

IMPORTÂNCIA DO ÁCIDO FÓLICO NA GESTAÇÃO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DESCRITIVA

IMPORTANCE OF FOLIC ACID IN PREGNANCY: BIBLIOGRAPHIC REVIEW DESCRIPTIVE

DOI: <http://dx.doi.org/10.16891/2317-434X.v9.e2.a2021.pp1141-1146a> Recebido em 14.04.2021 | Aceito em: 18.06.2021

Letícia Sousa Oliveira^a, Bianca Caroline da Cunha Germano^b, Dany Geraldo Kramer^c

*Discente do curso de medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Norte^a
Médica. Hospital Maternidade Escola Januário Cicco - Universidade Federal do Rio Grande do Norte^b
Prof. Dr. Programa de Pós - Graduação em Saúde da Família no Nordeste - RENASF; Departamento de
Engenharia Têxtil. Universidade Federal do Rio Grande do Norte^c
E-mail: dgkcs@yahoo.com.br*

RESUMO

O ácido fólico (vitamina B9) é um importante micronutriente para as gestantes, uma vez que é essencial na formação de precursores de DNA e divisão celular. Na gestação, esse fato é observado intensamente no feto, podendo a deficiência de ácido fólico acarretar alterações morfológicas neste. Assim, o presente estudo objetivou discutir acerca da importância do ácido fólico na gestação. Para tanto, realizou-se uma pesquisa bibliográfica sobre o tema, sendo utilizados os uni-termos: Gestação; Gravidez; Ácido Fólico e Vitamina B9 para pesquisa de referências publicadas nos últimos 05 anos. A deficiência de ácido fólico pode levar a defeitos do tubo neural no feto e à anemia megaloblástica na mãe, assim como é indispensável na regulação normal de células nervosas, na promoção do crescimento e no desenvolvimento cognitivo, psicológico e social. Apesar do debate risco-benefício em torno da fortificação de alimentos com ácido fólico, a totalidade das evidências sugere que os efeitos adversos associados à superexposição de ácido fólico são improváveis nos níveis geralmente baixos de sua suplementação obrigatória de alimentos, sendo, assim, essencial o estímulo ao seu consumo, principalmente em gestantes.

Palavras-chave: Folato; Benefícios; Efeitos adversos.

ABSTRACT

Folic acid (vitamin B9) is an important micronutrient for pregnant women, since it is essential in the formation of DNA precursors and cell division. In pregnancy, this fact is intensely observed in the fetus, and the deficiency of folic acid can cause morphological changes in the fetus. Thus, the present study aimed to discuss the importance of folic acid in pregnancy. For this purpose, a bibliographic research on the theme was carried out, using the uni-terms: Gestation; Pregnancy; Folic Acid and Vitamin B9 for research of references published in the last 05 years. Deficiency of folic acid can lead to neural tube defects in the fetus and megaloblastic anemia in the mother, just as it is indispensable in the normal regulation of nerve cells, in promoting growth and in cognitive, psychological and social development. Despite the risk-benefit debate surrounding fortification of foods with folic acid, all the evidence suggests that the adverse effects associated with overexposure of folic acid are unlikely at the generally low levels of your mandatory food supplementation, thus being essential stimulating their consumption, especially in pregnant women.

Keyword: Folate; Benefits; Adverse effects.

INTRODUÇÃO

O ácido fólico ou ácido pteroilglutâmico é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B (vitamina B9), essencial para uma gravidez saudável. A estrutura química do ácido fólico consiste em três partes: um anel de pteridina, ácido p-aminobenzóico e uma molécula de ácido L-glutâmico (LINHARES; CESAR, 2017).

O efeito do folato na gravidez foi reconhecido através da descoberta original do folato por Lucy Wills em 1931 para o tratamento da anemia macrocítica em mulheres grávidas; posteriormente, descobriu-se que o fator ativo era o folato (CAFFREY *et al.*, 2018A). Desde a década de 1990, têm-se evidências irrefutáveis de que a ingestão materna de ácido fólico antes e durante o início da gravidez previne a espinha bífida e outros defeitos congênitos do tubo neural, sendo, em 1992, recomendado que as mulheres tomassem 0,4 mg de ácido fólico por dia para reduzir o risco de gravidez afetada por defeito do tubo neural (DTN). (BERRY, 2019). Posteriormente, em 1996, foi aprovada a fortificação obrigatória com ácido fólico de produtos enriquecidos com grãos de cereais.

Assim, o ácido fólico é a forma sintetizada de folato presente em alimentos fortificados e suplementos, tendo maior biodisponibilidade do que o folato natural, que é encontrado nos alimentos, especialmente em frutas, vegetais de folhas verdes e fígado (KHAN; JIALAL, 2020).

O ácido fólico é de fundamental importância durante a gravidez e no desenvolvimento fetal, sendo essencial para a divisão celular, para o crescimento do tecido, no neurodesenvolvimento e no desempenho cognitivo na infância e na prevenção de anemia megaloblástica na gestante (MCNULTY *et al.*, 2019; LINHARES; CESAR, 2017; CAFFREY *et al.*, 2018A). Essa sua importância é em razão do folato participar da divisão celular e do crescimento do tecido, agindo como o cofator-chave no metabolismo de um carbono e, portanto, necessário para a biossíntese de nucleotídeos, metabolismo de aminoácidos e numerosas reações de metilação; bem como no envolvimento da proliferação e crescimento de células neuronais e na síntese de neurotransmissores (KHAN; JIALAL, 2020; MCNULTY *et al.*, 2019; CAFFREY *et al.*, 2018A).

Evidências experimentais de estudos *in vivo* mostram que o transporte placentário ativo de folato e concentrações elevadas de folato total são encontradas no cérebro durante o desenvolvimento fetal inicial, enquanto a deficiência de folato no pré-natal foi mostrada em modelos animais que ocorre a diminuição da proliferação

de células progenitoras, aumentam a apoptose e provocam mudanças estruturais no cérebro (BERRY, 2019; MCNULTY *et al.*, 2019).

Além disso, há evidências científicas há mais de 3 décadas que o ácido fólico tem efeito protetor na prevenção de defeitos do DTN, incluindo espinha bífida, anencefalia, encefalocele e hidrocefalia. Dessa forma, levando a recomendações globais para a suplementação de ácido fólico antes e no início da gravidez, a qual reduz em até 75% o risco de o bebê nascer com DTN (CAFFREY *et al.*, 2018A; LINHARES; CESAR, 2017).

Os DTN são o maior grupo de anomalias do sistema nervoso central definido pelo fechamento incompleto do tubo neural embrionário e estão entre as causas congênitas mais prevalentes de morbidade e mortalidade em lactentes em todo o mundo (CAFFREY *et al.*, 2018A). Nesse contexto, além do ácido fólico diminuir o índice de casos de DTN, estudos apontam que defeitos cardíacos, fendas orais faciais e anomalias do trato urinário foram significativamente reduzidas em mulheres que usam multivitaminas contendo ácido fólico durante o período periconcepcional (CAFFREY *et al.*, 2018A; CAFFREY *et al.*, 2018B).

Neste contexto, este artigo possui como objetivo abordar de forma simplificada os principais benefícios do ácido fólico, além da sua atuação molecular no desenvolvimento do feto.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica descritiva a qual os descritores utilizados foram: “*pregnancy; folic acid*” na base de dados do *PubMed.gov*, entre o ano de 2017 a 2021. Os resultados obtidos foram de 1415 artigos na qual foram excluídos aqueles que eram apenas resumos, livros e documentos e teste controlado e aleatório, tendo como critérios de inclusão aqueles que eram artigos completos de ensaio clínico, meta-análise e revisão sistêmica, resultando em 206 resultados. Dessa forma, entre estes foram excluídos aqueles que não tinham relação direta com a gestação; ação, suplementação e deficiência do ácido fólico. Com isso, resultando em 11 artigos que propuseram este trabalho.

Vale salientar que o autor “CAFFREY, Aoife *et al*” possui artigos de suma importância sobre os pilares que circundam o ácido fólico, tendo revisões e pesquisas completas e essenciais para a proposta deste artigo. Devido a isso, este autor, em seus dois artigos que se encontram referenciados neste trabalho, é um dos mais

citados.

ATUAÇÃO DO ÁCIDO FÓLICO A NÍVEL MOLECULAR

O folato, como a vitamina B12, é um fornecedor de resíduos de 1 carbono (C1) para a síntese de DNA e RNA. A forma potente do ácido fólico é o tetrahidrofolato (THF) (KHAN; JIALAL, 2020).

Dessa forma, o ácido fólico atua como cofator chave no metabolismo de C1 e, portanto, necessário para a biossíntese de nucleotídeos, metabolismo de aminoácidos e numerosas reações de metilação, sendo essencial para a formação e desenvolvimento do cérebro fetal, devido ao seu envolvimento na proliferação e crescimento de células neuronais e na síntese de neurotransmissores. O cérebro em desenvolvimento é vulnerável a essas reações dependentes de folato, com isso, um baixo teor de ácido fólico durante a gravidez pode prejudicar o desenvolvimento cerebral ideal (MCNULTY *et al.*, 2019; CAFFREY *et al.*, 2018A; CAFFREY *et al.*, 2018B).

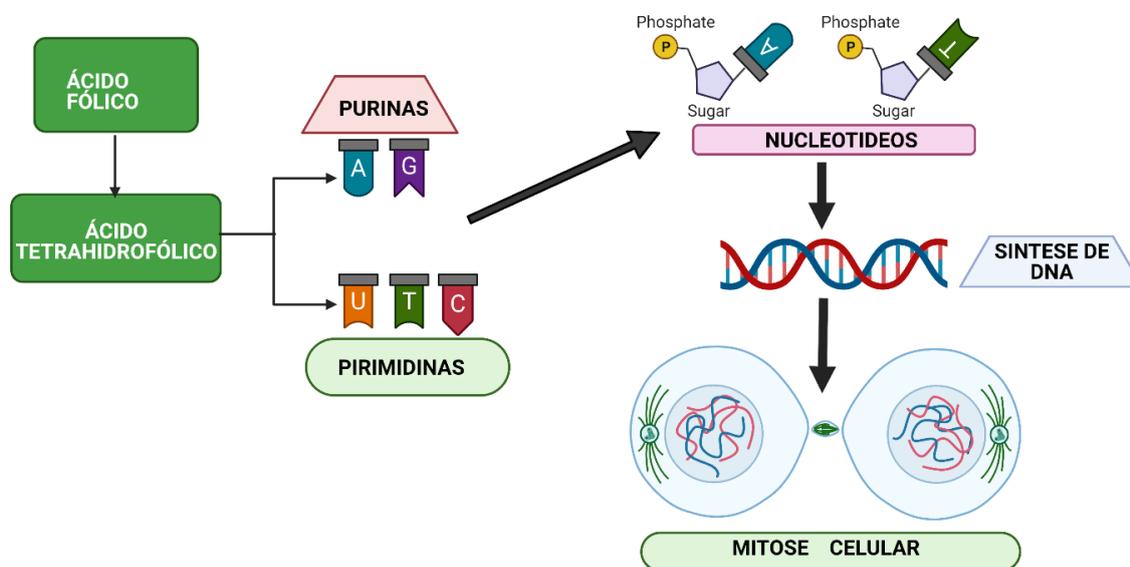
As coenzimas de folato atuam na mediação da transferência e utilização de unidades C1 nas vias metabólicas que envolvem a interação com a vitamina B12, a vitamina B6 e a riboflavina. Os folatos reduzidos entram no ciclo C1 como o THF, que adquire uma unidade de carbono da serina em uma vitamina B6-dependente da reação e, subsequentemente, forma 5,10-metileno THF, que é necessário para a síntese de ácidos nucleicos, ou convertido em 5-metiltetra-hidrofolato (5-

metil THF) por uma enzima dependente de riboflavina (KHAN; JIALAL, 2020; CAFFREY *et al.*, 2018A; CAFFREY *et al.*, 2018B).

Em síntese, a maior parte do folato sérico está presente na forma inativa de 5-metil THFA. Ao entrar nas células, o 5-metil THF desmetila em THFA - a forma biologicamente ativa envolvida em reações enzimáticas dependentes de folato. A vitamina B12 serve como um cofator para que essa desmetilação ocorra, e, na sua ausência, o folato é aprisionado dentro das células como 5-metil THF. O THF está envolvido na formação de muitas coenzimas em sistemas metabólicos, particularmente para a síntese de purinas e pirimidinas, síntese de nucleoproteínas e manutenção na eritropoiese (Figura 01) (KHAN; JIALAL, 2020; CAFFREY *et al.*, 2018B).

Dentro do ciclo de metionina, 5-metil THF é necessário para a remetilação da homocisteína através da vitamina B12. A metionina promove a geração de S-adenosilmetionina - o doador de metila essencial para inúmeras reações de metilação genômica e não genômica necessárias para o sistema nervoso. Essa via é essencial para a metilação do DNA, que pode desempenhar um papel fundamental no controle da expressão gênica no processo de epigenética; assim como nas vias sintéticas dos neurotransmissores (dopamina, noradrenalina e serotonina), mielinização e fosfolipídios que são importantes para o funcionamento normal do cérebro (KHAN; JIALAL, 2020; CAFFREY *et al.*, 2018A; CAFFREY *et al.*, 2018B).

Figura 01. Resumo da síntese do ácido fólico intracelular na formação de purinas e pirimidinas, síntese de nucleoproteínas e do funcionamento final da célula. Criado por: biorender.com.



As modificações epigenéticas no útero podem afetar a saúde da prole na vida adulta, com comprovações emergentes apontando que o folato materno pode provocar efeitos epigenéticos na gravidez por meio da metilação do DNA que, por sua vez, pode estar subjacente à programação fetal e ao desenvolvimento do cérebro fetal (CAFFREY *et al.*, 2018B; CAFFREY *et al.*, 2018A).

APLICAÇÃO DO ÁCIDO FÓLICO

O ácido fólico protege contra o DTN a qual sua suplementação recomendada durante o período pré-concepção e no primeiro trimestre da gravidez são 4,0-5,0 mg por dia até 12 semanas de gestação para mulheres com alto risco de ter um feto afetado, e 0,4-1,0 mg por dia para mulheres com baixo risco; bem como pode ter outras funções na saúde da prole, particularmente, em relação ao desenvolvimento cognitivo da criança (MCNULTY *et al.*, 2019; WEN *et al.*, 2018; CAFFREY *et al.*, 2018B; HENRY *et al.*, 2018).

A associação entre a neurologia e o estado de vitamina B tem sido bastante investigada, com evidências de que a deficiência de folato pode levar à metilação aberrante e pode, por sua vez, afetar a neurocognição (CAFFREY *et al.*, 2018A; CAFFREY *et al.*, 2018B).

O estudo, por McNulty (2019), para avaliação do desempenho cognitivo de crianças, realizado durante o 2º e 3º trimestre da gravidez em mães participantes, apontou que a suplementação contínua de ácido fólico durante a gravidez, além do período inicial recomendado para prevenir DTN, pode ter efeitos benéficos no desenvolvimento cognitivo da criança, com pontuações significativamente mais altas no que tange ao raciocínio de palavras e cognição em comparação ao grupo controle.

Outro estudo também apontou que as crianças, cuja mãe fez uso do ácido fólico durante toda a gravidez, pontuaram significativamente mais em inteligência emocional e resiliência (HENRY *et al.*, 2018).

Somado a isso, o ácido fólico é necessário para a síntese de purinas e do timidilato, tornando-se essencial para a síntese dos ácidos desoxirribonucleico (DNA) e ribonucleico (RNA), sendo elemento fundamental na eritropoiese (LINHARES; CESAR, 2017; KHAN; JIALAL, 2020). As causas mais comuns de anemia da gravidez são deficiência de ferro e/ou folato, decorrentes do aumento das necessidades fetais, frequentemente agravada pela diminuição das reservas maternas de nutrientes, sendo potencializada conforme a gravidez progride (CAFFREY *et al.*, 2018A).

O ácido fólico também é indispensável na regulação do desenvolvimento normal de células nervosas, na prevenção de DTN, na promoção do crescimento e desenvolvimento normais do ser humano, como a diminuição do risco de deficiências congênitas associadas ao diabetes e ao autismo e, até mesmo, da leucemia infantil (KHAN; JIALAL, 2020; LINHARES; CESAR, 2017).

Acrescenta a isso que, apesar de ainda ser controverso em alguns estudos, a suplementação de altas doses, de preferência até 3 meses antes da gravidez até o final, de ácido fólico pode funcionar na prevenção do desenvolvimento da pré-eclâmpsia, sugerindo uma redução do risco de 60% da mesma (WEN *et al.*, 2018; LIU *et al.*, 2018; ZHENG *et al.*, 2020).

Estudos observacionais, apesar de ainda existir controvérsias, sugeriram que o baixo nível de folato materno também está associado a um risco aumentado de outros resultados adversos da gravidez, incluindo

hipertensão gestacional e parto prematuro (ZHENG *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2018; CAFFREY *et al.*, 2018A).

Os níveis elevados de homocisteína no sangue são uma causa de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia, sendo a deficiência nutricional de ácido fólico a principal causa da homocisteína adquirida (LIU *et al.*, 2018; ZHENG *et al.*, 2020). Com isso, o ácido fólico é uma coenzima importante da síntese de DNA celular e desempenha um papel importante na produção placentária e no crescimento e desenvolvimento fetal; além de reduzir a incidência de anemia megaloblástica e aborto, de promover o crescimento e desenvolvimento fetal, de expandir os vasos sanguíneos da placenta e de aumentar o suprimento de sangue da placenta (ZHENG *et al.*, 2020; KHAN; JIALAL, 2020; WEN *et al.*, 2018).

Outros fatores que contribuem para a

implementação inadequada da suplementação do ácido fólico são: menor escolaridade (das mulheres), ser dona de casa e gravidez não planejada; ademais, a escolaridade mais elevada pode aumentar a consciência das mulheres sobre a necessidade da suplementação de ácido fólico e a compreensão da sua importância (KHAN; JIALAL, 2020; EZZEDDIN; ZAVOSHY; NOROOZI, 2019).

Apesar do ácido fólico ser estudado há décadas, ainda sim é um assunto que rege diversas pesquisas. Além disso, diante da contradição da literatura, não se sabe com sua totalidade o valor ideal da sua suplementação para que se evite os duvidosos e raros efeitos adversos (Tabela 01). Porém, ao mesmo tempo, é solidificado o quanto o ácido fólico possui benefícios, sendo, assim, essencial o estímulo ao seu consumo, principalmente em gestantes

Tabela 01. Principais benefícios e possíveis efeitos adversos da suplementação de ácido fólico

Referências	Benefícios	Possíveis efeitos adversos
BERRY, 2019; EZZEDDIN; ZAVOSHY; NOROOZI, 2019; CAFFREY <i>et al.</i> , 2018A.	Proteção contra defeitos congênitos do tubo neural e outras anormalidades congênitas	Dano neurológico; Irritabilidade e distúrbio do sono.
KHAN; JIALAL, 2020; MCNULTY <i>et al.</i> , 2019; HENRY <i>et al.</i> , 2018; CAFFREY <i>et al.</i> , 2018A; CAFFREY <i>et al.</i> , 2018B.	Benefícios no desenvolvimento cognitivo, psicológico e social; Diminuição do risco de deficiências congênitas associadas ao diabetes e autismo; Diminuição do risco de leucemia infantil.	Crescimento de adenomas colorretais; Aumenta o risco de câncer; Reações alérgicas, eritema, prurido e rash cutâneo; Broncoespasmo;
KHAN; JIALAL, 2020; ZHENG <i>et al.</i> , 2020; BERRY, 2019; EZZEDDIN; ZAVOSHY; NOROOZI, 2019; MCNULTY <i>et al.</i> , 2019; CAFFREY <i>et al.</i> , 2018A; LIU <i>et al.</i> , 2018;	Redução do risco de pré-eclâmpsia; Prevenção da anemia megaloblástica em gestantes; Redução do risco de glossite, estomatite angular e úlceras orais.	

CONCLUSÃO

A suplementação contínua com ácido fólico durante a gravidez resulta em mudanças significativas na metilação do DNA, a qual está relacionada com genes que contribuem para o desenvolvimento do cérebro, porém, em razão de ser uma pesquisa recente, ainda são necessários mais estudos que estabeleçam uma nova diretriz para a suplementação do ácido fólico. Além disso, tal substância contribui de forma significativa para outras patologias congênitas, como o DTN, apontando o quanto é necessária a maximização da sua implementação antes

da gravidez e a sua continuação após, por meio do incentivo, principalmente, em classes mais vulneráveis com pouco conhecimento.

Embora o debate risco-benefício em torno da fortificação de alimentos com ácido fólico continue entre os pesquisadores, a totalidade das evidências neste momento sugere que os efeitos adversos associados à superexposição de ácido fólico, que podem causar os adenomas colorretais e danos neurológicos, são improváveis nos níveis geralmente baixos de sua suplementação obrigatória de alimentos.

REFERENCES

CAFFREY, Aoife *et al.* Maternal folate nutrition and offspring health: evidence and current controversies. **Proceedings Of The Nutrition Society**, [S.L.], v. 78, n. 02, p. 208-220, 26 dez. 2018A. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0029665118002689>.

CAFFREY, Aoife *et al.* Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 107, n. 4, p. 566-575, 1 abr. 2018B. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqx069>.

BERRY, Robert J. Lack of historical evidence to support folic acid exacerbation of the neuropathy caused by vitamin B12 deficiency. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 110, n. 3, p. 554-561, 12 jun. 2019. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqz089>.

EZZEDDIN, Neda; ZAVOSHY, Rosa; NOROOZI, Mostafa. Prevalence of folic acid supplement consumption before and during pregnancy, and its determinants among community health center referrals. **Obstetrics & Gynecology Science**, [S.L.], v. 62, n. 6, p. 454-462, 2019. Korean Society of Obstetrics and Gynecology. <http://dx.doi.org/10.5468/ogs.2019.62.6.454>.

KHAN, Kashif M.; JIALAL, Ishwarlal. Folic Acid Deficiency. **Statpearls Publishing**, Treasure Island, jan. 2020.

LIU, Cheng *et al.* Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis. **Archives Of Gynecology**

And Obstetrics, [S.L.], v. 298, n. 4, p. 697-704, 5 jul. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-018-4823-4>.

LINHARES, Angélica Ozório; CESAR, Juraci Almeida. Suplementação com ácido fólico entre gestantes no extremo Sul do Brasil: prevalência e fatores associados. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 22, n. 2, p. 535-542, fev. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232017222.06302016>.

MCNULTY, Helene *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**, [S.L.], v. 17, n. 131 out. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-019-1432-4>.

WEN, Shi Wu *et al.* Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase iii, randomised controlled, international, multicentre trial. **Bmj**, [S.L.], 12 set. 2018. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k3478>.

HENRY, Lesley-Anne *et al.* Folic Acid Supplementation throughout pregnancy: psychological developmental benefits for children. **Acta Paediatrica**, [S.L.], v. 107, n. 8, p. 1370-1378, 26 mar. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/apa.14290>.

ZHENG, Lili *et al.* The effect of folic acid throughout pregnancy among pregnant women at high risk of pre-eclampsia: a randomized clinical trial. **Pregnancy Hypertension**, [S.L.], v. 19, p. 253-258, jan. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2020.01.005>.