



Os desdobramentos neurológicos da suplementação do ácido fólico: uma análise da infância à fase adulta

Tayná Arias¹, Thais Viana¹, Michelle Muto de Oliveira¹, Flávia Inácio Vigarini¹

REVISÃO NARRATIVA

RESUMO

Esta revisão objetiva compilar a literatura médica acerca da suplementação de ácido fólico e seus desdobramentos efetivos na qualidade de vida e tratamento em diferentes idades. Foram utilizados plataformas de busca online (Pubmed, Cochrane e Medline) com pesquisa dos marcadores “folic acid”, “supplementation”, “neurology”, “neural development” e “neural diseases”. Conclui-se que a suplementação de ácido fólico é benéfica em diferentes idades e de acordo com a necessidade indicada, pode apresentar bons prognósticos para pacientes com transtornos mentais, para idosos em declínio cognitivo e apresenta-se como fundamental durante a gravidez.

Palavras-chave: Ácido fólico, Suplementação, Neurologia, Desenvolvimento neural e Doenças neurais.

The neurological consequences of folic acid supplementation: an analysis from childhood to adulthood

ABSTRACT

This review aims to compile the medical literature on folic acid supplementation and its effective consequences on quality of life and treatment at different ages. Online search platforms (Pubmed, Cochrane and Medline) were used to search for the markers “folic acid”, “supplementation”, “neurology”, “neural development” and “neural diseases”. It is concluded that folic acid supplementation is beneficial at different ages and according to the indicated need, it can present good prognosis for patients with mental disorders, for elderly people in cognitive decline and is essential during pregnancy.

Keywords: Folic acid, Supplementation, Neurology, Neural development and Neural diseases.

Instituição afiliada – UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

Dados da publicação: Artigo recebido em 16 de Novembro e publicado em 26 de Dezembro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p6340-6353>

Autor correspondente: Tayná Arias Rolim tayna.arias@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

Os estudos do ácido fólico, assim como sua descoberta como substância, iniciou-se em 1940. Estava contido em extratos de levedura, fígado, espinafre, e a utilização dessa substância ajudaria a prevenir anemia causada por gravidez e malnutrição. O ácido fólico é uma forma comum de folato suplementado em alimentos fortificados, ele é composto por um anel de pteridina oxidado e um único resíduo de ácido glutâmico. Entende-se que a deficiência do ácido fólico pode propiciar uma vasta gama de patologias, como doenças neurológicas, erros metabólicos e de transporte de prótons, além de desordens mitocondriais e proteicas (22).

As deficiências de folato podem impactar em diversos mecanismos, induzindo por exemplo: defeito no transportador que pode levar a falha sistêmica e cerebral, a irregularidade no receptor causando convulsões, atrasos e/ou declínio do desenvolvimento, deficiência secundária que pode ter relação com outras patologias metabólicas hereditárias, ativação do sistema imunológico e promoção de estresse oxidativo (22).

Desde o último terço do século XX, o interesse na aplicação do ácido fólico é muito extenso, buscando o entendimento de seu papel no metabolismo e funções cerebrais em todas as idades. Afora seus impactos no humor, envelhecimento, funções cognitivas e na demência (33).

METODOLOGIA

Pesquisa estruturada como uma revisão narrativa exploratória abordando os desdobramentos neurológicos da suplementação do ácido fólico. Organizou-se de forma criteriosa um levantamento de estudos publicados nas bases de dados eletrônicas Pubmed, Cochrane e Medline. Os descritores utilizados para inquirição foram: “folic acid”; “supplementation”; “neurology”; “neural development” e “neural diseases”.

Foi utilizada a metodologia PICO (*population, issue of interest, comparison, outcome*) para estabelecer a elegibilidade dos artigos encontrados nas plataformas descritas anteriormente. A população delimitada foi dividida em: infância, vida adulta e idosos. O fator de interesse foi a suplementação de ácido fólico e os desdobramentos dessa administração nas diferentes idades. As comparações foram feitas de acordo com grupos controles e revisões que indiquem diferentes desfechos e prognósticos na suplementação do folato, assim como a indiferença da administração no desenvolvimento. E o desfecho abarca a quantificação do prognóstico nos diferentes grupos com o surgimento de algum efeito benéfico.

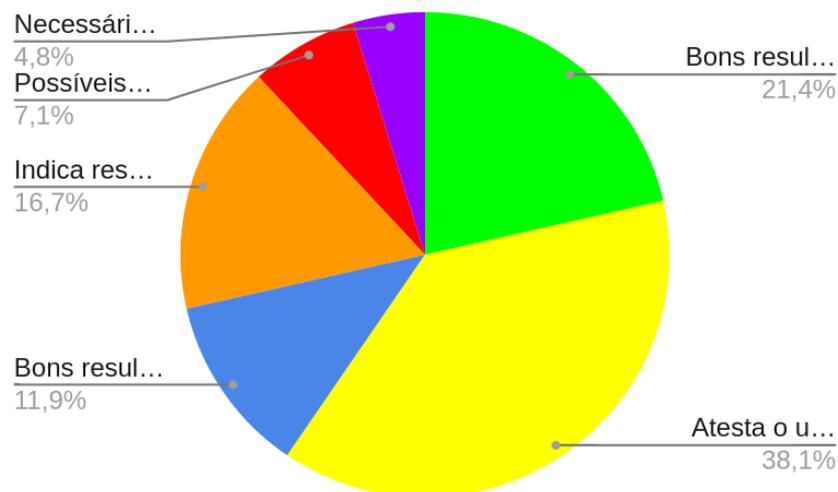
Os parâmetros de inclusão abrangem pesquisas publicadas em inglês ou português, sendo caracterizadas como revisões sistemáticas, revisões bibliográficas, metanálises e ensaios clínicos randomizados.

Após a seleção final, foram eleitos 42 artigos que respondem e subsidiam as questões levantadas.

RESULTADOS

De acordo com a metodologia aplicada e apontada, os artigos foram analisados e incluídos em categorias: bons resultados no uso de ácido fólico na gravidez, artigos que atestam bons resultados somente na gravidez, os que apresentam bons resultados na infância, aqueles que indicam boa aplicação na vida adulta, os que explicitaram possíveis complicações ou interações medicamentosas e artigos inconclusivos e que indicam somente a necessidade de mais estudos clínicos.

Figura 1: resultados em gráfico.



Bons resultados no uso de ácido fólico na velhice	9
Atesta o uso somente na gravidez	16
Bons resultados na infância	5
Indica resultado na vida adulta	7
Possíveis complicações ou interações medicamentosas	3
Necessário mais estudos	2

Fonte: elaborado

pelo autor



Como explicitado pelo gráfico, a maior parte da literatura atual (38,1% dos artigos pesquisados) indicam bons resultados do ácido fólico somente na gravidez, como amplamente aplicado e suplementado de acordo com diretrizes já estabelecidas.

Mas ainda, quando considerados os períodos da infância, vida adulta e senilidade em conjunto, cerca de 50% dos artigos apresentam bom desempenho da suplementação de folato. Quando de deficiência é bem estabelecida sua suplementação, mas em transtornos mentais e declínios cognitivos, ainda que não haja um protocolo bem estabelecido, é considerável o bom desempenho quando analisado o aspecto geral da suplementação.

Apenas 7,1% dos autores indicam interações medicamentosas que possam ser prejudiciais, mas entre os 4,8% que solicitam maiores estudos fica claro a necessidade de uma abordagem mais ampliada mesmo quando as interações estão em vigência.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso do folato para consolidação do sistema nervoso fetal já está bastante estabelecido. Contudo, os efeitos da suplementação do ácido fólico no tecido nervoso em desenvolvimento ainda requerem elucidação (1).

Em pesquisas experimentais, a deficiência de ácido fólico promoveu alterações na aprendizagem pós natal, afetando a memória de longo prazo e promovendo deficiências comportamentais. Entretanto, a suplementação da vitamina pós estabelecimento dos sintomas não apresentou impacto no desfecho (3).

Os defeitos de tubo neural são multifatoriais sendo intimamente relacionados ao nível socioeconômico materno, além disso, cerca de 70% dos defeitos do tubo neural (DTN) são evitáveis com a suplementação de ácido fólico periconcepcional (2). Assim, é recomendado que a suplementação comece entre 5 e 6 meses antes da concepção, porém, os riscos relacionados a altas doses de folato não superam os benefícios. Vale ressaltar que a maioria das crianças com DTN não nasceram de mães com deficiência de folato (36). Em contrapartida, o presente estudo observou que mães de crianças nascidas com defeitos congênitos, como anencefalia e espinha bífida, apresentavam o ácido formâmido glutâmico alterado em comparação a mães de crianças sem DTN (2).

Em uma meta análise, o estudo feito em ratos e camundongos, demonstrou que a alta ingestão de colina durante a gravidez levou ao aumento nas habilidades cognitivas da prole, principalmente na memória, porém a quantidade ideal ainda não foi estabelecida (9). Apesar dos resultados positivos decorrentes da suplementação na gestação, outros estudos demonstraram uma fraca relação da suplementação de AF (ácido fólico) e a prevalência de DTN, levando em consideração o possível aumento nos níveis de AF não metabolizado no organismo (10).

Os distúrbios associados à deficiência de folato atingem, provavelmente, mais idosos que não recebem uma nutrição adequada (26). A deficiência de folato leva a níveis sanguíneos elevados de homocisteína (Hcy), que lesam a neurogênese necessária para o aprendizado e memória. Tanto a deficiência de folato como o aumento de Hcy estão relacionados ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson (1).



Estudos visando prevenir o comprometimento cognitivo leve em idosos com homocisteína sérica elevada a partir do uso de vitamina B12 e suplemento de ácido fólico não observaram efeitos relevantes na diminuição do declínio cognitivo neste grupo, porém, o suplemento levou a uma diminuição significativa nos sintomas depressivos. Destaca-se uma interação negativa entre o uso de aspirina e o ácido fólico no funcionamento cognitivo (13).

Após análise de todas as pesquisas abordadas e tabuladas, verifica-se que a suplementação de ácido fólico tem papel de extrema importância em grupos designados, tais como: gestantes, idosos com declínio cognitivo e pacientes com transtornos mentais.

Ainda que a administração dessa vitamina como suplemento não tenha um protocolo em crianças e adultos, sua interação medicamentosa ou seus possíveis danos são baixos quando comparados a um benefício a longo prazo. A carência do folato impõem necessariamente uma suplementação até a correção dos níveis séricos.

REFERÊNCIAS

1. Balashova OA, Visina O, Borodinsky LN. Folate action in nervous system development and disease. *Developmental neurobiology* [Internet]. 2018;78(4):391–402. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29380544>
2. Barua S, Kuizon S, Junaid MA. Folic acid supplementation in pregnancy and implications in health and disease. *Journal of Biomedical Science* [Internet]. 2014 Aug 19;21(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4237823/>
3. Berrocal-Zaragoza MI, Sequeira JM, Murphy MM, Fernandez-Ballart JD, Abdel Baki SG, Bergold PJ, et al. Folate deficiency in rat pups during weaning causes learning and memory deficits. *The British Journal of Nutrition* [Internet]. 2014 Oct 28 [cited 2023 Dec 19];112(8):1323–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25313575/>
4. Caffrey A, McNulty H, Rollins M, Prasad G, Gaur P, Talcott JB, et al. Effects of maternal folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy on neurocognitive development in the child: an 11-year follow-up from a randomised controlled trial. *BMC Medicine*. 2021 Mar 10;19(1).
5. Chen H, Liu S, Ge B, Zhou D, Li M, Li W, et al. Effects of Folic Acid and Vitamin B12 Supplementation on Cognitive Impairment and Inflammation in Patients with Alzheimer’s Disease: A Randomized, Single-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *The Journal Of Prevention of Alzheimer’s Disease*. 2021;1–8.



6. Chen H, Liu S, Ji L, Wu T, Ji Y, Zhou Y, et al. Folic Acid Supplementation Mitigates Alzheimer's Disease by Reducing Inflammation: A Randomized Controlled Trial. *Mediators of Inflammation*. 2016;2016:1–10.
7. Czeizel A, Dudás I, Vereczkey A, Bánhidy F. Folate Deficiency and Folic Acid Supplementation: The Prevention of Neural-Tube Defects and Congenital Heart Defects. *Nutrients*. 2013 Nov 21;5(11):4760–75.
8. Deng Y, Wang D, Wang K, Kwok T. High serum folate is associated with brain atrophy in older diabetic people with vitamin B12 deficiency. *The journal of nutrition, health & aging*. 2017 Oct 6;21(9):1065–71.
9. Irvine N, England-Mason G, Field CJ, Dewey D, Aghajafari F. Prenatal Folate and Choline Levels and Brain and Cognitive Development in Children: A Critical Narrative Review. *Nutrients*. 2022 Jan 15;14(2):364.
10. Isaković J, Šimunić I, Jagečić D, Hribljan V, Mitrečić D. Overview of Neural Tube Defects: Gene–Environment Interactions, Preventative Approaches and Future Perspectives. *Biomedicines* [Internet]. 2022 May 1;10(5):965. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/5/965>
11. Kachanov D, Karabanova A, Knyazeva M, Vedzizheva H, Makhtamerzaeva H, Ulikhanian E, et al. INFLUENCE OF PROFICIENCY OF SYNTHETIC FOLIC ACID ON THE NEUROLOGICAL SYMPTOMS OF RATS. *Georgian Med News* [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 19];33–6. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mdl-37522770>
12. Kaye AD, Jeha GM, Pham AD, Fuller MC, Lerner ZI, Sibley GT, et al. Folic Acid Supplementation in Patients with Elevated Homocysteine Levels. *Advances in Therapy*. 2020 Aug 26;37(10):4149–64.
13. Kwok T, Wu Y, Lee J, Lee R, Yung CY, Choi G, et al. A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients. *Clinical Nutrition*. 2019 Nov;
14. Lassi ZS, Salam RA, Haider BA, Bhutta ZA. Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 Mar 28;(3).
15. Li Z, Zhou D, Zhang D, Zhao J, Li W, Sun Y, et al. Folic Acid Inhibits Aging-Induced Telomere Attrition and Apoptosis in Astrocytes In Vivo and In Vitro. *Cerebral Cortex*



- (New York, NY: 1991) [Internet]. 2022 Jan 10 [cited 2023 Dec 19];32(2):286–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34223882/>
16. Liew SC. Folic acid and diseases - supplement it or not? *Revista da Associação Médica Brasileira* [Internet]. 2016 Feb;62(1):90–100. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302016000100090
17. McCleery J, Abraham RP, Denton DA, Rutjes AW, Chong LY, Al-Assaf AS, et al. Vitamin and mineral supplementation for preventing dementia or delaying cognitive decline in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018 Nov 1;11(11).
18. McCleery J, Abraham RP, Denton DA, Rutjes AW, Chong LY, Al-Assaf AS, et al. Vitamin and mineral supplementation for preventing dementia or delaying cognitive decline in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018 Nov 1;11(11).
19. McNulty H, Rollins M, Cassidy T, Caffrey A, Marshall B, Dornan J, et al. Effect of continued folic acid supplementation beyond the first trimester of pregnancy on cognitive performance in the child: a follow-up study from a randomized controlled trial (FASSTT Offspring Trial). *BMC Medicine*. 2019 Oct 31;17(1).
20. Mills JL, Molloy AM, Reynolds EH. Do the benefits of folic acid fortification outweigh the risk of masking vitamin B12 deficiency? *BMJ*. 2018 Mar 1;k724.
21. Nguyen PH, Gonzalez-Casanova I, Young MF, Truong TV, Hoang H, Nguyen H, et al. Preconception Micronutrient Supplementation with Iron and Folic Acid Compared with Folic Acid Alone Affects Linear Growth and Fine Motor Development at 2 Years of Age: A Randomized Controlled Trial in Vietnam. *The Journal of Nutrition*. 2017 Jun 14;147(8):1593–601.
22. Pope S, Artuch R, Heales S, Rahman S. Cerebral folate deficiency: Analytical tests and differential diagnosis. *Journal of Inherited Metabolic Disease* [Internet]. 2019 Jul 1;42(4):655–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30916789/>
23. Ramaekers VTh, Quadros EV. Cerebral Folate Deficiency Syndrome: Early Diagnosis, Intervention and Treatment Strategies. *Nutrients*. 2022 Jul 28;14(15):3096.
24. Rodrigues V, Conde S, de F, Roberto M. Impact of Maternal Folic Acid Supplementation on Descendants' Kidney in Adulthood. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2023 Apr 1;45(04):207–14.



25. Sato K. Why is folate effective in preventing neural tube closure defects? *Med Hypotheses* [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 19];109429–9. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mdl-31634773>
26. Shulpekova Y, Nechaev V, Kardasheva S, Sedova A, Kurbatova A, Bueverova E, et al. The Concept of Folic Acid in Health and Disease. *Molecules* [Internet]. 2021 Jun 18;26(12):3731. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/12/3731/pdf>
27. Sijlmassi O, Del Río Sevilla A, Maldonado Bautista E, Barrio Asensio M del C. Gestational folic acid deficiency alters embryonic eye development: Possible role of basement membrane proteins in eye malformations. *Nutrition*. 2021 Oct;90:111250.
28. Smith AD, Refsum H. Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment. *Annual Review of Nutrition*. 2016 Jul 17;36(1):211–39.
29. Steenweg-de Graaff J, Roza SJ, Walstra AN, El Marroun H, Steegers EAP, Jaddoe VVW, et al. Associations of maternal folic acid supplementation and folate concentrations during pregnancy with foetal and child head growth: the Generation R Study. *European Journal of Nutrition*. 2015 Oct 26;56(1):65–75.
30. Stover PJ, Durga J, Field MS. Folate nutrition and blood–brain barrier dysfunction. *Current Opinion in Biotechnology*. 2017 Apr;44:146–52.
31. Strand TA, Taneja S, Ueland PM, Refsum H, Bahl R, Schneede J, et al. Cobalamin and folate status predicts mental development scores in North Indian children 12–18 mo of age. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2020 Mar 5];97(2):310–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23283502>
32. The effect of folate and VitB12 in the treatment of MCI patients with hyperhomocysteinemia. *Journal of Clinical Neuroscience* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Jul 25];81:65–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0967586820315228#b0035>
33. The neurology of folic acid deficiency. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. 2014 Jan 1;120:927–43. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702040870000619>
34. Trincado J, Caneo C. Is augmentation with folate effective for major depressive disorder? *Medwave*. 2018 Jan 30;18(01):e7155–5.



35. Valentin M, Coste Mazeau P, Zerah M, Ceccaldi PF, Benachi A, Luton D. Acid folic and pregnancy: A mandatory supplementation. *Annales D'endocrinologie* [Internet]. 2018 Apr 1;79(2):91–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433770/>
36. van Gool JD, Hirche H, Lax H, De Schaepdrijver L. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review. *Reproductive Toxicology*. 2018 Sep;80:73–84.
37. Viridi S, Jadavji NM. The Impact of Maternal Foliates on Brain Development and Function after Birth. *pesquisabvsaludorg* [Internet]. 2022 [cited 2023 Dec 19]; Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mdl-36144280>
38. Viridi S, McKee AM, Nuthi M, Jadavji NM. The Role of One-Carbon Metabolism in Healthy Brain Aging. *Nutrients* [Internet]. 2023 Sep 7 [cited 2023 Nov 28];15(18):3891. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37764675/>
39. Viswanathan M, Treiman KA, Kish-Doto J, Middleton JC, Coker-Schwimmer EJJ, Nicholson WK. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects. *JAMA*. 2017 Jan 10;317(2):190.
40. Wang X, Yu J, Wang J. Neural Tube Defects and Folate Deficiency: Is DNA Repair Defective? *Int j mol sci (Online)* [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 19]; Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mdl-36768542>
41. Zhao Y, Huang G, Chen S, Gou Y, Dong Z, Zhang X. Folic acid deficiency increases brain cell injury via autophagy enhancement after focal cerebral ischemia. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2016 Dec;38:41–9.
42. Zhou D, Sun Y, Qian Z, Wang Z, Zhang D, Li Z, et al. Long-term dietary folic acid supplementation attenuated aging-induced hippocampus atrophy and promoted glucose uptake in 25-month-old rats with cognitive decline. *The Journal of Nutritional Biochemistry* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2023 Oct 30];117:109328. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095528632300061X?casa_token=pXLc5-vBuLgAAAAA:5skMxJrUSwi-WMxXo-4ba5Ndz18ITVXzaW-OxqImRbOuXqjlsFaaKQ_IQilLK1OMevLI23fANTE



Os desdobramentos neurológicos da suplementação do ácido fólico: uma análise da infância à fase adulta

Arias T. et. al.



Os desdobramentos neurológicos da suplementação do ácido fólico: uma análise da infância à fase adulta

Arias T. et. al.



Os desdobramentos neurológicos da suplementação do ácido fólico: uma análise da infância à fase adulta

Arias T. et. al.