

# A suplementação de ácido fólico na prevenção de disfunções autonômicas cardíacas e de anomalias do tubo neural: uma revisão sistemática

*Folic acid supplementation on prevention of dysfunction autonomic heart and of anomalies of neural tube: a systematic review*

Amanda Rodrigues Cabral<sup>1</sup>  
Arthur Ferreira do Vale<sup>1</sup>  
Yanley Lucio Nogueira<sup>1</sup>  
Gustavo Rodrigues Pedrino<sup>2</sup>  
Ana Cristina Silva Rebelo<sup>1</sup>

## Unitermos:

Ácido fólico. Frequência cardíaca. Gestantes. Defeitos do tubo neural. Cardiopatias congênitas.

## Keywords:

Folic acid. Heart rate. Pregnant women. Neural tube defects. Heart defects, congenital.

## Endereço para correspondência:

Profa. Dra. Ana Cristina Silva Rebelo  
Departamento de Morfologia – Instituto de Ciências Biológicas III – Universidade Federal de Goiás  
Avenida Esperança, s/n – Setor Itaiáia – Goiânia, GO, Brasil – CEP 74690-900  
E-mail: anacristina.silvarebelo@gmail.com

## Submissão:

28 de julho de 2015

## Aceito para publicação:

12 de outubro de 2015

## RESUMO

**Objetivos:** Elaborar uma revisão sistemática que discuta a relação entre o ácido fólico e doenças congênitas cardíacas e do tubo neural, além da avaliação da modulação autonômica e da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) na saúde materno infantil. **Método:** Foi realizada uma busca por estudos observacionais nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Foram selecionados artigos publicados entre 2009 e 2014, utilizando os termos: "Folic acid and cardiac anomalies and human", "Folic acid and heart rate and pregnancy", "Folic acid and cardiac autonomic"; "Folic acid and congenital and neural tube defects". **Resultados:** Foi identificado um total de 520 artigos. Após a remoção dos artigos duplicados e aplicação dos critérios de exclusão, 16 estudos foram incluídos na etapa de análise crítica. A sistematização dos estudos destaca: i) ácido fólico e anomalias do tubo neural; ii) ácido fólico e anomalias cardíacas e iii) ácido fólico e modulação autonômica. **Conclusões:** A presente revisão sistemática indica, ainda, um papel preventivo do ácido fólico sobre as doenças congênitas cardíacas e do tubo neural. Aponta para uma estreita relação com a diminuição nos níveis de homocisteína atuando na prevenção de disfunções cardiovasculares. Estudos experimentais são necessários para elucidar os efeitos da suplementação com ácido fólico sobre as disfunções autonômicas cardíacas de mães e neonatos.

## ABSTRACT

**Objective:** Elaborate a systematic review that discuss the relation between the folate and congenital heart anomalies and neural tube defects, furthermore the evaluation of autonomic modulation and heart rate variability (HRV) in mother-child's health. **Methods:** The PubMed, Scopus and SciELO databases were searched for observational studies published between 2009 and 2014 using the terms "Folic acid and cardiac anomalies and human", "Folic acid and heart rate and pregnancy", "Folic acid and cardiac autonomic", "Folic acid and congenital and neural tube defects". **Results:** There was 520 articles and 16 have been chosen, despise those articles that were duplicated or because of the exclusion criteria. The systematization of the studies highlights: i) folic acid and neural tube defects; ii) folic acid and cardiac anomalies and iii) folic acid and autonomic modulation. **Conclusions:** This systematic review also shows a preventive role of folic acid on heart disease and congenital neural tube. Points to a close relationship with the decrease in homocysteine levels acting in preventing cardiovascular disorders. Experimental studies are needed to elucidate the effects of folic acid supplementation on the autonomic dysfunctions heart mothers and neonates.

1. Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.
2. Núcleo Integrado de Neurociências e Fisiologia Cardiovascular do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

## INTRODUÇÃO

As principais formas de prevenção de malformações fetais graves é a suplementação vitamínica com a vitamina B9, conhecida popularmente como ácido fólico, no período pré-gestacional e durante os primeiros três meses de gravidez. O ácido fólico é de extrema importância ao desenvolvimento do organismo, atuando em diferentes processos bioquímicos, como a formação do tetrahidrofolato, que, por sua vez participa na conversão da serina em glicina, da metilação da homocisteína (Hcy) transformando-a em metionina e formando o nucleotídeo timidilato. Age também como coenzima no metabolismo dos aminoácidos e na formação dos ácidos nucléicos para a formação e manutenção do tecido nervoso<sup>1-4</sup>. Por apresentarmos uma reserva pequena dessa vitamina, estima-se que o conteúdo total de ácido fólico seja de aproximadamente 34-68 mmol (15 a 30 mg), encontrando-se cerca de 50% no fígado, é necessário um aporte diário, principalmente em gestantes, uma vez que em dois ou três meses esse estoque pode ser esgotado mediante o aumento do uso do ácido fólico para o metabolismo aumentado. Pode ser encontrado em vegetais de folhas verdes, principalmente no espinafre, além do fígado, levedo de cerveja, cenoura e gema de ovo<sup>5</sup>.

Interrupção e abortos espontâneos no início da gravidez, morbidade infantil, mortalidade e nascimento de crianças com anomalias são causados principalmente por malformações congênitas (CMS), que são vistas como um grave problema de saúde pública em termos de impacto sobre a qualidade de vida das crianças afetadas, adultos e suas famílias<sup>6</sup>. A suplementação vitamínica com ácido fólico tem sido considerada uma das principais possibilidades de prevenção de malformações congênitas. Defeitos do tubo neural e defeitos cardíacos congênitos são anormalidades típicas com início muito precoce, o que, em geral, torna limitada a possibilidade de recuperação completa. Resultantes do fechamento incompleto ou incorreto do tubo neural entre a terceira e quarta semana do desenvolvimento embrionário, os defeitos do fechamento do tubo neural (DFTN) englobam anencefalia, espinha bífida e encefalocele<sup>7</sup>.

A fim de se obter um ambiente adequado para o desenvolvimento fetal normal, vários ajustes metabólicos ocorrem durante toda a gestação. Problemas congênitos como retardo no crescimento, desenvolvimento inadequado ou interrompido, defeitos na formação do tubo neural, anomalias cardíacas e outras malformações congênitas podem ser causados devido a uma nutrição inadequada da mãe durante a gestação. Não sendo bem conhecida, a etiologia dos defeitos do fechamento do tubo neural é associada a uma herança multifatorial decorrente da interação entre fatores genéticos e ambientais. Dentre os fatores genéticos envolvidos nessa malformação

estão os genes relacionados ao metabolismo do ácido fólico, em específico uma mutação no gene da enzima metilenotetrahidrofolato-redutase<sup>8</sup>.

Distúrbios no metabolismo do ácido fólico estão associados não apenas com defeitos do tubo neural, incluem também outras alterações como doença cardíaca congênita, lábio leporino e fenda palatina, complicações na gravidez tardia, diferentes tipos de doenças neurodegenerativas e psiquiátricas, osteoporose, e outras malformações<sup>4</sup>. Em relação aos defeitos cardíacos congênitos, as vias metabólicas do folato estão relacionadas ao risco elevado de doenças.

No caso de deficiência de ácido fólico, todas as reações de metilação estarão comprometidas em graus variados, dependendo da afinidade da enzima à molécula respectiva de folato envolvida. Vários substratos e intermediários metabólicos se acumularão com consequências negativas. Por exemplo, na deficiência de folato, a alta concentração de homocisteína plasmática tem sido associada a um significativo aumento do risco de várias doenças vasculares oclusivas, afetando tanto a estrutura da parede vascular quanto o sistema de anticoagulação sanguínea<sup>9</sup>.

Pouco se sabe sobre as causas dessas condições e não há estratégias de prevenção estabelecidas, as evidências sugerem que o risco de doença coronária pode estar relacionado com o status de folato materno, bem como as variações genéticas relacionadas com o folato<sup>10</sup>. Os resultados da variante de folato, MTHFR C677T e sua relação com defeitos cardíacos congênitos têm sido controversos. Beynum et al.<sup>11</sup> observaram risco de doença arterial coronariana correlacionada a variante de folato, MTHFR C677T. Entretanto, Mitchell et al.<sup>10</sup>, por meio de um estudo mais abrangente, observaram que esta variante não está fortemente relacionada com níveis de folato e lesões do lado esquerdo do coração (LSL). Existem evidências de que a variante A2756G MTR pode influenciar o risco de LSL a partir do genótipo materno e sugerem que mulheres com os genótipos AG ou GG têm um risco maior de ter uma criança afetada em comparação às mulheres com o genótipo AA<sup>12</sup>.

Além de todas as funções descritas, existem ainda estudos que demonstram uma relação entre os índices do controle autonômico cardíaco a partir do componente espectral de alta frequência (AF) e o ácido fólico. AF representa um predomínio vagal e a integridade neurocárdica. Como dito anteriormente, a deficiência de folato, que tem por consequência a alta concentração de homocisteína plasmática, tem sido associada a um significativo aumento do risco de várias doenças vasculares oclusivas que afetam tanto a estrutura da parede vascular quanto o sistema de anticoagulação sanguínea. Os pressorreceptores arteriais são mecanorreceptores sensíveis às deformações da parede vascular e

constituem a forma mais importante de controle da pressão arterial em curto prazo. Além do controle reflexo da atividade autonômica, os pressorreceptores também exercem controle tônico sobre a atividade simpática e parassimpática, culminando em prejuízo para a integridade neurocárdica<sup>13,14</sup>.

Como mecanismo de avaliação da integridade neurocárdica a partir da atividade autonômica, temos a medida da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Estudos apontam que essa variabilidade pode ser afetada por vários componentes do ciclo da metionina, incluindo polimorfismos em genes que codificam proteínas enzimáticas (MTHFR), assim como substratos do ciclo da metionina e a ingestão de cofatores enzimáticos (AF, B6 e B12)<sup>15,16</sup>.

O presente estudo justifica-se, ainda, pela escassez na literatura de trabalhos sobre a relação entre a suplementação de ácido fólico durante a gravidez e as doenças congênitas cardíacas e do tubo neural e sua associação com índices da modulação autonômica cardíaca, uma vez que ainda faltam informações precisas que confirmem a real existência dessa relação, e ponham fim às dúvidas quanto ao efeito benéfico ou maléfico dessa suplementação. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi elaborar uma revisão sistemática que discuta a relação entre o ácido fólico e doenças congênitas cardíacas e do tubo neural, além da avaliação da modulação autonômica e da VFC na saúde materno infantil.

## MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática cujo levantamento bibliográfico foi realizado no mês de maio/2014, a partir da consulta às seguintes bases de dados eletrônicas: SciELO, PubMed e Scopus. Para a busca dos artigos, utilizaram-se os seguintes descritores: Folic acid and cardiac anomalies and human, Folic acid and heart rate and pregnancy, Folic acid and cardiac autonomic, Folic acid and congenital and neural tube defects. Essa busca tinha por finalidade encontrar estudos que relacionassem a suplementação de gestantes com ácido fólico e a prevenção de doenças cardíacas congênitas e defeitos do tubo neural.

A busca retrospectiva limitou-se aos artigos científicos que envolveram pesquisas em seres humanos, que foram publicados entre 2009 e 2014 e escritos na língua inglesa. Utilizando-se as três bases de dados acima, foi encontrado um total de 520 artigos. Para a filtragem dos artigos, foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: artigos de revisão, pesquisas realizadas com idosos, crianças e mulheres não-grávidas; artigos que não apresentaram resumo disponível; experimentos com animais; artigos que não contemplaram a temática proposta; artigos que não estavam em inglês; estudos de caso e artigos que se repetiam em mais de um descritor. De acordo com esses critérios

de exclusão, todos os artigos encontrados na base de dados SciELO foram excluídos por estarem em espanhol, 3 artigos do Scopus foram incluídos e 13 do PubMed, apresentando um total de 16 artigos incluídos para a realização desta revisão sistemática.

## RESULTADOS

Inicialmente, foi identificado um total de 520 artigos. Após a remoção dos artigos duplicados e aplicação dos critérios de exclusão, 16 estudos foram incluídos na etapa de análise crítica. O detalhamento da busca e os motivos da exclusão dos artigos podem ser visualizados na Figura 1. Os resultados obtidos com caracterização dos estudos, suas metodologias, resultados e conclusões, estão disponíveis nas Tabelas 1, 2, 3 e 4, respectivamente. Os dezesseis estudos selecionados foram realizados em diferentes países, sendo seis nos Estados Unidos, dois no Canadá, um no México, um no Brasil, um no Peru, um na Nova Zelândia, um na Hungria, um na Eslováquia, um na República Democrática do Congo e um estudo no Irã. Com relação ao ano de publicação, esses se encontraram entre 2009 a 2014. A partir dos dezesseis artigos selecionados, não foi incluído nenhum artigo referente aos descritores: ácido fólico, frequência cardíaca e gravidez. Oito artigos estudaram ácido fólico e anomalias do tubo neural (Tabelas 1 e 2). Sete artigos estudaram ácido fólico e anomalias cardíacas (Tabela 3) e foi encontrado apenas um artigo a partir dos descritores ácido fólico e modulação autonômica cardíaca (Tabela 4).

Em relação às principais características e achados dos trabalhos acerca de ácido fólico e defeitos congênitos do tubo neural foram encontrados oito artigos (Tabelas 1 e 2), cada qual utilizando um método de estudo diferente, porém com uma finalidade semelhante: a análise da suplementação das gestantes com ácido fólico e uma possível relação dessa suplementação com a posterior redução dos defeitos congênitos do tubo neural. Os métodos de avaliação variam entre questionários, avaliações clínicas, métodos qualitativos e quantitativos, coleta e análise dos níveis de ácido fólico no sangue e estudos transversais e randomizados.

Apenas um artigo não apresentou resultados significativos para a redução de defeitos congênitos do tubo neural com a suplementação de ácido fólico, porém nos demais essa redução foi comprovada, indicando que essa suplementação é válida.

Sete artigos estudaram a relação entre o ácido fólico e anomalias cardíacas (Tabela 3). Nestes, os métodos de estudo e pesquisa variaram entre comparação de suplementação pré e pós ácido fólico<sup>17</sup>, análise de práticas e padrões alimentares de gestantes<sup>18</sup>, pesquisa de auto-anticorpos bloqueadores de receptores de folato em mães, investigação de duas variantes funcionais e seis Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNPs),

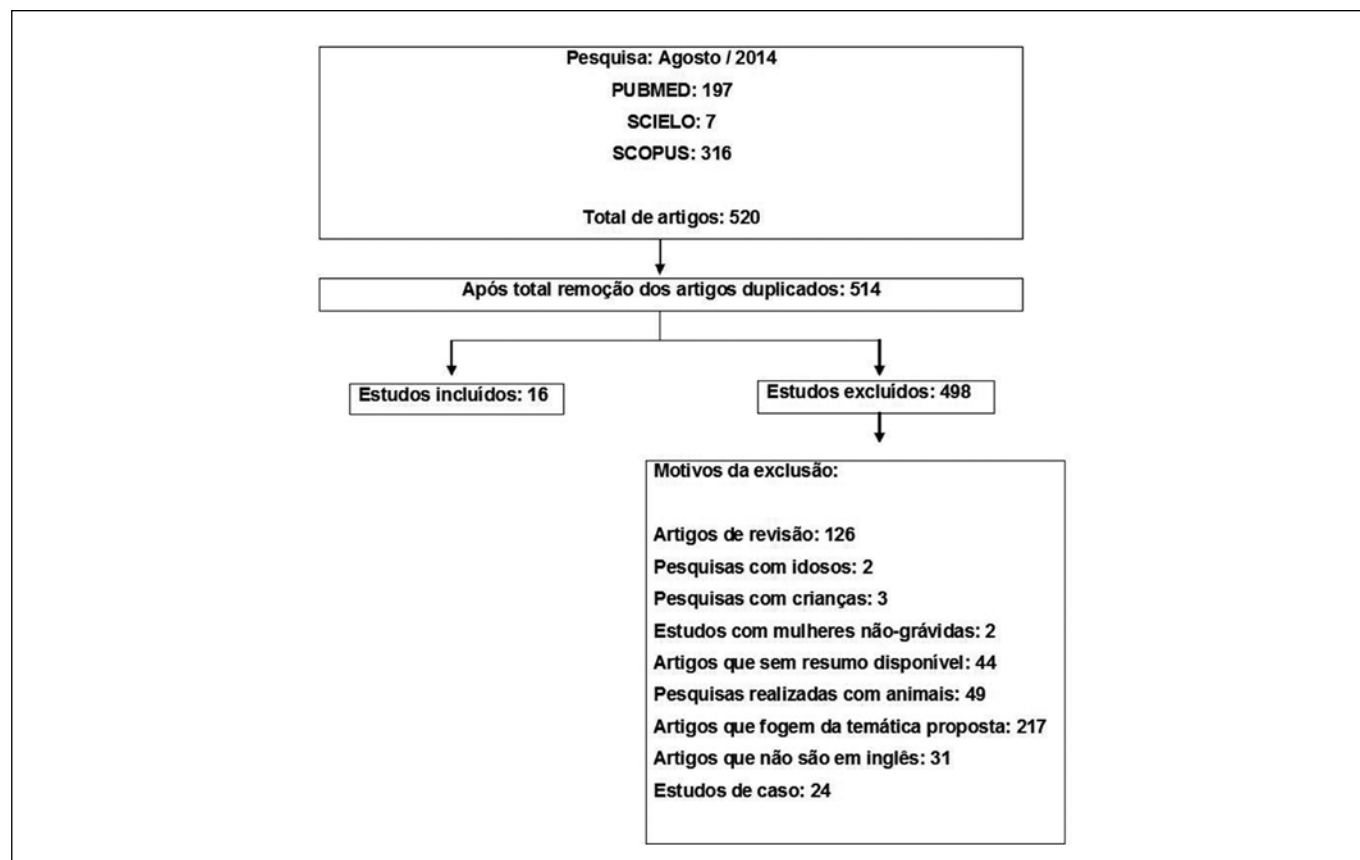


Figura 1 – Detalhamento do processo de seleção do estudo.

Tabela 1 – Descrição dos artigos da base de dados PubMed com o tema ácido fólico e defeitos congênitos do tubo neural.

Autor e ano de publicação	Casística / Métodos	Resultados	Conclusão
Arroll et al. <sup>21</sup> , 2013	Os dados foram extraídos por avaliação retrospectiva clínica e revisão independente dos exames de ultrassonografia	Houve 20 óbitos perinatais de defeitos do tubo neural que poderiam ter sido evitados com o uso de ácido fólico pré-conceitual	Atraso na reserva ou omissão de rastreio precoce foram as razões mais comuns para o atraso no diagnóstico de anormalidades detectáveis
Nosrat et al. <sup>26</sup> , 2012	Estudo realizado com 676 mulheres através de um questionário sobre suplementação de ácido fólico	Das 676 mulheres entrevistadas, no geral, 20,12% do total de mulheres tomaram ácido fólico durante o período pré-gestacional	É necessário um planejamento de saúde para aumentar o conhecimento e a ingestão de ácido fólico por mulheres grávidas durante o período de gestação
Richard-Tremblay et al. <sup>25</sup> , 2013	Suplementação de grávidas com altas doses de ácido fólico 30 dias antes, e durante os primeiros 70 dias de gravidez	Aumento de 23% na prevalência de malformações cardíacas e aumento de 23% em defeitos músculos-esqueléticos. Não houve mudança na prevalência de malformações do sistema nervoso	Não houve redução na prevalência de malformações congênitas. Uma limitação do estudo é a ausência de dados sobre o uso de ácido fólico em doses baixas
Kumar et al. <sup>24</sup> , 2012	Foram coletados dados como a idade do bebê e da mãe e a ingestão de ácido fólico pré-natal, e os níveis de AF no sangue foram medidos	O nível de ácido fólico foi menor nos bebês afetados e suas mães quando comparado com controles. Defeitos de cariótipo foram maiores nas crianças nascidas de mães do grupo etário 31-40 anos	Suplementação com ácido fólico deve ocorrer para evitar a ocorrência de DTN, e a identificação pré-natal de DTN deve alertar para a possibilidade de uma das anormalidades cromossômicas
Claude et al. <sup>28</sup> , 2012	Métodos qualitativos e quantitativos para se mensurar a quantidade de neonatos com defeitos no tubo neural	Pesquisa de conhecimentos, atitudes e práticas demonstrou baixa consciência em relação ao ácido fólico (53%) entre as mulheres em idade reprodutiva	A espinha bífida representa um encargo para os pacientes afetados e suas famílias no contexto Africano, e que o ácido fólico deve ser utilizado como uma estratégia de prevenção

**Tabela 2** – Descrição dos artigos da base de dados Scopus com o tema ácido fólico e defeitos congênitos do tubo neural.

Autor e ano de publicação	Casuística / Métodos	Resultados	Conclusão
Horn et al. <sup>27</sup> , 2014	Questionário para 130 mulheres sobre: detalhes da gravidez e recomendações sobre nutrição e suplementação pré e pós-concepção	Apenas 46% das mulheres acreditavam que o conteúdo da alimentação adequada com ácido fólico pode prevenir anomalias congênitas	Os resultados revelaram baixo conhecimento sobre os efeitos do ácido fólico no desenvolvimento embrionário entre as mulheres em idade fértil
Orioli et al. <sup>29</sup> , 2011	Estudo transversal de nascidos vivos no Brasil em 2004 e 2006, e a prevalência de nascimento com espinha bífida com e sem pré-fortificação de ácido fólico	A redução da prevalência de espinha bífida de 2004 para 2006 foi de 39%. Essa redução foi significativa e heterogênea entre estados	Houve uma redução significativa na prevalência de nascimento com espinha bífida no Brasil, provavelmente relacionada ao programa de fortificação de alimentos com ácido fólico
Czeizel <sup>22</sup> , 2000	Estudo randomizado controlado para verificar se a suplementação com um multivitamínico contendo 0,8 mg de ácido fólico durante o período periconcepcional é apropriada para a redução de DFTN	Redução significativa na taxa de anomalias congênitas em geral: 20,6 em 1000 no grupo “multivitamínico”, e 40,6 em 1000 no grupo placebo	No geral, as experiências do cuidado periconcepcional têm demonstrado não só a prevenção primária de diversas anomalias congênitas graves, mas também um bom equilíbrio custo-benefício

**Tabela 3** – Descrição dos artigos da base de dados PubMed com o tema ácido fólico e anomalias cardíacas.

Autor e ano de publicação	Casuística / Métodos	Resultados	Conclusão
Bedard et al. <sup>17</sup> , 2013	Comparação de suplementação pré-AF e pós-AF	Houve diminuição na prevalência de determinados tipos de defeitos cardíacos congênitos	FAF por si só não tem um impacto sobre a prevalência de doenças congênitas cardíacas
Sotres-Alvarez et al. <sup>18</sup> , 2013	Estudo de práticas e padrões alimentares de mulheres	Os padrões alimentares mexicanos, ocidentais e ocidentais de baixa caloria apresentaram maior probabilidade de defeitos do tubo neural e cardiopatias congênitas	Um padrão alimentar prudente, associado a uma suplementação com ácido fólico, pode diminuir o risco de DFTN e cardiopatias congênitas
Lewandowski & Sanghavi <sup>32</sup> , 2013	Análise de auto-anticorpos bloqueadores dos receptores de folato em mães	Não foram encontrados níveis elevados de anticorpos que se ligam a receptores de folato marcados com ácido fólico	Efeito preventivo do AF é improvável de ser explicado pela presença de auto-anticorpos maternos para receptor de folato
Zhu et al. <sup>35</sup> , 2012	Investigação de duas variantes funcionais e seis SNPs (Polimorfismo de Nucleotídeo Único)	Os resultados não demonstram efeitos fortes apenas para o gene em risco de defeitos cardíacos conotrunciais (CTD)	Nosso estudo não observou efeitos apenas por genes, mas fez observar um efeito de interação de variantes funcionais e ingestão de folato materno com risco de CTD
Balderrábano-Saucedo et al. <sup>36</sup> , 2013	Análise da possível associação entre o genótipo 677T / T do gene MTHFR e suplementação de ácido fólico (FA) em mulheres mexicanas	Foi encontrada associação entre o genótipo materno (677 / TT MTHFR), com a presença de doença arterial coronariana complexa em sua prole	Determinou-se que o genótipo 677T / T do gene MTHFR em mulheres mexicanas é um fator de risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana complexa em sua prole
Lupo et al. <sup>12</sup> , 2010	Avaliação da associação entre as interações de genes herdados e maternos e o risco de CTD	As análises dos genótipos herdados foram consistentes com a associação previamente relatada entre A1298C MTHFR e CTD (P ajustado = 0,02)	Os resultados indicam uma associação entre o genótipo MTHFR A1298C herdado e defeitos cardíacos congênitos
Mitchell et al. <sup>10</sup> , 2010	Análise da relação entre nove variantes genéticas em oito genes relacionados com o ácido fólico	O genótipo materno e o herdado influenciaram o risco desse conjunto de defeitos cardíacos congênitos	Esses resultados fornecem pouca evidência de que este subconjunto das cardiopatias congênitas é relacionado com o ácido fólico

**Tabela 4** – Descrição dos artigos da base de dados PubMed com o tema ácido fólico e modulação autonômica cardíaca.

Autor e ano de publicação	Casuística / Métodos	Resultados	Conclusão
Caulfield et al. <sup>19</sup> , 2011	Comparação de suplementação de 79 bebês nascidos de mães que receberam 25 mg/d de zinco, além de 60 mg/d de ferro e 250 mg/d de ácido fólico durante a gravidez, entre 86 bebês que nasceram de mães que receberam somente ferro e ácido fólico	O grupo suplementado com zinco teve maiores valores de tônus vagal, RMSSD e VFC total se comparado ao grupo que recebeu somente ferro e ácido fólico	Os resultados indicaram que a suplementação de gestantes com deficiência de zinco tem benefício a longo prazo, possibilitando o desenvolvimento neural e, portanto, maior regulação autonômica cardíaca

associação entre o genótipo 677T / T do gene MTHFR e suplementação de ácido fólico em mulheres, associação entre as interações de genes herdados e maternos e o risco de defeitos cardíacos conotruncais e relação entre nove variantes genéticas em oito genes relacionados com o ácido fólico. Como conclusão, quatro dos sete artigos encontraram relação entre a suplementação com ácido fólico e a diminuição de anomalias cardíacas. Os outros três artigos colocam em dúvida essa associação por afirmarem não haver evidências suficientes desse efeito do ácido fólico em recém-nascidos.

Sobre o tema ácido fólico e modulação autonômica cardíaca, foi encontrado apenas um artigo<sup>19</sup> em que há o estudo da comparação de suplementação de 79 bebês nascidos de mães que receberam 25 mg/dL de zinco, além de 60 mg/dL de ferro e 250 mg/dL de ácido fólico durante a gravidez, entre 86 bebês que nasceram de mães que receberam somente ferro e ácido fólico<sup>19</sup>. O grupo suplementado com zinco teve maiores valores de tônus vagal e VFC total se comparado ao grupo que recebeu somente ferro e ácido fólico. Os resultados indicaram que a suplementação de gestantes com deficiência de zinco tem benefício a longo prazo, possibilitando o desenvolvimento neural e, portanto, maior regulação neurocárdica.

## DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática apresentou evidências de que a suplementação de gestantes com ácido fólico está relacionada à prevenção de doenças que envolvem o sistema nervoso e cardiovascular do feto. A análise dos artigos investigados apontou autores contrários a essa relação, porém há um predomínio de argumentos que a defendem.

Em relação aos defeitos do tubo neural, a deficiência do ácido fólico é um dos mais importantes fatores de risco identificados até hoje. Ele tem um papel fundamental no processo de multiplicação celular, sendo, portanto, imprescindível durante a gravidez. O folato interfere com o aumento

dos eritrócitos, o alargamento do útero e o crescimento da placenta e do feto<sup>20</sup>.

O ácido fólico é requisito para o crescimento normal, na fase reprodutiva (gestação e lactação). Arroll et al.<sup>21</sup>, em seus resultados, encontraram um total de 20 óbitos pré-natais por defeitos do tubo neural, como anencefalia e espinha bífida, que poderiam ter sido evitados com a suplementação materna adequada. Além disso, Czeizel<sup>22</sup>, por meio de um estudo randomizado controlado, verificou se a suplementação com um multivitamínico contendo 0,8 mg de ácido fólico durante o período pré-gestacional e gestacional é apropriado para a redução de DFTN. Houve redução significativa na taxa de anomalias congênitas em geral.

Por ser vital para o processo de divisão celular e síntese protéica, a deficiência de ácido fólico pode ocasionar alterações na síntese de DNA e alterações cromossômicas<sup>23</sup>. Alguns estudos atribuem a deficiência de ácido fólico a uma mutação genética, com a qual o indivíduo encontra dificuldades de processar a vitamina, comprometendo assim sua absorção. Medindo os níveis de ácido fólico sanguíneo e investigando defeitos de cariótipo e alterações genéticas, Kumar et al.<sup>24</sup> notaram que os níveis de ácido fólico sanguíneo foram menores nos bebês afetados e suas respectivas mães.

O tubo neural se converte em medula espinhal e cérebro entre os dias 18 a 26 da gestação, período no qual muitas mulheres desconhecem ainda seu estado gravídico. Devido à grande demanda dessa vitamina para o desenvolvimento e crescimento fetal e dos tecidos maternos, as gestantes são propensas a desenvolver deficiência de folato. A dieta inadequada, hemodiluição fisiológica gestacional e influências hormonais são outros fatores que contribuem para a deficiência do folato<sup>23,25</sup>.

É importante que a mulher em idade fértil tenha acesso a uma quantidade adequada de ácido fólico pelo menos um mês antes de engravidar. Contudo, como a gravidez nem sempre é planejada, justificam-se medidas de mais largo alcance, como a fortificação de alimentos com esse

micronutriente. Estudos apontam que a maioria das mulheres, mesmo sabendo de sua gravidez, não possui conhecimento acerca dos benefícios da suplementação com ácido fólico. Estudos demonstraram baixa consciência e informação das gestantes não só em relação ao ácido fólico, mas acerca de toda a suplementação vitamínica e nutricional necessária durante a gravidez<sup>26-29</sup>. De acordo com seus resultados, apenas 20% a 40% das mulheres que pretendiam engravidar ou estavam grávidas sabiam de todas as precauções a se tomar em relação à alimentação e suplementação e todos os benefícios que estas, se realizadas corretamente, acarretam a seus bebês.

As cardiopatias congênitas têm origem durante as seis primeiras semanas de gestação, resultando no desenvolvimento incompleto do coração<sup>30</sup>. Estas podem estar associadas a síndromes genéticas (síndrome de Down) ou isoladas, sugerindo que há uma base genética que é suscetível a fatores ambientais modificadores. Mitchell et al.<sup>10</sup> observaram a relação entre nove variantes genéticas em oito genes relacionados com o ácido fólico. O genótipo materno e o herdado influenciaram o risco desse conjunto de defeitos cardíacos congênitos.

Em 1999, um estudo avaliou a frequência de defeitos congênitos do coração em fetos abortados e natimortos. Dos 815 fetos avaliados, 129 (16%) apresentavam defeitos cardíacos, sendo que 66% tinham mais de uma anomalia cardíaca associada, 33%, cromossomopatias e 9%, malformações cardíacas isoladas<sup>31</sup>.

Embora fatores genéticos e ambientais estejam envolvidos na etiologia dos defeitos congênitos do coração, aproximadamente 15% podem ser atribuídos a uma causa conhecida. Lewandowski & Sanghavi<sup>32</sup> analisaram auto-anticorpos bloqueadores dos receptores de folato em mães. Não foram encontrados níveis elevados de anticorpos que se ligam a receptores de folato marcados com ácido fólico. Portanto, fatores genéticos, mecanismos embriológicos, características celulares e fatores ambientais podem determinar o tipo de malformação cardíaca<sup>33</sup>.

O ácido fólico possui um papel essencial durante o desenvolvimento embrionário, incluindo o desenvolvimento do sistema cardiovascular<sup>34</sup>. Entretanto, o possível papel do folato durante a morfogênese cardíaca ainda não está totalmente esclarecido. Dessa maneira, é possível que os defeitos congênitos que resultam em falha do crescimento nos eventos de desenvolvimento fetal estejam relacionados à expressão de genes responsáveis pela hipometilação, como polimorfismo no gene C677T do gene MTHFR. Zhu et al.<sup>35</sup> investigaram duas variantes funcionais e seis SNPs. Os resultados não demonstram efeitos fortes apenas para o gene em risco de defeitos cardíacos conotrunciais (CTD). Balderrabano-Saucedo et al.<sup>36</sup> analisaram uma possível

associação entre o genótipo 677T / T do gene MTHFR e suplementação de ácido fólico em mulheres mexicanas. Foi encontrada associação entre o genótipo materno (677 / TT MTHFR) com a presença de doença arterial coronariana.

De Wals et al.<sup>37</sup> realizaram um estudo por meio de comparação de suplementação pré-ácido fólico e pós ácido fólico e foram determinados um aumento e uma diminuição na prevalência de determinados tipos de defeitos cardíacos congênitos, demonstrando que a relação é válida, mesmo que não abranja 100% dos casos.

No que diz respeito à VFC, esta vem se apresentando como um instrumento não invasivo, de avaliação da modulação autonômica em condições normais e patológicas, com índices e dispositivos próprios de mensuração. De fácil aplicação e obtenção dos dados, configura-se em um preditor de doenças e agravos em condições patológicas já existentes. Sendo assim, seu estudo contribui para a compreensão da ligação entre funções cardíacas e neurais, apresentando-se como uma nova ferramenta no auxílio do diagnóstico clínico de patologias e de extrema utilidade para o desenvolvimento de ações dos profissionais da saúde, visando à prevenção e/ou detecção de doenças. Devido a sua natureza não invasiva, configura-se em uma técnica atraente não só em relação à avaliação de populações adultas em situações estáticas, mas também em crianças, recém-nascidos e pessoas de um modo geral em situações dinâmicas<sup>38</sup>.

A VFC pode ser analisada de forma linear no domínio do tempo e no domínio da frequência. No domínio do tempo, pode ser verificada a partir da raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças entre os intervalos RR (iR-R) no registro, divididos pelo n° de iR-R da série de dados selecionados menos um (RMSSD); raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças dos valores individuais em relação ao valor médio, dividido pelo número de iR-R da série de dados selecionados (RMSM)<sup>39</sup>.

No domínio da frequência, a análise da VFC pode ser realizada pela transformada rápida de Fourier, aplicada em uma única janela após uma subtração da tendência linear dos iR-R previamente escolhidos. O valor do componente de potência espectral total (CPE) foi obtido a partir das bandas de baixa frequência (BF: 0,04 a 0,15 Hz), de alta frequência (AF: 0,15 a 0,4 Hz) e de muito baixa frequência (MBF: 0,003-0,04 Hz), em unidades absolutas (ms<sup>2</sup>). A banda de BF tem sido atribuída à atividade do sistema nervoso simpático e parassimpático com predominância simpática, a banda de AF está correlacionada à atividade vagal e a razão BF/AF representa o balanço simpato-vagal<sup>38</sup>.

Além disso, a VFC pode ser analisada pelo método não linear a partir da análise simbólica, entropia de Shannon (ES) e da entropia condicional corrigida (ECC)<sup>40</sup>. A técnica

baseia-se na transformação dos iR-R em números inteiros, os quais são identificados por um símbolo. Os símbolos identificados na série temporal são agrupados de 3 em 3, formando, então, os padrões simbólicos. De acordo com tipo de variação que cada padrão se encontra são agrupados em quatro famílias, sendo as seguintes: 1) padrões sem variação [0V]; 2) padrões com uma variação [1V]; 3) padrões com duas variações similares [2VS]; e 4) padrões com duas variações diferentes [2VD]. Foram avaliados os índices de ocorrência de todas as famílias: 0V%, 1V%, 2VS% e 2VD%<sup>41,42</sup>, em seus estudos envolvendo bloqueio farmacológico e testes autonômicos, observaram que o padrão 0V reflete a modulação simpática, o padrão 1V corresponde tanto à modulação simpática quanto à parassimpática e os padrões 2VS e 2VD, à modulação parassimpática.

Outra análise utilizada foi o cálculo da ES, o qual fornece quantitativamente a complexidade da distribuição dos padrões. Quanto maior a ES, essa distribuição aparecerá plana, ou seja, todos os padrões são identicamente distribuídos e a série transporta o máximo de informações. Pelo contrário, a ES é baixa quando alguns padrões são mais comuns, enquanto outros estão ausentes ou são poucos frequentes. A entropia condicional corrigida (ECC) é capaz de fornecer informação sobre a regularidade da série, ou seja, se a quantidade de informação carregada por uma nova amostra pode ou não ser obtida a partir dos valores anteriores<sup>40</sup>.

As concentrações de ferro, zinco e ácido fólico e vitamina C apresentadas por um indivíduo podem ter um papel importante na saúde cardiovascular, considerando que o excesso ou a deficiência deles podem levar a problemas significativos<sup>43-45</sup>. Não há diferença significativa nos parâmetros da VFC entre pacientes com anemia ferropriva e indivíduos saudáveis<sup>46</sup>. Caulfield et al.<sup>19</sup> realizaram um estudo da comparação de suplementação de 79 bebês nascidos de mães que receberam 25 mg/dL de zinco, além de 60 mg/dL de ferro e 250 mg/dL de ácido fólico durante a gravidez, com 86 bebês que nasceram de mães que receberam somente ferro e ácido fólico. O grupo suplementado com zinco teve maiores valores de tônus vagal, RMSSD e VFC total se comparado ao grupo que recebeu somente ferro e ácido fólico. Os resultados indicaram que a suplementação de gestantes com deficiência de zinco tem benefício a longo prazo, possibilitando o desenvolvimento neural e, portanto, maior regulação neurocárdica.

Park & Hoh<sup>47</sup> examinaram a VFC não linear a partir dos índices de complexidade e irregularidade da frequência cardíaca fetal (FCF) e observaram diferenças entre os fetos de gestantes normais se comparados aos fetos de gestações complicadas por anemia materna. A diminuição da

complexidade e/ou da irregularidade na FCF de gestações com anemia materna pode refletir anormalidades no controle autonômico cardiovascular. O aumento nos níveis de hemoglobina em gestações com anemia materna promoveu um aumento na irregularidade e na complexidade da FCF e, conseqüentemente, uma melhora na integridade neurocárdica dos fetos. Já outro estudo, na comparação entre mães com e sem deficiência de folato, demonstrou que não houve alteração na modulação autonômica do feto a partir dos dados da análise linear da VFC pela média do iR-R da VFC do feto, já os níveis de zinco reduzidos promoveram redução da VFC fetal se comparados às mães que apresentavam níveis normais<sup>48</sup>. Ono & Cherian<sup>49</sup> inferem que a suplementação de zinco está diretamente ligada ao desenvolvimento e funções de regiões cerebrais, incluindo o hipotálamo e o controle neurocárdico.

Nomura et al.<sup>50</sup> avaliaram a influência dos níveis de hemoglobina (Hb) materna nos padrões da frequência cardíaca fetal (FCF) e no perfil biofísico fetal (PBF) em gestações a termo. Este estudo sugere que a anemia materna leve ou moderada, sem outras comorbidades maternas ou fetais, não se associa a anormalidades nos parâmetros do perfil biofísico fetal e da FCF analisada pela cardiocardiografia computadorizada.

## CONCLUSÃO

A suplementação com ácido fólico é uma intervenção inquestionável, atuando na prevenção primária dos defeitos do tubo neural. A presente revisão sistemática indica, ainda, um papel preventivo do ácido fólico sobre as doenças congênitas cardíacas. Aponta para uma estreita relação com a diminuição nos níveis de homocisteína, atuando na prevenção de disfunções cardiovasculares. Portanto, medidas de saúde pública, como a fortificação de alimentos com ácido fólico entre outros nutrientes, são necessárias, para evitar o máximo possível de malformações congênitas. Porém, outros estudos são necessários para elucidar os efeitos da suplementação com ácido fólico sobre as disfunções autonômicas cardíacas, principalmente a partir da VFC, que representa uma ferramenta útil na avaliação do desequilíbrio do sistema nervoso autônomo e maturação e integridade neurocárdica e poderia ser incluída na rotina clínica de avaliação de mães e neonatos.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico CNPq (Processo no. 441982/2014-0), pelo financiamento do projeto de pesquisa, e a toda equipe do Hospital e Maternidade Dona Iris – Goiânia, GO, pela parceria científica.

## REFERÊNCIAS

- Fowler B. The folate cycle and disease in humans. *Kidney Int Suppl.* 2001;78:S221-9.
- Tamura T, Picciano MF. Folate and human reproduction. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(5):993-1016.
- Schlotz W, Jones A, Phillips DI, Gale CR, Robinson SM, Godfrey KM. Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring. *J Child Psychology Psychiatry.* 2010;51(5):594-602.
- Blom HJ, Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J Inher Metab Dis.* 2011;34(1):75-81.
- Martinez CA, Northrup H, Lin JI, Morrison AC, Fletcher JM, Tyerman GH, et al. Genetic association study of putative functional single nucleotide polymorphisms of genes in folate metabolism and spina bifida. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(4):394.e1-11.
- Bortolus R, Blom F, Filippini F, van Poppel MN, Leoncini E, de Smit DJ, et al. Prevention of congenital malformations and other adverse pregnancy outcomes with 4.0 mg of folic acid: community-based randomized clinical trial in Italy and the Netherlands. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14(1):166.
- Boyles AL, Billups AV, Deak KL, Siegel DG, Mehlretter L, Slifer SH, et al. Neural tube defects and folate pathway genes: family-based association tests of gene-gene and gene-environment interactions. *Environ Health Perspect.* 2006;114(10):1547-52.
- Aguiar MJ, Campos AS, Aguiar RA, Lana AM, Magalhaes RL, Babeto LT. Neural tube defects and associated factors in liveborn and stillborn infants. *J Pediatr.* 2003;79(2):129-34.
- Arruda VR, von Zuben PM, Chiaparin LC, Annichino-Bizzacchi JM, Costa FF. The mutation Ala677-->Val in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1997;77(5):818-21.
- Mitchell LE, Long J, Garbarini J, Paluru P, Goldmuntz E. Variants of folate metabolism genes and risk of left-sided cardiac defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(1):48-53.
- van Beynum IM, Kouwenberg M, Kapusta L, den Heijer M, van der Linden IJ, Daniels O, et al. MTRR 66A>G polymorphism in relation to congenital heart defects. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(11):1317-23.
- Lupo PJ, Goldmuntz E, Mitchell LE. Gene-gene interactions in the folate metabolic pathway and the risk of conotruncal heart defects. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:630940.
- Irigoyen MC, Moreira ED, Cestari IA, Krieger EM. The relationship between renal sympathetic nerve activity and arterial pressure after selective denervation of baroreceptors and chemoreceptors. *Braz J Med Biol Res.* 1991;24(2):219-22.
- Irigoyen MC, Moreira ED, Ida F, Pires M, Cestari IA, Krieger EM. Changes of renal sympathetic activity in acute and chronic conscious sinoaortic denervated rats. *Hypertension.* 1995;26(6 Pt 2):1111-6.
- Gold DR, Litonjua A, Schwartz J, Lovett E, Larson A, Nearing B, et al. Ambient pollution and heart rate variability. *Circulation.* 2000;101(11):1267-73.
- Schwartz J, Litonjua A, Suh H, Verrier M, Zanobetti A, Syring M, et al. Traffic related pollution and heart rate variability in a panel of elderly subjects. *Thorax.* 2005;60(6):455-61.
- Bedard T, Lowry RB, Sibbald B, Harder JR, Trevenen C, Horobec V, et al. Folic acid fortification and the birth prevalence of congenital heart defect cases in Alberta, Canada. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2013;97(8):564-70.
- Sotres-Alvarez D, Siega-Riz AM, Herring AH, Carmichael SL, Feldkamp ML, Hobbs CA, et al. Maternal dietary patterns are associated with risk of neural tube and congenital heart defects. *Am J Epidemiol.* 2013;177(11):1279-88.
- Caulfield LE, Zavaleta N, Chen P, Lazarte F, Alborno C, Putnick DL, et al. Maternal zinc supplementation during pregnancy affects autonomic function of Peruvian children assessed at 54 months of age. *J Nutr.* 2011;141(2):327-32.
- Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5 Suppl):1295s-303s.
- Arroll N, Sadler L, Stone P, Masson V, Farquhar C. Can we improve the prevention and detection of congenital abnormalities? An audit of early pregnancy care in New Zealand. *N Z Med J.* 2013;126(1380):46-56.
- Czeizel AE. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. *Paediatr Drugs.* 2000;2(6):437-49.
- Vitolo MR. *Nutrição: da gestação ao envelhecimento.* Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2014.
- Kumar V, Singh A, Sharma SP, Srivastava A, Saxena A, Gangopadhyay AN. Clinical spectrum of neural tube defects with special reference to karyotyping study. *J Pediatr Neurosci.* 2012;7(2):82-4.
- Richard-Tremblay AA, Sheehy O, Berard A. Annual trends in use of periconceptional folic acid and birth prevalence of major congenital malformations. *Curr Drug Saf.* 2013;8(3):153-61.
- Nosrat SB, Sedehi M, Golalipour MJ. Knowledge and practice of urban Iranian pregnant women towards folic acid intake for neural tube defect prevention. *J Pak Med Assoc.* 2012;62(8):785-9.
- Horn F, Sabova L, Pinterova E, Hornova J, Trnka J. Prevention of neural tube defects by folic acid: awareness among women of childbearing age in Slovakia. *Bratisl Lek Listy.* 2014;115(2):91-7.
- Claude KM, Juvenal KL, Hawkes M. Applying a knowledge-to-action framework for primary prevention of spina bifida in tropical Africa. *Matern Child Nutr.* 2012;8(2):174-84.
- Orioli IM, Lima do Nascimento R, Lopez-Camelo JS, Castilla EE. Effects of folic acid fortification on spina bifida prevalence in Brazil. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011;91(9):831-5.
- Kapusta L, Haagmans ML, Steegers EA, Cuypers MH, Blom HJ, Eskes TK. Congenital heart defects and maternal derangement of homocysteine metabolism. *J Pediatr.* 1999;135(6):773-4.
- Tennstedt C, Chaoui R, Korner H, Dietel M. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study. *Heart.* 1999;82(1):34-9.
- Lewandowski LB, Sanghavi D. Lack of association between folate receptor autoantibodies and conotruncal congenital heart defects. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(3):512-7.
- Scott JM. Folate-vitamin B12 interrelationships in the central nervous system. *Proc Nutr Soc.* 1992;51(2):219-24.
- Scott JM. Folate and vitamin B12. *Proc Nutr Soc.* 1999;58(2):441-8.
- Zhu H, Yang W, Shaw N, Perloff S, Carmichael SL, Finnell RH, et al. Thymidylate synthase polymorphisms and risk of conotruncal heart defects. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(9):2194-203.
- Balderrabano-Saucedo NA, Sanchez-Urbina R, Sierra-Ramirez JA, García-Hernández N, Sánchez-Boiso A, Klunder-Klunder M, et al. Polymorphism 677C --> T MTHFR gene in Mexican mothers of children with complex congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(1):46-51.
- De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med.* 2007;357(2):135-42.
- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996;17(3):354-81.
- Malliani A, Montano N. Emerging excitatory role of cardiovascular sympathetic afferents in pathophysiological conditions. *Hypertension.* 2002;39(1):63-8.
- Porta A, Guzzetti S, Montano N, Furlan R, Pagani M, Malliani A, et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to

- typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2001;48(11):1282-91.
41. Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE, Ceriani E, Della Bella P, Montano N, et al. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation.* 2005;112(4):465-70.
  42. Porta A, Tobaldini E, Guzzetti S, Furlan R, Montano N, Gnechi-Ruscone T. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293(1):H702-8.
  43. Turner LR, Premo DA, Gibbs BJ, Heathway ML, Motsko M, Sappington A, et al. Adaptations to iron deficiency: cardiac functional responsiveness to norepinephrine, arterial remodeling, and the effect of beta-blockade on cardiac hypertrophy. *BMC Physiol.* 2002;2:1.
  44. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):614s-20s.
  45. Santos LM, Pereira MZ. The effect of folic acid fortification on the reduction of neural tube defects. *Cad Saúde Pública.* 2007;23(1):17-24.
  46. Tuncer M, Gunes Y, Guntekin U, Gumrukcuoglu HA, Eryonucu B, Guler N, et al. Variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com anemia ferropriva. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(5):400-3.
  47. Park YS, Hoh JK. Complex and irregular heart rate dynamics in fetuses compromised by maternal anemia as a high-risk pregnancy. *J Perinat Med.* 2015;43(6):741-8.
  48. Spann MN, Smerling J, Gustafsson H, Foss S, Altemus M, Monk C. Deficient maternal zinc intake-but not folate-is associated with lower fetal heart rate variability. *Early Hum Dev.* 2015;91(3):169-72.
  49. Ono S, Cherian MG. Regional distribution of metallothionein, zinc, and copper in the brain of different strains of rats. *Biol Trace Elem Res.* 1999;69(2):151-9.
  50. Nomura RM, Gordon MC, Fatobene G, Igai AM, Zugaib M. Effects of maternal anemia on computerized cardiotocography and fetal biophysical profile. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(12):615-20.

---

**Local de realização do trabalho:** Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.