

**Interação entre o ácido fólico e acidente vascular encefálico: uma revisão integrativa da literatura**

**Interaction between folic acid and brain vascular accident: an integrative literature review**

**Interacción entre ácido fólico y accidente vascular cerebral: una revisión bibliográfica integradora**

Recebido: 22/04/2020 | Revisado: 25/04/2020 | Aceito: 29/04/2020 | Publicado: 03/05/2020

**Kalina Pessoa Daniel de Sousa**

<https://orcid.org/0000-0002-3566-5323>

E-mail: [kalina\\_pessoa@hotmail.com](mailto:kalina_pessoa@hotmail.com)

Faculdade de Medicina de Olinda – FMO

**Irineu Jefferson Wanderley Pessoa**

<https://orcid.org/0000-0001-6461-2637>

E-mail: [peppessoa@gmail.com](mailto:peppessoa@gmail.com)

Faculdade de Medicina de Olinda – FMO

**Guilherme Cavalcanti de Melo Rocha Carvalho**

<https://orcid.org/0000-0001-5944-4077>

Faculdade de Medicina de Olinda – FMO

E-mail: [guigakavalcanti@gmail.com](mailto:guigakavalcanti@gmail.com)

**Tharcia Kiara Beserra de Oliveira**

<https://orcid.org/0000-0001-6352-7254>

Faculdade de Medicina de Olinda/FMO

E-mail: [tharcia\\_kiara@hotmail.com](mailto:tharcia_kiara@hotmail.com)

**Resumo**

O estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática com o intuito de correlacionar a deficiência da vitamina B9 (ácido fólico) com a presença do Acidente Vascular Encefálico - AVE. Trata-se de um estudo de revisão sistemática de literatura, que seguiu orientações encontradas em trabalhos científicos. A pergunta que direcionou a revisão foi: “O uso do ácido fólico pode prevenir o acidente vascular encefálico?” Estudos observacionais relataram que o uso de ácido fólico promove efeitos benéficos na proteção e prevenção de algumas

doenças, entre elas o Acidente Vascular Encefálico isquêmico - AVEi. Estudos indicam que um risco de 10% menor de AVE e um risco 4% menor de doenças cardiovasculares com suplementação do ácido fólico. Além disso, sugere que níveis baixos de homocisteína sérica estariam correlacionados com a menor incidência de doenças cardiovasculares. A suplementação com ácido fólico e B12 pode reduzir o risco do primeiro acidente vascular encefálico. Sendo imprescindíveis estudos mais aprofundados quanto aos seus efeitos benéficos, tratamento ou prevenção do AVE.

**Palavras-chave:** Acidente vascular encefálico; Ácido Fólico; Cianocobalamina.

### **Abstract**

The study aimed to carry out a systematic review in order to correlate vitamin B9 (folic acid) deficiency with the presence of Stroke - Stroke. This is a study of systematic literature review, which followed guidelines found in scientific works. The question that guided the review was: “Can the use of folic acid prevent stroke?” Observational studies have reported that the use of folic acid promotes beneficial effects in the protection and prevention of some diseases, among them ischemic stroke - stroke. Studies indicate that a 10% lower risk of stroke and a 4% lower risk of cardiovascular disease with folic acid supplementation. In addition, it suggests that lower levels of serum homocysteine are correlated with a lower incidence of cardiovascular disease. Supplementation with folic acid and B12 can reduce the risk of the first stroke. Therefore, more in-depth studies are essential as to its beneficial effects, treatment or prevention of stroke.

**Keywords:** Stroke; Folic Acid; Cyanocobalamin.

### **Resumen**

El estudio tuvo como objetivo llevar a cabo una revisión sistemática para correlacionar la deficiencia de vitamina B9 (ácido fólico) con la presencia de Stroke - Stroke. Este es un estudio de revisión sistemática de la literatura, que siguió las pautas encontradas en trabajos científicos. La pregunta que guió la revisión fue: “¿Puede el uso de ácido fólico prevenir el accidente cerebrovascular? Los estudios de observación han informado que el uso de ácido fólico promueve efectos beneficiosos en la protección y prevención de algunas enfermedades, entre ellas el accidente cerebrovascular isquémico. Los estudios indican que un riesgo 10% menor de accidente cerebrovascular y un riesgo 4% menor de enfermedad cardiovascular con suplementos de ácido fólico. Además, sugiere que niveles más bajos de homocisteína en suero estarían correlacionados con una menor incidencia de enfermedad cardiovascular. La

suplementación con ácido fólico y B12 puede reducir el riesgo del primer accidente cerebrovascular. Por lo tanto, los estudios más profundos son esenciales en cuanto a sus efectos beneficiosos, el tratamiento o la prevención del accidente cerebrovascular.

**Palabras-clave:** Accidente cerebrovascular; Ácido Fólico; Cianocobalamina.

## 1. Introdução

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) representa a principal causa de morte por doenças cardiovasculares, sendo a segunda causa de óbito no mundo e a primeira no Brasil (Meschia et al., 2014). Além disso, está entre as causas mais comuns de deficiências cognitivas adquiridas durante a idade adulta, com um considerável aumento na prevalência nas próximas décadas diante do envelhecimento da população geral (Richard et al., 2020).

Pode ser definido como o surgimento de um déficit neurológico súbito causado por uma alteração nos vasos sanguíneos do sistema nervoso central. Classicamente dividido em 2 subtipos, isquêmico (AVEi) que ocorre pela obstrução ou redução brusca do fluxo sanguíneo em uma artéria cerebral bloqueando a circulação no seu território vascular, responsável por 85% dos casos de AVE e também hemorrágico (AVEh) que é causado pela ruptura espontânea (não traumática) de um vaso (Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares - SBDCV, 2020).

Estudo sugere que os fatores nutricionais, incluindo micro e macronutrientes, alimentos, bebidas e padrões alimentares, podem modificar o risco e atrasar a ocorrência de AVE, dentre eles o ácido fólico (Vitamina B9) (Guttormsen et al., 2016). Assim, parece que a suplementação da vitamina B9 pode retardar o AVE. Dados apontam que a prevalência de consumo insuficiente de folato no Brasil mostrou associação com alguns fatores socioeconômicos, sendo maior em pacientes com baixa renda, baixa escolaridade e os que realizavam menos refeições diárias (Clarke, 2015).

Estudo transversal com análise de base domiciliar, de âmbito nacional, realizada em parceria com o IBGE e a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), utilizando uma amostragem por cluster dividida em três estágios (setores censitários, domicílios e indivíduos) demonstrou que aproximadamente 45% dos indivíduos eram portadores de pelo menos uma Doença Crônica Não Transmissível (DCNT). Entre elas, foi estimado que 6,8 milhões de pessoas com mais de 20 anos tiveram AVE, sendo a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) um fator de risco intermediário (Marques et al., 2019).

Pesquisas demonstram que a associação de ácido fólico e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) reduzem significativamente o risco do primeiro acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) em portadores de deficiência de folato (deficiência de vitamina B9) e cianocobalamina (Vitamina B12) (Guttormsen et al., 2016; Qin et al., 2020).

Clarke (2015) em seu estudo do tipo prospectivo-retrospectivo, no qual realizou através de coletas sanguíneas com o intuito de mensurar a concentração plasmática de homocisteína, antes e após de um evento isquêmico, mostrou que um nível menor que 25% de homocisteína total (tHcy) tem associação a um risco menor de 19% de AVE.

A cianocobalamina e o folato possuem efeitos antioxidantes, protegendo de efeitos de radicais livres e atuando na prevenção de DCNT, efeitos antitrombóticos bem como protetores do endotélio (Clarke, 2015) sendo um cofator do metabolismo da homocisteína, podendo reduzir de 20 a 25% sua fração total. Isso aumenta a possibilidade de que a suplementação com ácido fólico pode ser mais eficaz na prevenção de AVE do que em outros desfechos cardiovasculares (Armitage et al., 2010).

Uma recente metanálise apresentou resultados benéficos na suplementação folato, observado principalmente em pacientes com pressão arterial sistólica maior que 130 mmHg e baixo uso de antiplaquetário, e que a associação entre IECA e B9 é uma estratégia superior que a monoterapia hipertensiva, contudo ainda existem controversas (Zhang et al., 2020).

Diante da problemática, esse trabalho tem como objetivo indicar a deficiência da vitamina B9 com a presença de AVE.

## **2. Metodologia**

O estudo se deu através de uma revisão integrativa da literatura, que seguiu orientações encontradas nas evidências científicas. A pergunta que direcionou a revisão foi: “O uso do ácido fólico pode prevenir o acidente vascular encefálico?”

### **Estratégia de busca**

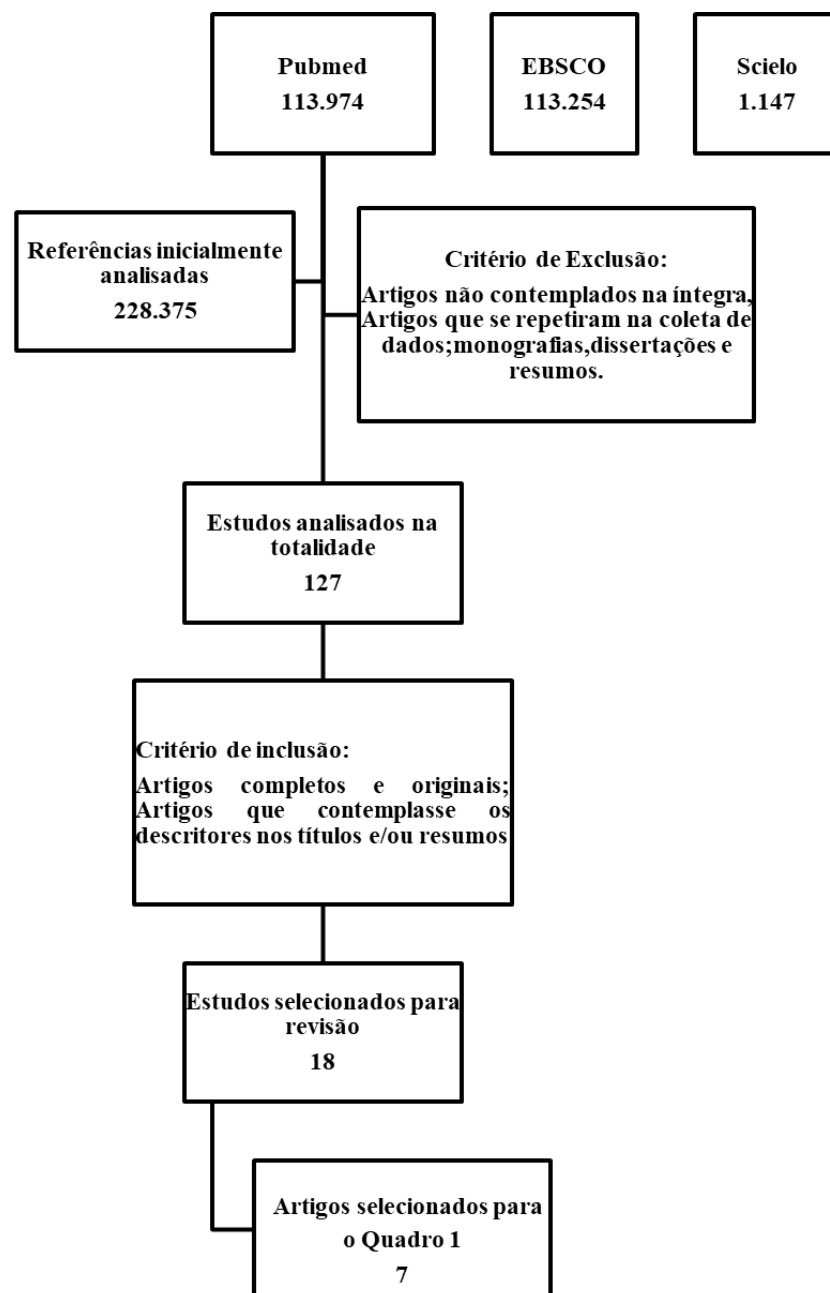
A busca pelos artigos fora realizada em fevereiro, março e abril de 2020 nas seguintes bases de dados: Pubmed, EBSCO Informartion Services e Scientific Electronic Library Online, utilizando os seguintes unitermos: Stroke, Folic Acid, Cyanocobalamin. Não houve qualquer restrição em termos de país.

Na fase inicial foi realizada uma leitura dos títulos e/ou abstracts aplicando os critérios de seleção. Após esta fase, os revisores independentes executaram uma leitura previa de todos

os artigos selecionados, qualquer desentendimento era resolvido por consenso com todos os revisores. Os resultados das pesquisas encontram-se sumarizados no fluxograma da Figura 1.

O estudo contemplou os seguintes critérios de inclusão a) Artigo completo em português, inglês e espanhol; b) Artigos que contemplassem os descritores nos títulos e/ou resumos; c) Artigos dos últimos cinco anos. Foram excluídos: a) Artigos não contemplados na íntegra; b) Artigos que se repetiram na coleta de dados; c) Artigos com mais de 10 anos de publicação d) monografias, dissertações e resumos.

**Figura1:** O processo de seleção dos artigos para busca.



(Fonte: Autores 2020)

### 3. Resultados e Discussão

A cardiopatia isquêmica e o acidente vascular cerebral são os maiores causadores de óbitos no mundo. Dados da OMS mostraram que 56,9 milhões de mortes ocorridas em todo o mundo no ano de 2016, só as duas foram responsáveis por um total de 15,2 milhões. Essas doenças têm permanecido como as principais causas de morte global nos últimos 15 anos (OMS, 2020).

Há poucas informações sobre prevalência do AVE no Brasil. A última Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), com amostra representativa nacional avaliou a prevalência de AVE no Brasil, calculou o número absoluto estimado de pessoas com AVE, incapacidade por este e respectivas prevalências. Estimou-se 2.231.000 pessoas com AVE e 568.000 com incapacidade grave. A prevalência pontual foi 1,6% em homens e 1,4% em mulheres, e a de incapacidade 29,5% em homens e de 21,5% em mulheres. A prevalência aumentou com a idade, nos menos escolarizados, residentes da zona urbana sem diferenças pela cor da pele autodeclarada (Bensenor et al., 2015).

O grau de incapacidade pós-AVE não foi estatisticamente diferente segundo sexo, raça, nível de educação ou área de moradia. A PNS mostram altas taxas de prevalências principalmente em indivíduos mais idosos, sem educação formal, moradores de centros urbanos, porém o grau de incapacidade pelo AVE não foi determinado pelas características sociodemográficas da população brasileira (Bensenor et al., 2015).

O Ácido Fólico (B9) é uma vitamina hidrossolúvel, essencial do complexo B, que está presente em muitos alimentos, sofrendo modificações quando entra em contato com altas temperaturas, podendo haver perdas de 50% a 95% de seu conteúdo alimentar, prejudicando assim sua absorção e ação no organismo (Tucker, 2019).

Estudo observacional relatou um efeito benéfico na proteção e prevenção de algumas doenças, entre elas o acidente vascular encefálico isquêmico (Alves et al., 2016). O Folato está presente em praticamente todos os alimentos, sendo obtido através da ingestão de folhas verdes, fígado, frutas cítricas, amendoim, ovo, cereais enriquecidos e grãos integrais, encontrados principalmente na forma de poliglutamato (Sunkara; Raizner, 2019).

O processo de seleção dos estudos incluídos nesta revisão integrativa da literatura, encontra-se explicitado no fluxo de informação metodológica e os principais artigos relacionados à temática, está descrito no Quadro 1.

**Quadro 1.** Características de 7 estudos selecionados para o fluxo de informação

Nº	Título	Autor	Método	Conclusão
01	Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B 12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors	Armitage, Bowman, Wallendszus et al.	Ensaio Clínico randomizado duplo-cego	Não demonstrou efeitos benéficos nos resultados vasculares com a suplementação da B9 e B12
02	Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke	Clarke, et al	Metanálise de estudos observacionais	Homocisteína elevada é fator de risco para DCV e AVEi
03	Interaction of serum vitamin B 12 and folate with MTHFR genotypes on risk of ischemic stroke	Qin, Spence, Zhang, et al	Ensaio Clínico Randomizado duplo cego	O risco de AVEi foi significativamente maior em pacientes hipertensos com baixos níveis de folato e B12.
04	Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Guttormsen, Ueland, Nesthus, et al	Metanálise de Ensaio Clínico randomizado	Demonstrou um risco 10% menor em AVEi e um risco 4% menor de DCV com reposição de B12
05	Guidelines for primary stroke prevention: a statement for American Heart Association / American Stroke Association health professionals	Meschia, Bushnell, Boden-Albala et al	Ensaio clinico randomizado controlado	A redução do AVEi foi maior que >20% em tratamentos que excederam 3 anos
06	Homocysteine lowering for stroke prevention: Unravelling the complexity of the evidence	Spence & David	Ensaio Clínico randomizado controlado	Níveis elevados de homocisteína total comprometem a disfunção endotelial e aumentam a trombose
07	Estimated Stroke-Free Survival of Folic Acid Therapy for Hypertensive Adults: Projection Based on the CSPPT.	Zhang,Lin,Wang, et al	Estudo Clínico randomizado duplo cego	Demonstrou uma redução significativa do risco de primeiro derrame em pacientes hipertensos tratados com enalapril mais ácido fólico

(Fonte: Autores 2020)

Armitage (2010) e colaboradores demonstraram em seu ensaio clínico que os principais eventos vasculares ocorrem em 25,5% dos pacientes (1537 dos 6033 participantes) que receberam suplementação com ácido fólico associada a vitamina B12 e 24,8% (1493 dos 6031) que receberam placebo (razão de risco [RR] 1,04; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,97-1,12;  $p = 0,28$ ), entretanto não foi demonstrado efeito benéfico quanto a prevenção do AVE. porém Turcker et al. (2019), demonstrou que ambos os micronutrientes reduzem significativamente o estresse oxidativo.

Meschia, et al. (2014), observaram em seus estudos que o uso de cianocobalamina e ácido fólico pode ser considerado uma medida de preventiva do AVEi em paciente com hiperhomocisteinemia, porém sua eficácia ainda não está bem estabelecida. Entretanto, houve uma redução da concentração plasmática de homocisteína  $>20\%$ , entre os pacientes que não recebiam suplementação vitamínica com uma duração de tratamento maior que 3 anos. Corroborando com Sunkara et al. (2019), não tendo encontrado diferença significativa na incidência do AVE, entre os grupos de intervenção e controle, caracterizado por um estudo do tipo ensaio clínico, duplo cego randomizado. O grau de incapacidade pós-AVE não foi estatisticamente diferente de acordo com o sexo, raça, nível de escolaridade, área de moradia e características sociodemográficas da população Brasileira.

Segundo Shipton et al. (2015), a deficiência de vitamina B12 seria considerado uma condição comum, apresentando características clínicas não específicas, entretanto, em casos mais graves podem evoluir com anormalidades neurológicas e/ou hematológicas. Alves et al. (2016), descreve que o seu excesso de suplementação poderá estimular há quebras cromossômicas e descontrole mitótico. Richard et al. (2020), sugere suplementação de 1 mg/dia, com intuito de diminuir a resposta hematológica, sendo seguro também ao sistema nervoso central.

Qin et al. (2020), analisaram que o primeiro evento vascular foi significativamente maior em pacientes com níveis abaixo da concentração satisfatórias para o folato e B12. O tratamento apresentou maior eficácia em pacientes com nível de folato baixo e com o genótipo CC e com folato alto e B 12 com o genótipo TT. Dentre os 4,5 anos, aqueles que não receberam ácido fólico e que possuíam concentração plasmática maior que a média demonstraram um risco menor do primeiro AVEi com RR 0,74 e intervalo de confiança de 95%. Assim como Guttormsen et al. (2016), indicando um risco de 10% menor de AVE e um risco 4% menor de DCV com suplementação do ácido fólico, através dos seus resultados observacionais.



Spence (2016) mostrou resultados significativos semelhantes, assim como Zhang et al. (2020), que demonstrou resultados positivos em seu ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado com o uso do ácido fólico associado ao Enalapril. Além disso, sugere que níveis mais baixos de homocisteína sérica estariam correlacionados com a menor incidência de doenças cardiovasculares. Estudos demonstram que a hiper-homocisteinemia é considerada um fator de risco independente do AVE, estando significativamente associada à aterosclerose carotídea, infarto lacunar e aumento acentuado do risco de acidente vascular encefálico (Clarke et al., 2015; Spence et al., 2016; Merchant et al., 2015).

#### **4. Considerações Finais**

O acidente vascular encefálico é considerado um dos principais problemas de saúde pública que afeta a população mundial, sendo a 2<sup>a</sup> causa de morte no mundo e a 1<sup>a</sup> na China. Esta revisão integrativa de literatura nos permitiu perceber que a suplementação com ácido fólico e B12 pode reduzir o risco do primeiro AVE, principalmente em indivíduos com hiperhomocisteinemia. Contudo, ainda há uma escassez de artigos publicados relacionados ao assunto, sendo válido futuras pesquisas a fim de comprovar sua interação, principalmente em áreas com baixa concentração de folato, a exemplo da China. Se faz necessário novos estudos mais aprofundados quanto aos seus efeitos benéficos, tratamento ou prevenção do AVE.

#### **Referências**

Alves S., Santos L., Bezerra A. K., & Lima, S. (2016). Ácido fólico: uma abordagem acerca de benefícios e malefícios folic acid: an approach reflective a benefit your fence. 16(4), 1- 13.

Armitage J. M., Bowman L., Clarke R. J., Wallendszus K., Bulbulia R., Rahimi K., Haynes, R., Parish S., Sleight P., Peto R., & Collins R. (2010). Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B 12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: A randomized trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 303(24), 2486–2494.

Bensenor I. M., Goulart A. C., Szwarcwald C. L., Vieira M. L. F. P., Malta D. C., & Lotufo, P. A. (2015). Prevalência de acidente vascular cerebral e de incapacidade associada no Brasil: Pesquisa nacional de saúde. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 73(9), 746–750.

BRASIL, (2020). Ministério da Saúde. *AVC: o que é, causas, sintomas, tratamentos, diagnóstico e prevenção*. Acesso em 30 de março, em <https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/acidente-vascular-cerebral-avc>.

Clarke R. (2015). Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke. *Jama*, 288(16), 2015–2022.

Guttormsen A. B., Ueland P. M., Nesthus I., Nygård O., Schneede J., Vollset S. E., Refsum, H., Moens A. L., Vrints C. J., Claeys M. J., Timmermans J. P., Champion H. C., Kass D. A., Bromfield S., Hutchinson M. S., Figenschau Y., Almås B., Njolstad, I., Jorde R., Cycle C. A. (2016). *Remit e i. Hypertension*, 44(2), 36 - 38.

Marques A. P., Szwarcwald C. L., De Souza-Junior P. R. B., Malta D. C., & Montilla D. E. R. (2019). Prevalence of arterial hypertension in Brazilian adults and its associated factors and activity limitations: A cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal*, 137(4), 312–321.

Merchant R. E., Phillips T. W., & Udani J. (2015). Nutritional Supplementation with *Chlorella pyrenoidosa* Lowers Serum Methylmalonic Acid in Vegans and Vegetarians with a Suspected Vitamin B Deficiency. *Journal of Medicinal Food*, 18(12), 1357–1362.

Meschia J. F., Bushnell C., Boden-Albala B., Braun, L. T., Bravata D. M., Chaturvedi S., Creager M. A., Eckel R. H., Elkind M. S. V., & Fornage M. (2015). Verwijderen olie van zachte wadplaten - Rapportage Brainstorm. *Stroke*, 45(12), 3754–3832.

Organização Mundial da Saúde Brasil – Organização Pan Americana de Saúde – OMS/OPAS (2016). Acesso em 30 de março, em [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5638:10-principais-causas-de-morte-no-mundo&Itemid=0](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5638:10-principais-causas-de-morte-no-mundo&Itemid=0)

Qin X., Spence J. D., Li, J., Zhang Y., Li, Y., Sun N., Liang M., Song Y., Zhang Y., Wang B., Cheng X., Zhao L., Wang X., Xu X., & Huo, Y. (2020). Interaction of serum vitamin B 12 and folate with MTHFR genotypes on risk of ischemic stroke . *Neurology*, 94(11), 10.1212.

Reynolds E. H. (2016). What is the safe upper intake level of folic acid for the nervous system? Implications for folic acid fortification policies. *European Journal of Clinical Nutrition*, 70(5), 537–540.

Richard G., Kolskar K., Ulrichsen K. M., Kaufmann T., Alnaes, D., Sanders A. M., Dorum, E. S., Monereo J., Petersen A., Ihle-Hansen H., Nordvik J. E., & Westlye L. T. (2020). Reliable longitudinal brain age prediction in stroke patients: Associations with cognitive function and response to cognitive training. *NeuroImage: Clinical*, 25(1), 148 -159.

Shipton M. J., & Thachil J. (2015). Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. 15(2), 145–150.

Spence J. D. (2016). Homocysteine Lowering for Stroke Prevention: Unravelling the Complexity of the Evidence, *International Journal of Stroke*, 11(7), 744-7.

Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares – SBDCV. (2020). Acesso em 30 de março 2020, em: [http://sbdcv.org.br/publica\\_avc.asp](http://sbdcv.org.br/publica_avc.asp)

Sunkara A., & Raizner, A. (2019). Supplemental Vitamins and Minerals for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. *Methodist Debakey cardiovascular journal*, 15(3), 179–184.

Tucker L. A. (2019). Serum and Dietary Folate and Vitamin B12 Levels Account for Differences in Cellular Aging: Evidence Based on Telomere Findings in 5581 U.S. Adults. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 19(1), 10.

Zhang T., Lin, T., Wang Y., Wang B., Qin X., Xie F., Cui Y., Huo Y., Wang X., Zhang Z., & Jiang J. (2020). Estimated Stroke-Free Survival of Folic Acid Therapy for Hypertensive Adults: Projection Based on the CSPPT. *Hypertension*, 75(2), 339–346.

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Kalina Pessoa Daniel de Sousa – 40%

Irineu Jefferson Wanderley Pessoa – 20%

Guilherme Cavalcanti de Melo Rocha Carvalho – 20%

Tharcia Kiara Beserra de Oliveira – 20%