



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA

MILCA SUELEN SANTOS COUTINHO

**O PAPEL DO ÁCIDO FÓLICO NO METABOLISMO DA HOMOCISTEÍNA E SUA
ASSOCIAÇÃO COM A FISIOPATOLOGIA DAS DCV: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2025

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA

CURSO DE NUTRIÇÃO

MILCA SUELEN SANTOS COUTINHO

**O PAPEL DO ÁCIDO FÓLICO NO METABOLISMO DA HOMOCISTEÍNA E SUA
ASSOCIAÇÃO COM A FISIOPATOLOGIA DAS DCV: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

TCC apresentado ao Curso de graduação em
Nutrição da Universidade Federal de
Pernambuco, Centro Acadêmico da Vitória,
como requisito para a obtenção do título de
Bacharel em Nutrição.

Orientador(a): João Henrique da Costa
Silva

Coorientador(a): Jackson Vinicius
Ferreira de Souza

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Santos Coutinho, Milca Suelen .

O papel do ácido fólico no metabolismo da homocisteína e sua associação com a fisiopatologia das DCV : uma revisão sistemática / Milca Suelen Santos Coutinho. - Vitória de Santo Antão, 2025.

42 : il., tab.

Orientador(a): João Henrique da Costa Silva

Coorientador(a): Jackson Vinicius Ferreira de Souza

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, Nutrição - Bacharelado, 2025.

9,9.

Inclui referências.

1. Homocisteína. 2. Ácido fólico. 3. Doenças cardiovasculares. I. Costa Silva , João Henrique da. (Orientação). II. Ferreira de Souza, Jackson Vinicius. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

MILCA SUELEN SANTOS COUTINHO

**O PAPEL DO ÁCIDO FÓLICO NO METABOLISMO DA HOMOCISTEÍNA E SUA
ASSOCIAÇÃO COM A FISIOPATOLOGIA DAS DCV: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

TCC apresentado ao Curso de Graduação
em Nutrição da Universidade Federal de
Pernambuco, Centro Acadêmico da
Vitória, como requisito para a obtenção do
título de Bacharel em Nutrição.

Aprovado em: 12 / 08 / 2025.

BANCA EXAMINADORA

Profº. Dr. João Henrique da Costa Silva (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Dr. Renata Emanuelle Assunção (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Dr. Jéssica de Oliveira Campos (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico esse trabalho ao meu Deus, sem Ele nada existiria, a minha família, amigos que tanto acreditaram em mim, e ao meu esposo Jefferson que trouxe a inspiração e motivação que faltava para concluí-lo.

AGRADECIMENTOS

Agradecer primeiramente a Deus, por ter me conduzido e dado forças durante toda caminhada acadêmica. A minha família, por sempre ter estado ao meu lado, me apoiando em todas as decisões e me dando ferramentas e orientações para que eu pudesse seguir o meu caminho. Em especial aos meus pais, Midian Nobre e Gildo Coutinho, ao meu irmão, Micael Filipe e meu esposo, Jefferson Kleber, por terem sempre me apoiando, me dando suporte, amor e compreensão nessa experiência acadêmica. Aos meus amigos que a Universidade me deu, em especial, Myrella Renata, minha companheira em toda a jornada acadêmica e a Adrielly Santos e Débora Tenorio e todos os outros também. Aos meus amigos do laboratório que sempre foram acolhedores e incentivadores, ao meu coorientador, Jackson Vinicius que me deu apoio e suporte durante esse período. Ao meu orientador, Prof. João Henrique que me deu diversas oportunidades durante a jornada acadêmica, obrigada pela confiança. Aos meus professores, sem eles não seria possível a realização desse sonho. Agradeço por toda competência e dedicação. À banca examinadora, pelo tempo dedicado à avaliação desse trabalho.

A todos, muito obrigado.

“Para que todos vejam, e saibam, e considerem, e juntamente entendam que a mão do Senhor fez isto, e o Santo de Israel o criou.” Isaías 41:20

RESUMO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade em escala global, sendo multifatoriais em sua origem e influenciadas por aspectos dietéticos, bioquímicos e genéticos. Dentre os biomarcadores associados ao risco cardiovascular, a homocisteína tem despertado atenção, uma vez que concentrações plasmáticas elevadas dessa substância, condição conhecida como hiper-homocisteinemia, relacionam-se a danos endoteliais, estresse oxidativo, aumento da agregação plaquetária e processos aterogênicos. O ácido fólico, micronutriente essencial obtido predominantemente por meio da dieta, é o cofator da remetilação que converte homocisteína em metionina. Frente a essa interação metabólica, a deficiência do ácido fólico aparece como fator nutricional de relevância na gênese e progressão de enfermidades cardiovasculares. Sendo assim, este estudo teve como objetivo investigar o papel do ácido fólico no metabolismo da homocisteína e sua relação com a fisiopatologia das doenças cardiovasculares. A metodologia utilizada foi a revisão sistemática, com análise de dez estudos publicados entre 2015 e 2025. As investigações reunidas contemplaram ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, metanálises, estudos genéticos e de associação observacional, com amostras representativas de diferentes faixas etárias e condições clínicas, tais como diabetes tipo 2, hipertensão arterial e dislipidemias. Os resultados evidenciaram que a deficiência de ácido fólico está associada à elevação dos níveis plasmáticos de homocisteína. Estudos de intervenção com suplementação de ácido fólico demonstraram redução modesta, porém consistente, no risco de acidente vascular cerebral, especialmente em populações sem fortificação alimentar e em indivíduos com níveis basais elevados de homocisteína. Em contrapartida, o efeito sobre infarto do miocárdio e mortalidade por todas as causas foi menos expressivo. As análises genéticas reforçaram a plausibilidade biológica da relação entre homocisteína e eventos cardiovasculares, ao passo que estudos com pacientes com doenças cardíacas em estágio inicial revelaram correlações negativas entre folato sérico e perfil lipídico alterado. As conclusões sustentam que a vitamina B9 exerce influência direta na regulação da homocisteína e, por conseguinte, em mecanismos envolvidos na fisiopatologia cardiovascular. Estratégias nutricionais voltadas à adequada ingestão de ácido fólico, seja por meio da alimentação natural ou da suplementação, especialmente em populações com deficiência comprovada ou risco elevado, devem ser consideradas como parte integrante da abordagem preventiva em saúde cardiovascular.

Palavras-chave: homocisteína; ácido fólico; doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality globally, with multifactorial origins and influenced by dietary, biochemical, and genetic factors. Among the biomarkers associated with cardiovascular risk, homocysteine has attracted attention, as elevated plasma concentrations of this substance, a condition known as hyperhomocysteinemia, are associated with endothelial damage, oxidative stress, increased platelet aggregation, and atherogenic processes. Folic acid, an essential micronutrient obtained predominantly through diet, is the cofactor for the remethylation that converts homocysteine to methionine. Given this metabolic interaction, folic acid deficiency appears to be a relevant nutritional factor in the genesis and progression of cardiovascular diseases. Therefore, this study aimed to investigate the role of folic acid in homocysteine metabolism and its relationship with the pathophysiology of cardiovascular diseases. The methodology used was a systematic review, analyzing ten studies published between 2015 and 2025. The research included randomized clinical trials, cohort studies, meta-analyses, genetic studies, and observational association studies, with representative samples from different age groups and clinical conditions, such as type 2 diabetes, hypertension, and dyslipidemia. The results showed that folic acid deficiency is associated with elevated plasma homocysteine levels. Intervention studies with folic acid supplementation demonstrated a modest but consistent reduction in the risk of stroke, especially in populations without food fortification and in individuals with high baseline homocysteine levels. In contrast, the effect on myocardial infarction and all-cause mortality was less significant. Genetic analyses reinforced the biological plausibility of the relationship between homocysteine and cardiovascular events, while studies of patients with early-stage heart disease revealed negative correlations between serum folate and altered lipid profiles. The conclusions support that folic acid directly influences homocysteine regulation and, consequently, mechanisms involved in cardiovascular pathophysiology. Nutritional strategies aimed at adequate folic acid intake, whether through natural diet or supplementation, especially in populations with proven deficiency or high risk, should be considered an integral part of the preventive approach to cardiovascular health.

Keywords: homocysteine; folic acid; cardiovascular diseases.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Etapas metabólicas da homocisteína (ciclo metil).....	20
Figura 2 - Etapas da revisão	24

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Síntese dos estudos selecionados.....	25
Quadro 2 - Características metodológicas.....	27
Quadro 3 - Intervenções realizadas.....	28
Quadro 4 - Principais conclusões e limitações dos estudos.....	29

LISTA DE ABREVIACES

ADOMET	S-adenosilmetionina
AF	cido fólico
B12	Vitamina B12 (cobalamina)
B6	Vitamina B6 (Piridoxina)
B9	Vitamina B9 (cido fólico/folato)
CS	Cistationina beta-sintase
CYS	Cisteína
DCVs	Doenças cardiovasculares
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
HCY	Homocisteína
IAM	Infarto agudo do miocárdio
MET	Metionina
MTHFR	5,10-metileno-THF redutase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS.....	15
2.1 Geral.....	15
2.2 Específicos.....	15
3 JUSTIFICATIVA.....	16
4 REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
4.1 Doenças cardiovasculares: conceito e fisiopatologia.....	17
4.2 Homocisteína.....	18
4.3 Metabolismo da Homocisteína.....	19
4.4 Associação entre ácido fólico, homocisteína e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.....	20
5 METODOLOGIA.....	23
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	25
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
REFERÊNCIAS.....	39

1 INTRODUÇÃO

O ácido fólico (AF) também conhecido como folato ou vitamina B9 é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B. A descoberta do ácido fólico ocorreu em 1941 através de sua identificação nas folhas de espinafre, de onde então deriva-se o nome do latim folium (folha). O composto foi isolado pela primeira vez em 1943 em um estudo que visava avaliar fatores de crescimento em bactérias e animais (Vannuchi; Monteiro, 2010). O folato está envolvido na via metabólica do carbono-1, o qual desempenha um importante papel no desenvolvimento e programação fetal. Esta via controla a síntese e degradação de homocisteína e fornece grupos metil para as reações de metilação associadas com o controle da integridade e da regulação epigenética do genoma (Zeisel, 2009).

As principais fontes alimentares de ácido fólico são os vegetais verdes escuros, ervilha, lentilha, gema de ovo, fígado, feijão branco, soja, peixes, laranja, amendoim e outros (Nasser *et al.*, 2005). No contexto de saúde pública, a resolução nº 344 de 13 de dezembro de 2002 tornou obrigatória a fortificação de farinhas de milho e de trigo com ácido fólico e ferro, estes produtos devem ser fortificados com 150µg de ácido fólico e 4,2mg de ferro para cada 100g de produto final tendo como um dos objetivos combater defeitos na formação do tubo neural, que é um tipo de malformação congênita (Brasil, 2002)

O folato obtido na alimentação é hidrolisado no intestino delgado pela enzima peptidase (hidrolase pteroil poliglutamato conjugase) dependente de zinco, ou seja, uma deficiência de zinco pode afetar a absorção do AF, enquanto que a absorção de folato monoglutamato, forma do folato que contém apenas uma molécula de ácido glutâmico, não tem interferência do zinco (Cozzolino, 2005; Vannuchi; Monteiro, 2010).

Além disso, a B9 pode converter-se em sua forma biologicamente mais ativa, sendo esta o ácido tetrahidrofólico (THF); a forma circulante mais comum é o metiltetrahidrofolato que sofre um processo de demetilação tornando-se mais resistente frente às reações; a forma mais estável é 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF) que encontra-se intimamente ligada com o metabolismo da homocisteína, sendo um defensor do surgimento de doenças cardiovasculares (Cozzolino, 2005).

O sistema cardiovascular é um dos principais sistemas corporais beneficiados pelo AF, nele é perceptível a diminuição da resistência vascular e arterial, diminuição do peso corporal, diminuição do estresse oxidativo, aumento da função endotelial, aumento da sensibilidade barorreflexa, aumento da atividade parassimpática, aumento da angiogênese e do diâmetro do lúmen arterial e outros mecanismos que reduzem o risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares como a hipertensão (Diaz; Shimbo, 2013).

As doenças cardiovasculares (DCVs) são uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, representando um grave problema de saúde pública. A alta prevalência de doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca e doença arterial obstrutiva periférica acarreta elevados custos para o sistema de saúde e implica em impacto negativo na qualidade de vida de seus portadores (Brasil, 2006). Diversos fatores estão envolvidos na fisiopatologia dessas doenças, sendo que o desequilíbrio no metabolismo da homocisteína tem se destacado como um fator de risco cardiovascular significativo.

Nesse sentido, a homocisteína (Hcy) é um aminoácido sulfurado (grupo que contém enxofre em suas estruturas), derivado do metabolismo da metionina, um aminoácido essencial, e é metabolizada por uma de duas vias: remetilação ou transulfuração. As anormalidades dessa via levam à hiper-homocisteinemia. A sua concentração plasmática pode estar aumentada como resultado de fatores genéticos, fisiológicos ou comportamentais. Entre estes últimos fatores estão deficiente estado nutricional, doença sistêmica ou uso de determinadas drogas. A hiper-homocisteinemia é considerada um importante fator de risco para doenças cardiovasculares e aterosclerose, independente a presença de outros fatores (Cardoso, 2009).

Dessa forma, esta revisão tem como objetivo aprofundar sobre o papel do ácido fólico no metabolismo da homocisteína e investigar sua relação com a fisiopatologia das doenças cardiovasculares. A análise será baseada em estudos recentes que discutem os mecanismos bioquímicos envolvidos nesse processo, além de evidências que relacionam a deficiência de ácido fólico com o aumento da homocisteína e o risco cardiovascular.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Realizar uma revisão sistemática sobre o papel do ácido fólico no metabolismo da homocisteína e a fisiopatologia de doenças cardiovasculares.

2.2 Específicos

- Sintetizar os mecanismos bioquímicos envolvidos na metabolização da homocisteína com a participação da vitamina B9.
- Investigar os efeitos da deficiência de vitamina B9 sobre os níveis de homocisteína no organismo
- Examinar a relação entre a hiper-homocisteinemia e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

3 JUSTIFICATIVA

O ácido fólico desempenha um papel crucial no metabolismo da homocisteína, pois auxilia na conversão da homocisteína em substâncias menos prejudiciais ao organismo. A deficiência de ácido fólico pode levar ao aumento dos níveis de homocisteína, elevando o risco de doenças cardiovasculares. Entender como esta vitamina modula esse processo metabólico é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento. Esta revisão visa explorar esses mecanismos, fornecendo dados essenciais para a implementação de abordagens terapêuticas.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Doenças cardiovasculares: conceito e fisiopatologia

As DCV são definidas como alterações que afetam o funcionamento do sistema cardiovascular, constituído pelo coração e pelos vasos sanguíneos, o qual tem a responsabilidade de carrear oxigênio e nutrientes necessários às células para desempenharem suas tarefas (Magalhães *et al.*, 2014). As DCV podem ser de diferentes tipos, sendo as mais alarmantes as doenças coronarianas e cerebrovasculares. Essas condições estão associadas à aterosclerose, ou seja, ao depósito de placas de gordura e cálcio no interior das artérias que dificultam a circulação sanguínea nos órgãos e podem mesmo chegar a impedi-la (Mendes *et al.*, 2006).

Nesse cenário, de acordo com as estimativas do estudo Global Burden of Disease (GBD), globalmente, os casos prevalentes de DCV aumentaram de forma significativa entre 1990 e 2019, passando de 271 milhões para 523 milhões, respectivamente. Houve também aumento do número de mortes por DCV de 12,1 milhões em 1990 para 18,6 milhões, em 2019. Soma-se ainda o crescimento das tendências globais para os anos vividos com incapacidade (years lived with disability – YLD), que dobraram ao longo desses anos, de 17,7 milhões para 34,4 milhões (ROTH G. A. *et al.*, 2020). No Brasil, o cenário é semelhante, às DCV constituem a primeira causa de óbitos desde a década de 1990. Houve um crescimento da mortalidade, passando de 270 mil em 1990 para 400 mil mortes em 2019, o que corresponde a 48% do total de óbitos (Malta D.C. *et al.*, 2020).

Entre os fatores que contribuem para esse aumento, destacam-se envelhecimento da população e os fatores de risco clássicos, como hipertensão arterial, diabetes, dislipidemias, obesidade, sedentarismo, tabagismo, dieta inadequada, estresse e histórico familiar. Ademais, as questões sociodemográficas, étnicas, culturais, dietéticas e comportamentais são fortes preditores de causalidade, morbidade e mortalidade prematura e podem também explicar as diferenças na carga de DCV entre as populações e suas tendências ao longo dos anos (Mascagni, 2025).

Do ponto de vista fisiopatológico, alterações no coração e nos vasos sanguíneos podem desencadear o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O

coração é composto por músculo atrial, ventricular e fibras especializadas que se contraem durante a sístole e relaxam durante a diástole. Para que esse órgão funcione normalmente é essencial ter uma frequência cardíaca regular, resultante da contagem de contrações por minuto e controlada pelo sistema nervoso autônomo através do mecanismo de equilíbrio entre o sistema simpático e o parassimpático. O sistema simpático acelera o coração liberando noradrenalina, elevando a frequência e a força das contrações em situações de estresse ou esforço. O sistema parassimpático, por meio do nervo vago e a liberação de acetilcolina, desacelera o coração em momentos de repouso. O nó sinoatrial no coração produz os impulsos elétricos iniciais, com o sistema nervoso ajustando sua velocidade para manter a frequência cardíaca adequada. As doenças cardiovasculares ocorrem quando existe um desequilíbrio nessa frequência e são etiológicamente associadas a causas genéticas e comportamentais (Amâncio *et al.*, 2025; Constanzo, L. S., 2019).

4.2 Homocisteína

A Hcy é um intermediário do metabolismo da metionina, possuindo um átomo de enxofre que a permite passar por uma série de reações bioquímicas comuns aos aminoácidos sulfurados. Sua forma molecular predominante no meio interno é a oxidada, encontrando-se ligada às proteínas ou à própria cisteína. É encontrada tanto no meio intracelular (quantidades mínimas) quanto no meio extracelular. É sintetizada no organismo a partir dos aminoácidos metionina e cisteína, normalmente disponibilizados em quantidades satisfatórias pela dieta ocidental habitual. Suas principais fontes alimentares são as proteínas animais e as proteínas provenientes dos cereais (Lopes *et al.*, 2010).

A alta concentração de homocisteína no sangue é conhecida como hiperhomocisteinemia, uma patologia ocasionada por possíveis alterações genéticas, estilo de vida, níveis de estrogênio, idade e deficiências nutricionais adquiridas da cobalamina ou do folato (Skovierova *et al.*, 2016; Tinelli *et al.*, 2019). Segundo Moretti e Caruso (2019), pesquisas epidemiológicas propõem que o nível elevado de homocisteína é um fator de risco independente para doenças vasculares, incluindo acidente vascular cerebral e demência. Kang e colaboradores em 1992, classificaram a hiperhomocisteinemia em moderada ($15\text{-}30\mu\text{mol L}^{-1}$), intermediária ($30\text{-}100\mu\text{mol L}^{-1}$) e alta ($>100\mu\text{mol L}^{-1}$). Os determinantes da hiperhomocisteinemia

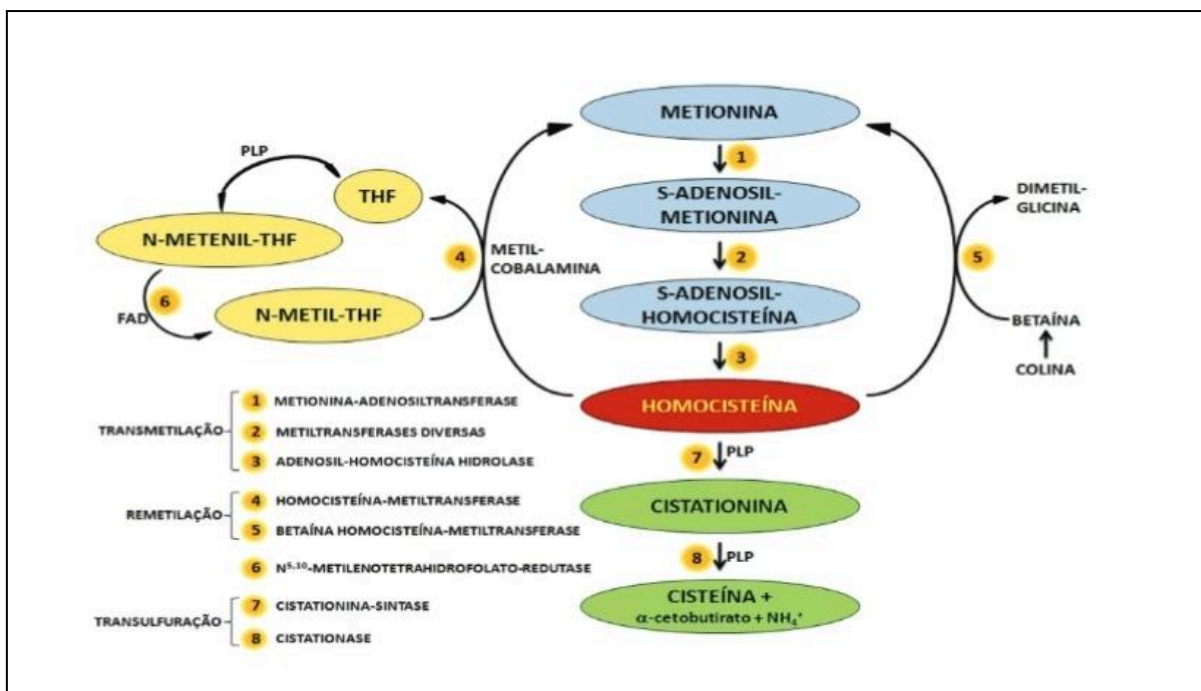
moderada, que são comumente vistos em pacientes com doenças cardiovasculares, são multifatoriais e envolvem ambos componentes: adquiridos e genéticos. Causas adquiridas incluem a deficiência de folato e vitaminas B12 (cobalamina), e B6 (piridoxina). Entre as causas genéticas encontram-se a deficiência na quantidade ou atividade das enzimas C β S (cistationina- β -sintase) e 5- metiltetrahidrofolato redutase (MTHFR) e duas mutações pontuais (Musso, 2000).

4.3 Metabolismo da Homocisteína

A Hcy é sintetizada a partir dos aminoácidos cisteína (CYS) e metionina (MET), e encontrada nas principais fontes alimentares provenientes de proteínas animais, e cereais (El Sherbiny *et al.*, 2020). A Hcy é um intermediário no metabolismo da metionina, e sua presença em excesso pode ser tóxica, estando associada a processos inflamatórios e lesão endotelial, participando, dentro do 'ciclo metil', de três etapas metabólicas principais, detalhadas na Figura 1: a transmetilação, a remetilação e a transulfuração. Na transmetilação, principal via de síntese da homocisteína, a metionina é sequencialmente convertida em homocisteína. Na remetilação, a metionina é regenerada a partir da Hcy, utilizando grupamentos metil fornecidos pelo N-metil-tetra-tetrahidrofolato (Metil-THF), na presença essencial de metilcobalamina, derivada da cianocobalamina (vitamina B12). Para isso, é necessário que o Metil-THF seja sintetizado no organismo, etapa bioquímica fundamental sob controle da enzima N5,10-metileno-tetrahidrofolato redutase(MTHFR), que tem sua ação controlada por *feedback* negativo pela s-Adenosil-Metionina (AdoMet), enzima da etapa de transmetilação.

Dessa forma, altos níveis séricos de metionina e, conseqüentemente, de AdoMet, previnem a formação de Metil-THF e, assim, reduzem a conversão da homocisteína em metionina. Por fim, na transulfuração, a via de transulfuração ocorre predominantemente no fígado e, em menor extensão, nos rins, a Hcy é hidrolisada a cisteína e α -cetobutirato. Essa via metabólica é a principal responsável pelo catabolismo da homocisteína (degradando aproximadamente 50% da homocisteína circulante) e é dependente do piridoxal 5'-fosfato, gerado a partir da piridoxina (vitamina B6) (Lopes *et al.*, 2010).

Figura 1 - Etapas metabólicas da homocisteína (ciclo metil)



Etapas metabólicas do ciclo do metil, destacando os processos de remetilação da homocisteína em metionina, transsulfuração para a formação de cisteína via cistationina, e transmetilação, onde grupos metil são transferidos de S-adenosilmetionina (SAM) até a homocisteína.

Fonte: Lopes *et al.* (2010, p. 3).

4.4 Associação entre ácido fólico, homocisteína e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares

A fortificação de alimentos com ácido fólico tem sido associada a redução do risco cardiovascular. A insuficiência de ácido fólico tem sido associada à disfunção endotelial e ao aumento da incidência de DCV. Várias descobertas promissoras sugerem que o ácido fólico reduz efetivamente a aterogênese, melhorando o estresse oxidativo, a inflamação, a pressão arterial, o perfil lipídico e o controle glicêmico. A homocisteína pode ser responsável pela disfunção das células endoteliais vasculares que ocorre no início da patologia da DCV. Concentrações diminuídas de folato e/ou homocisteína em altas doses podem aumentar a inflamação (Zamani, 2023).

Neste contexto, a hiperhomocisteinemia é considerada um fator de risco independente para as DCV. Ela não se acumula nas células, ficando livre na circulação sanguínea. O acúmulo da homocisteína plasmática é causado por uma

disfunção metabólica que ocorre devido à deleção do gene que codifica a síntese da enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) (Alessio *et al.*, 2001). Esta enzima catalisa a reação que doa para a homocisteína um grupamento metil para formar a metionina. Os fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares atuam ao nível do metabolismo celular. Deste modo, há íntima associação entre a presença de estruturas moleculares promotoras de lesões nos vasos sanguíneos, bem como da sua concentração no desenvolvimento de uma patologia cardiovascular (Matos, 2003).

Por outro lado, apesar de tão incisiva a relação entre a hiperhomocisteinemia e a lesão vascular, alguns mecanismos terapêuticos atuam de forma eficaz para a sua redução. A suplementação vitamínica com B6 (piridoxina) e B12 (cobalamina), bem como com folato atuam como importantes redutores da concentração plasmática de homocisteína (Rodriguez 1998). O monitoramento destes níveis deve ser realizado periodicamente. Embora ainda seja pouco acessível devido ao alto custo, pois emprega tecnologia analítica de alta precisão (Matos, 2003).

Em 1969, McCully fez observações clínicas de associações entre aterosclerose e altas concentrações de homocisteína plasmática (hiperhomocisteinemia). Brattström e colaboradores em 1984 realizaram o primeiro estudo sobre a relação entre níveis elevados de homocisteína plasmática, e pacientes com história de acidente vascular cerebral. Kang e colaboradores em 1992, publicaram uma revisão literária onde confirmaram a hipótese de que a hiperhomocisteinemia moderada é um fator de risco independente para o desenvolvimento de aterosclerose coronariana, periférica e cerebral. Bostom e colaboradores em 1999, publicaram os resultados de estudo dos níveis de homocisteína e incidência de acidente vascular cerebral após o acompanhamento por 9 anos de pessoas idosas participantes de estudo de Framingham, encontrando forte associação independente.

Além disso, altos níveis de homocisteína associam-se a baixos níveis de folato no sangue e tem sido demonstrado que a ingestão suplementar de ácido fólico, vitaminas B6 e B12 diminui os níveis de homocisteína (Ubbink *et al.*, 1994). A deficiência de ácido fólico está relacionada à hiperhomocisteinemia por atuação na via da remetilação à metionina. Pode ser obtida uma redução de 25% da concentração de homocisteína com a suplementação média de 0,5 mg a 5,7 mg de ácido fólico por dia (Matos, 2003). O Folato é largamente distribuído nos alimentos

como fígado, vegetais folhosos, legumes e algumas frutas. A Food and Nutrition Board, do Institute of Medicine de Washington, EUA, recomendou um limite superior de 1 mg/dia de ácido fólico, tendo por base a possibilidade de que doses mais altas possam mascarar sinais de deficiência de vitamina B12 em alguns indivíduos (Cortés, 2000).

5 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão sistemática, respeitando as etapas de definição da pergunta de pesquisa, delimitação dos critérios de elegibilidade, seleção dos estudos, extração dos dados e análise crítica do conteúdo obtido. A construção da pergunta norteadora foi estruturada com base na estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfecho), sendo a população composta por indivíduos adultos, a intervenção centrada na suplementação ou na presença de vitamina B9 (ácido fólico), sem grupo comparador específico, e como desfecho a análise dos níveis de homocisteína e sua relação com o desenvolvimento ou agravamento de doenças cardiovasculares.

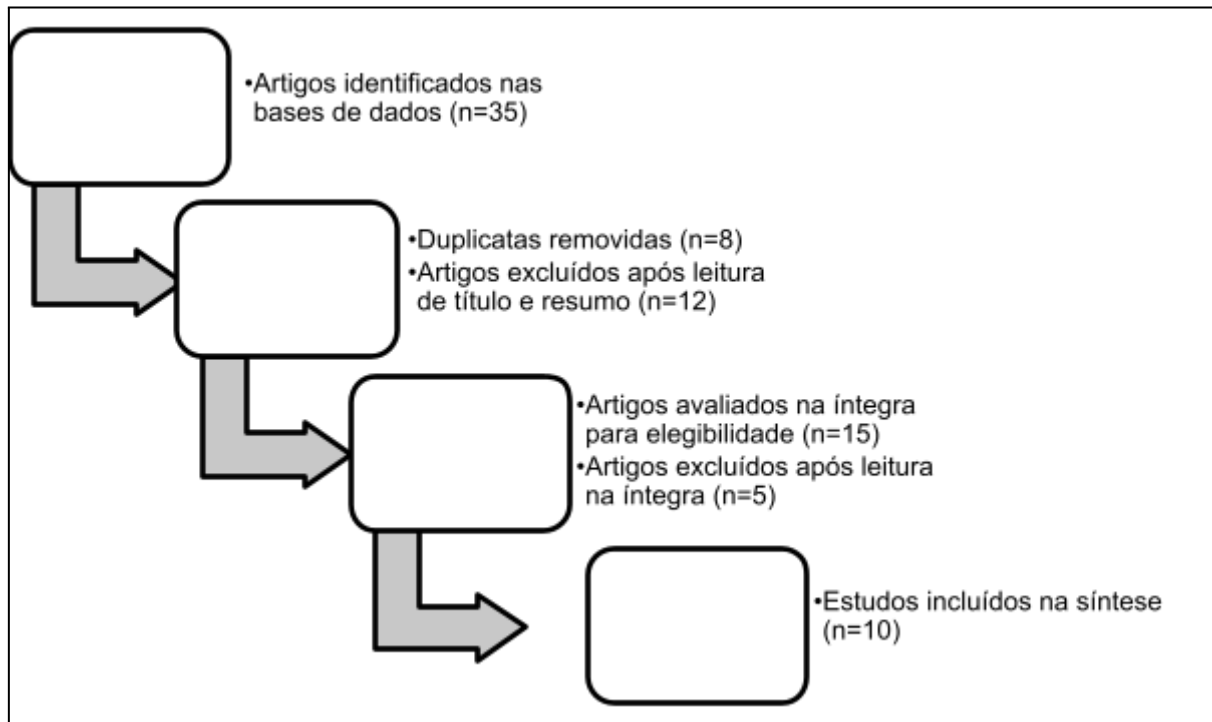
A estratégia de busca fundamentou-se na seleção de descritores extraídos do vocabulário controlado Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo utilizados em português e inglês: “Ácido Fólico” (Folic Acid), “vitamina B9” “Homocisteína” (Homocysteine), “Doenças Cardiovasculares” (Cardiovascular Diseases) e “Metabolismo” (Metabolism). Para a combinação dos termos, foram empregados os operadores booleanos AND e OR, de forma a ampliar e refinar os resultados obtidos nas bases de dados selecionadas.

As bases de dados consultadas foram PubMed, SciELO e Periódicos CAPES, com recorte temporal definido entre os anos de 2015 a 2025, a pesquisa aconteceu entre junho e julho de 2025. Foram definidos como critérios de inclusão os estudos originais com delineamento experimental ou observacional (ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte meta-análises ou revisões sistemática), que abordassem a relação entre a vitamina B9, o metabolismo da homocisteína e as doenças cardiovasculares, considerando como desfechos os níveis plasmáticos de homocisteína, marcadores inflamatórios e manifestações clínicas associadas ao risco cardiovascular. Os estudos deveriam envolver indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, com ou sem diagnóstico prévio de doenças cardiovasculares.

Foram excluídas da análise as revisões integrativas, dissertações, teses, artigos de opinião e publicações que não apresentassem descrição metodológica compatível com os objetivos da pesquisa. Estudos que não abordassem diretamente o papel do ácido fólico no metabolismo da homocisteína ou que não estabelecessem relação com o sistema cardiovascular também foram desconsiderados. A seleção

dos estudos e o fluxo das etapas seguidas encontram-se detalhados a seguir (Figura 2).

Figura 2 - Etapas da revisão .



Fonte: A autora (2025).

A análise das informações extraídas dos estudos selecionados foi conduzida por meio de uma abordagem descritiva e interpretativa, com ênfase na síntese narrativa dos resultados. Os dados extraídos contemplaram informações relativas ao delineamento metodológico, características da amostra, níveis de homocisteína observados, parâmetros bioquímicos avaliados, tipo de intervenção ou suplementação com vitamina B9, dose administrada, duração do acompanhamento, instrumentos utilizados para mensuração dos desfechos cardiovasculares e principais achados relatados. Também foram consideradas as limitações metodológicas identificadas em cada estudo. Os resultados foram organizados em um quadro analítico com o intuito de subsidiar a discussão a respeito do tema em tela.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 10 (dez) estudos publicados entre 2015 a 2025, sendo que nenhum dos selecionados é do idioma português (Quadro 1).

Quadro 1 - Síntese dos estudos selecionados.

Autores	Ano	Periódico	País	Objetivo	Método
Li et al.	2016	<i>Journal of the American Heart Association</i>	EUA	Investigar o efeito da suplementação de ácido fólico no risco de doenças cardiovasculares	Meta-análise de ensaios clínicos randomizados
Zeng et al.	2015	<i>Public Health Nutrition</i>	Não delimitado	Avaliar o impacto da fortificação com folato na redução da homocisteína e no risco de acidente vascular cerebral	Meta-análise
Huo et al.	2015	<i>JAMA</i>	China	Analisar a eficácia do ácido fólico na prevenção primária de AVC em adultos hipertensos	Ensaio clínico randomizado
Dong et al.	2015	<i>PLoS One</i>	Não delimitado	Avaliar a eficácia da suplementação com vitaminas do complexo B na prevenção de acidente vascular cerebral	Meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados
Yuan et al.	2021	<i>BMC Medicine</i>	Não delimitado	Investigar a relação causal entre homocisteína, vitaminas do complexo B e doenças cardiovasculares	Estudo de randomização mendeliana
Carvajal et al.	2017	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>	Não delimitado	Avaliar intervenções para redução da homocisteína na prevenção de eventos cardiovasculares	Revisão sistemática Cochrane
Araghi et al.	2021	<i>Clinical Nutrition</i>	Países Baixos	Investigar os efeitos a longo prazo da suplementação com ácido fólico e vitamina B12 em	Seguimento estendido de ensaio clínico randomizado (B-PROOF)

				fraturas e doenças cardiovasculares	
Zaelan; Jasim; Farhan;	2025	<i>University of Thi-Qar Journal of Science</i>	Iraque	Estimar os níveis de homocisteína e sua relação com os níveis de vitamina B12 e ácido fólico em pacientes com DCV	Estudo observacional transversal
Zhang et al.	2023	<i>European Journal of Clinical Nutrition</i>	Reino Unido	Investigar a associação entre ingestão dietética de folato, B6 e B12 com desfechos cardiovasculares	Estudo de coorte com base populacional
Liu et al.	2022	<i>JAMA Network Open</i>	EUA	Analisar a associação entre níveis séricos de folato e B12 e mortalidade cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2	Estudo de coorte

Fonte: A autora (2025).

Percebe-se que a maioria das investigações recorreu a delineamentos como ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e meta-análises, o que contribui para a solidez dos achados. Observa-se, ainda, a ênfase na suplementação isolada do ácido fólico ou em associação com outras vitaminas do complexo B como estratégia preventiva frente às doenças cardiovasculares. Outro ponto recorrente está na escolha de desfechos bioquímicos e clínicos diretamente relacionados ao risco cardiovascular, como níveis séricos de homocisteína, marcadores inflamatórios e eventos cardiovasculares fatais ou não fatais.

Entretanto, é preciso salientar a ausência de estudos realizados no Brasil. Dada a diversidade alimentar, o perfil epidemiológico e as condições socioeconômicas que caracterizam a população brasileira, torna-se necessário compreender como se configuram os níveis de homocisteína e a resposta à suplementação de vitamina B9 nesse contexto específico. Com isso, a carência de dados nacionais compromete a possibilidade de extrapolação direta dos resultados internacionais para a realidade local, exigindo, portanto, investigações que

considerem os hábitos alimentares regionais, o acesso aos micronutrientes e as particularidades genéticas que podem interferir na resposta metabólica.

Deste modo, considerando os achados, buscou-se identificar, ainda na metodologia dos estudos, o nº de pacientes envolvidos em cada estudo, os níveis de homocisteína e os parâmetros avaliados nas pesquisas (Quadro 2).

Quadro 2 - Características metodológicas.

Estudo	Nº de Pacientes	Níveis de Homocisteína	Parâmetros Avaliados
Zeng et al. (2015)	39.420	26,99% a 21,30% (redução)	Risco relativo de AVC, homocisteína
Huo et al. (2015)	20.702	Não especificado	AVC, IAM, eventos cardiovasculares
Dong et al. (2015)	86.393	Não especificado	Risco de AVC e hemorragia cerebral
Li et al. (2016)	82.334	Redução associada a níveis basais de folato	DCV, AVC, doença coronariana
Carvajal et al. (2017)	71.422	Redução de 4,3% para AVC	AVC, IAM, mortalidade, eventos adversos
Yuan et al. (2021)	Dados genéticos	Elevados níveis geneticamente previstos	12 desfechos cardiovasculares
Araghi et al. (2021)	2.919	Não mensurado diretamente	Fraturas, DCV, homocisteína
Zhang et al. (2023)	115.664	Não mensurado diretamente	AVC, IAM, mortalidade por DCV
Liu et al. (2022)	8.067	Folato: 12,1 ng/mL; B12: 506,1 pg/mL	Mortalidade por DCV
Zaelan et al. (2025)	120	Elevada em G1 e G2	Homocisteína, perfil lipídico, B9, B12

Fonte: A autora (2025).

Nota-se que o total de indivíduos abarcados varia, desde investigações com amostras reduzidas, como o estudo de Zaelan *et al.* (2025) com 120 participantes, até grandes coortes populacionais, como em Zhang *et al.* (2023), que analisou mais de 115 mil sujeitos. Salienta-se que estudos de meta-análise apresentaram uma abrangência de pacientes maior do que os estudos de intervenção dada, obviamente, ao método adotado.

Em relação aos níveis de homocisteína, há estudos que relataram reduções em resposta à suplementação de ácido fólico, como evidenciado por Zeng *et al.* (2015), enquanto outros se basearam em dados observacionais sem intervenção direta, como Liu *et al.* (2022), o que dificulta a comparação direta entre os valores.

Já os parâmetros avaliados apresentam relativa convergência, com ênfase nos desfechos cardiovasculares (AVC, IAM, mortalidade por DCV) e marcadores bioquímicos (níveis séricos de folato, vitamina B12, homocisteína e, em alguns casos, perfil lipídico). Sendo assim, as intervenções realizadas também foram sintetizadas abaixo (Quadro 3).

Quadro 3 - Intervenções realizadas.

Estudo	Tipo de Intervenção	Dose Administrada	Duração do Acompanhamento	Instrumentos de Avaliação
Zeng et al. (2015)	Ácido fólico	Não especificada	Meta-análise (diversas durações)	Risco relativo, IC 95%, subgrupos por fortificação
Huo et al. (2015)	Ácido fólico + enalapril	0,8 mg/dia	4,5 anos	HR, IC 95%, eventos clínicos
Dong et al. (2015)	Ácido fólico + B6 ou B12	Variável entre ensaios	Meta-análise em rede	Comparação entre esquemas de vitamina B
Li et al. (2016)	Ácido fólico	Não especificada	Diversa (meta-análise)	Risco relativo, IC 95%, estratificação por folato basal
Carvajal et al. (2017)	B6, B9, B12	Diversas dosagens	1 a 7,3 anos	RR, IC 95%, análises sequenciais
Yuan et al. (2021)	Predição genética (folato, B6, B12)	Não aplicável	Modelos genéticos	Odds Ratio, IC 95%
Araghi et al. (2021)	Ácido fólico + B12	400 µg + 500 µg/dia	5 a 7 anos	HR, OR, questionários e amostras
Zhang et al. (2023)	Folato dietético	Ingestão alimentar autorreferida	12 anos	RR ajustado, modelos de Cox
Liu et al. (2022)	Níveis séricos de folato e B12	Não administrado (observacional)	1999 a 2014	Modelos de Cox, spline cúbica restrita
Zaelan et al. (2025)	Níveis séricos (sem intervenção)	Não administrado (observacional)	Pontual	ELISA, correlação estatística

Fonte: A autora (2025).

Os tipos de intervenção adotados nos estudos variam quanto à natureza da administração da vitamina B9, à sua combinação com outras vitaminas do complexo B e ao desenho experimental. Em estudos experimentais controlados, como os conduzidos por Huo *et al.* (2015) e Araghi *et al.* (2021), observa-se a administração precisa de doses diárias de ácido fólico, variando entre 400 µg e 800 µg, por períodos que vão de 2 a 7 anos, com acompanhamento sistemático dos desfechos clínicos. Em contraste, nos estudos observacionais, como Liu *et al.* (2022), os níveis séricos de folato e vitamina B12 foram monitorados sem intervenção ativa, o que inviabiliza o controle da dose ingerida e exige a utilização de modelos estatísticos para ajuste de confundidores.

Nos estudos de meta-análise (Carvajal *et al.*, 2017; Dong *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2016; Zeng *et al.*, 2015), não há padronização das doses administradas nem detalhamento individualizado dos protocolos de intervenção, uma vez que esses trabalhos se baseiam na síntese de dados secundários provenientes de múltiplos ensaios clínicos com características metodológicas diversas.

No que tange aos instrumentos de avaliação, enquanto os estudos primários utilizaram medidas clínicas diretas (como eventos cardiovasculares incidentes e biomarcadores bioquímicos), as meta-análises operaram com estatísticas agregadas, como razão de risco, intervalo de confiança e análises de subgrupo, baseando-se na consistência entre os resultados dos estudos incluídos, sem acesso aos dados individuais dos pacientes. Por fim, foram sintetizadas as conclusões e limitações dos estudos (Quadro 4).

Quadro 4 - Principais conclusões e limitações dos estudos.

Estudo	Principais Conclusões	Limitações Identificadas
Zeng <i>et al.</i> (2015)	A suplementação de ácido fólico pode reduzir modestamente o risco de AVC em regiões sem fortificação alimentar com folato.	Heterogeneidade entre os subgrupos; ausência de padronização das doses; impacto reduzido em regiões com fortificação.
Huo <i>et al.</i> (2015)	A combinação de enalapril com ácido fólico reduziu significativamente o risco de primeiro AVC em adultos hipertensos sem eventos prévios.	Restrito à população chinesa; genótipos específicos podem influenciar os resultados; ausência de controle de ingestão dietética.
Dong <i>et al.</i> (2015)	Ácido fólico em associação com vitamina B6 demonstrou maior eficácia na prevenção de AVC em	Diferenças nas intervenções entre ensaios; ausência de dados uniformes sobre

	comparação com outras combinações de vitaminas B.	homocisteína; possível viés de publicação.
Li <i>et al.</i> (2016)	A suplementação de ácido fólico está associada à menor incidência de AVC e DCV, especialmente em indivíduos sem doença pré-existente e com folato basal baixo.	Dados heterogêneos entre ensaios; não houve benefício observado para doença coronariana; doses variáveis e não controladas.
Carvajal <i>et al.</i> (2017)	Pequena redução do risco de AVC com suplementos de vitaminas B; nenhum benefício observado para IAM, mortalidade geral ou eventos adversos.	Alta variabilidade entre os ensaios; doses e combinações distintas; eficácia não demonstrada em desfechos clínicos amplos.
Yuan <i>et al.</i> (2021)	Níveis elevados de homocisteína geneticamente previstos aumentam o risco de AVC; níveis mais altos de folato e B6 associados à redução de risco.	Associação sugerida, não causal; ausência de efeito após correção por múltiplos testes; análise genética indireta.
Araghi <i>et al.</i> (2021)	Suplementação com B9 e B12 não reduziu eventos cardiovasculares ou fraturas; benefício sugerido apenas em indivíduos com homocisteína elevada.	Resultados autorrelatados; ausência de dados clínicos objetivos; efeitos limitados a subgrupos específicos.
Zhang <i>et al.</i> (2023)	Maior ingestão alimentar de folato associada a menor risco de eventos cardiovasculares e mortalidade por DCV.	Medição da ingestão via autorrelato; possível subnotificação; relação observacional sem controle de outros fatores dietéticos.
Liu <i>et al.</i> (2022)	Níveis séricos baixos e elevados de B12, assim como baixos níveis de folato, estão associados ao aumento da mortalidade por DCV em diabéticos tipo 2.	Associação não linear; ausência de controle de suplementação; possível influência de fatores confundidores.
Zaelan <i>et al.</i> (2025)	Altos níveis de homocisteína associados a deficiência de B9 e B12; correlação positiva com perfil lipídico alterado e risco cardiovascular elevado.	Amostra pequena; ausência de grupo controle tratado; não é possível inferir causalidade; estudo observacional pontual.

Fonte: A autora (2025).

Nota-se que estudos como os de Huo *et al.* (2015) e Li *et al.* (2016) apontam para benefícios consistentes da suplementação em populações com baixos níveis basais de folato, reforçando a hipótese de que a deficiência nutricional contribui para a elevação da homocisteína e, por conseguinte, para o agravamento da disfunção endotelial. No entanto, investigações como a de Carvajal *et al.* (2017), ainda que apontem uma modesta redução no risco de AVC, não observaram efeito significativo

sobre infarto agudo do miocárdio, mortalidade geral ou eventos adversos graves, o que relativiza a efetividade universal da intervenção.

Quanto às limitações identificadas em cada estudo, destacam-se que as meta-análises incorporam estudos heterogêneos em termos de população, posologia, duração e desfechos, o que dificulta a obtenção de estimativas precisas e comparáveis. Além disso, estudos observacionais, como os de Liu *et al.* (2022) e Zaelan *et al.* (2025), não permitem inferência causal e estão sujeitos a viés de confusão residual, uma vez que não controlam adequadamente fatores como dieta, comorbidades ou uso concomitante de medicamentos.

As análises genéticas, por sua vez, como no trabalho de Yuan *et al.* (2021), fornecem inferências indiretas, baseadas em variáveis instrumentais, cujas associações perdem significância após correções estatísticas rigorosas. Por fim, estudos com desfechos autorrelatados, como Araghi *et al.* (2021), carecem de validação clínica objetiva, comprometendo a confiabilidade das informações. Esses limites metodológicos não anulam os achados, mas apontam para a necessidade de investigações futuras com delineamentos mais rigorosos, intervenções controladas e medidas clínicas rigorosas.

Dessa forma, procede-se à análise individual de cada estudo, destacando-se, entre eles, a investigação conduzida por Zeng *et al.* (2015), que avaliou a relação entre a suplementação de ácido fólico e a redução do risco de AVC, considerando o estado nutricional em relação ao folato. A pesquisa consistiu em uma metanálise de 14 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 39.420 indivíduos. As reduções nos níveis de homocisteína foram analisadas em subgrupos definidos conforme a presença ou ausência de fortificação dietética com folato. Os percentuais de redução foram de 26,99% (DP 1,91) nos indivíduos sem fortificação, 18,38% (DP 3,82) nos com fortificação completa e 21,30% (DP 1,98) nos com fortificação parcial. Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos sem fortificação e os com fortificação total ($P = 0,05$). Os riscos relativos de AVC encontrados foram de 0,88 (IC 95%: 0,77–1,00; $P = 0,05$) no grupo sem fortificação, 0,94 (IC 95%: 0,58–1,54; $P = 0,82$) no com fortificação completa e 0,91 (IC 95%: 0,82–1,01; $P = 0,09$) no com fortificação parcial. Embora a suplementação de ácido fólico tenha promovido reduções expressivas nos níveis de homocisteína, o efeito direto sobre a ocorrência de AVC foi relativamente pequeno, indicando que, apesar da melhora

bioquímica, o benefício clínico na prevenção de AVC foi limitado. Esse efeito modesto foi mais evidente em contextos nos quais a fortificação alimentar com folato não é adotada (Zeng *et al.*, 2015).

Já o estudo conduzido por Huo *et al.* (2015) teve como propósito avaliar a eficácia da combinação terapêutica de enalapril e ácido fólico na prevenção do primeiro acidente vascular cerebral em indivíduos chineses com diagnóstico de hipertensão. A pesquisa foi desenvolvida por meio de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, envolvendo 20.702 adultos hipertensos sem antecedentes de acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio, distribuídos em 32 localidades nas províncias de Jiangsu e Anhui. Os participantes foram alocados em dois grupos: um recebeu enalapril (10 mg) associado ao ácido fólico (0,8 mg); o outro, enalapril isoladamente. O acompanhamento teve duração média de 4,5 anos.

Os resultados apontaram redução expressiva no risco de primeiro acidente vascular cerebral no grupo que recebeu a combinação terapêutica (2,7% vs. 3,4%; HR 0,79; IC 95%: 0,68–0,93), com efeito ainda mais pronunciado sobre os acidentes vasculares isquêmicos (2,2% vs. 2,8%; HR 0,76; IC 95%: 0,64–0,91). Também foi verificada redução de eventos cardiovasculares compostos. Não se identificaram diferenças significativas entre os grupos no que diz respeito ao infarto do miocárdio, acidente vascular hemorrágico ou mortalidade geral. A associação entre ácido fólico e enalapril mostrou-se segura, sugerindo benefícios clínicos relevantes em populações com baixos níveis plasmáticos de folato (Huo *et al.*, 2015).

Dong *et al.* (2015), por meio de meta-análise em rede, avaliou a eficácia de diferentes combinações de vitaminas do complexo B na prevenção de AVC. Foram incluídos 17 ensaios clínicos envolvendo um total de 86.393 indivíduos, submetidos a sete estratégias terapêuticas distintas, comparadas entre si e em relação ao placebo. A análise estatística incorporou comparações diretas e indiretas, permitindo hierarquizar os tratamentos conforme a eficácia na redução do risco de AVC e hemorragia cerebral.

Entre os regimes analisados, a associação entre ácido fólico e vitamina B6 demonstrou a maior eficácia na prevenção de AVC, superando tanto o ácido fólico isolado quanto sua combinação com vitamina B12. Os tratamentos foram classificados, do mais eficaz para o menos eficaz, da seguinte forma: ácido fólico + vitamina B6 > ácido fólico isolado > ácido fólico + B6 + B12 > B6 + B12 > niacina >

B6 isolada > placebo > ácido fólico + B12. A suplementação com ácido fólico e vitamina B6 mostrou-se consistente na redução do risco de eventos cerebrovasculares. Já a eficácia da vitamina B12 permanece incerta, sugerindo necessidade de novas investigações para esclarecer seu papel na profilaxia de AVC (Dong *et al.*, 2015).

No estudo conduzido por Li *et al.* (2016), por meio de metanálise de 30 ensaios clínicos randomizados envolvendo 82.334 participantes, investigou-se a relação entre suplementação de ácido fólico, níveis séricos de homocisteína e ocorrência de DCV. Os dados apontaram que níveis mais baixos de homocisteína se associam a menor incidência de eventos cardiovasculares, com destaque para o AVC.

A suplementação com ácido fólico resultou em uma redução de 10% no risco de AVC (RR: 0,90; IC 95%: 0,84–0,96; P = 0,002) e de 4% no risco de DCV em geral (RR: 0,96; IC 95%: 0,92–0,99; P = 0,02), sem efeito significativo sobre a doença cardíaca coronariana (RR: 1,04; IC 95%: 0,99–1,09; P = 0,16). O efeito protetor do ácido fólico foi mais evidente entre os participantes com menores concentrações basais de folato e entre aqueles sem diagnóstico prévio de DCV, embora o estudo não informe se esses níveis eram considerados deficientes ou dentro da normalidade e entre aqueles sem diagnóstico prévio de DCV. Ensaios que demonstraram maior redução nos níveis de homocisteína também apresentaram resultados mais expressivos na prevenção de eventos cardiovasculares.

No estudo de Carvajal *et al.* (2017), buscou-se avaliar a eficácia das intervenções voltadas à redução dos níveis de homocisteína na prevenção de eventos cardiovasculares e na mortalidade por todas as causas, bem como aferir a segurança dessas estratégias. Foram incluídos 15 ensaios clínicos randomizados, com acompanhamento mínimo de um ano, totalizando 71.422 participantes. Os dados demonstraram que as intervenções de redução da homocisteína não produziram diferença estatística no risco de infarto do miocárdio (RR: 1,02; IC 95%: 0,95–1,10), mortalidade por todas as causas (RR: 1,01; IC 95%: 0,96–1,06) ou eventos adversos graves (RR: 1,07; IC 95%: 1,00–1,14). Em contrapartida, observou-se uma leve redução no risco de AVC (RR: 0,90; IC 95%: 0,82–0,99), embora os efeitos das doses elevadas tenham se mostrado inconclusivos. Os

achados sugerem benefício modesto e específico para o desfecho de acidente vascular cerebral, sem impacto sobre os demais eventos cardiovasculares avaliados.

Ademais, Carvajal *et al.* (2017) evidenciou que as intervenções voltadas à redução dos níveis de homocisteína, por meio da suplementação com vitaminas B6, B9 ou B12, administradas isoladamente ou em combinação, não produziram diferenças relevantes quando comparadas ao placebo nos desfechos de infarto do miocárdio, mortalidade por qualquer causa ou ocorrência de eventos adversos. Em relação ao acidente vascular cerebral, observou-se leve benefício em favor dessas intervenções, ainda que de magnitude discreta. A combinação de enalapril com ácido fólico apresentou efeitos incertos sobre a incidência de AVC, com estimativa de que seriam necessários 143 indivíduos tratados por 5,4 anos para prevenir um único evento, conforme evidência oriunda de um estudo de grande escala.

Yuan *et al.* (2021), por sua vez, aplicou o método de randomização mendeliana para investigar possíveis relações causais entre os níveis circulantes de homocisteína total (tHcy), folato, vitaminas B6 e B12 e a ocorrência de doenças cardiovasculares. Foram selecionados polimorfismos genéticos associados aos biomarcadores mencionados, utilizados como variáveis instrumentais para estimar efeitos sobre doze desfechos cardiovasculares, com dados extraídos de consórcios genéticos, do UK Biobank e do consórcio FinnGen.

Os resultados apontaram que níveis mais elevados de homocisteína, predispostos geneticamente, relacionaram-se ao aumento do risco de acidente vascular cerebral (RC: 1,11; IC 95%: 1,03–1,21; $p = 0,008$), com destaque para o acidente vascular isquêmico (RC: 1,11; IC 95%: 1,03–1,21; $p = 0,011$) e a hemorragia subaracnóidea (RC: 1,26; IC 95%: 1,05–1,51; $p = 0,013$). Por outro lado, níveis geneticamente previstos mais altos de folato associaram-se a menor risco de doença arterial coronariana e de acidente vascular cerebral, enquanto concentrações mais elevadas de vitamina B6 apresentaram relação inversa com o risco de AVC isquêmico. Após correções estatísticas para múltiplas comparações, essas associações perderam robustez, exceto como tendência. Não se observou correlação entre vitamina B12 e eventos cardiovasculares. O estudo sugere efeito potencial da redução da homocisteína, em especial por meio do folato e da vitamina B6, na prevenção de acidentes vasculares cerebrais (Yuan *et al.*, 2021).

Araghi *et al.* (2021) avaliou, em acompanhamento prolongado de cinco a sete anos, os efeitos da suplementação combinada de ácido fólico (400 µg) e vitamina B12 (500 µg) sobre a incidência de fraturas e desfechos cardiovasculares em idosos. Trata-se da fase estendida do ensaio clínico B-PROOF, de desenho multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, com 2.919 participantes com idade mediana de 71 anos. A intervenção foi administrada diariamente durante dois a três anos, com seguimento posterior por meio de questionários.

As análises de Araghi *et al.* (2021) demonstraram um efeito discreto da suplementação no risco de doença cardiovascular (OR: 1,05; IC 95%: 0,80–1,44) ou cerebrovascular (OR: 0,85; IC 95%: 0,50–1,45). Uma possível interação foi identificada com os níveis basais de homocisteína, sugerindo redução no risco de fraturas entre os participantes com concentrações superiores a 15,1 µmol/l. A análise não revelou modificações associadas à idade. Os achados reforçam os resultados nulos do estudo B-PROOF, embora indiquem potencial benefício da suplementação em subgrupos com hiper-homocisteinemia, hipótese que requer confirmação em ensaios futuros.

Zhang *et al.* (2023) realizou um estudo prospectivo de coorte com o intuito de investigar a associação entre a ingestão alimentar de folato, vitamina B6 e vitamina B12 e a ocorrência de eventos cardiovasculares, AVC e infarto do miocárdio, além da mortalidade por DCV. A amostra compreendeu 115.664 indivíduos com idades entre 40 e 70 anos, sem histórico prévio de eventos cardiovasculares ou câncer, acompanhados entre os anos de 2006 e 2018. A ingestão de micronutrientes foi estimada por meio de questionário alimentar online de 24 horas, e os riscos relativos foram calculados por modelos multivariáveis de Cox, ajustados para potenciais fatores de confusão.

Os dados de Zhang *et al.* (2023) apontaram uma associação inversa entre a ingestão dietética de folato e todos os desfechos cardiovasculares avaliados. Razões de risco decrescentes foram observadas entre os quartis superiores de ingestão em comparação ao quartil mais baixo, tanto para AVC quanto para IM e mortalidade por DCV. A análise mostrou, ainda, que o consumo elevado de vegetais crus, frutas frescas, cereais e fibras está positivamente relacionado à ingestão de folato. A robustez dos achados foi confirmada pela análise de sensibilidade. Esses

resultados apoiam a promoção do consumo de alimentos ricos em folato como estratégia dietética de prevenção primária de eventos cardiovasculares.

Liu et al. (2022) realizaram um estudo de coorte com o objetivo de investigar as associações entre os níveis séricos de folato e vitamina B12 e o risco de mortalidade por DCV em indivíduos com diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Foram analisados dados de 8.067 participantes provenientes do NHANES (1988–1994; 1999–2014), com idade média de 57,8 anos. A análise estatística baseou-se em modelos multivariáveis de riscos proporcionais de Cox, complementados por análises de spline cúbica restrita para detecção de associações não lineares.

Durante o acompanhamento, documentaram-se 799 óbitos por DCV na análise de folato e 467 na análise de vitamina B12. Os resultados evidenciaram que níveis baixos de folato ($<7,1$ ng/mL) associaram-se a risco aumentado de mortalidade por DCV (RR: 1,43; IC 95%: 1,04–1,98), em comparação com os participantes com níveis entre 7,1 e 12,1 ng/mL. Para a vitamina B12, tanto concentrações baixas ($<369,1$ pg/mL) quanto elevadas ($\geq 703,5$ pg/mL) estiveram associadas a maior risco de mortalidade cardiovascular (RR: 1,74 e 2,32, respectivamente). Resultados semelhantes foram observados para mortalidade por todas as causas. Os achados apontam que, entre indivíduos com DT2, o equilíbrio nos níveis séricos de folato e vitamina B12 pode ter implicações relevantes na redução da mortalidade por causas cardiovasculares (Liu *et al.*, 2022).

Por fim, o estudo de Zaelan; Jasim e Farhan (2025) teve como propósito avaliar os níveis plasmáticos de homocisteína e sua relação com as concentrações de vitamina B12 e ácido fólico em indivíduos com doença cardiovascular instalada ou em fase inicial decorrente de fatores como hipertensão arterial e dislipidemias. A amostra foi composta por 120 participantes, distribuídos em três grupos: pacientes com infarto agudo do miocárdio (G1), pacientes com doença cardíaca em estágio inicial (G2) e indivíduos saudáveis (G3). As dosagens de homocisteína, vitamina B12 e ácido fólico foram obtidas por meio de ensaio imunoenzimático competitivo (ELISA), sendo também mensurado o perfil lipídico dos grupos G1 e G2.

Os achados de Zaelan; Jasim e Farhan (2025) indicaram associação inversa significativa entre homocisteína e os níveis de vitamina B12 e B9 em todos os grupos analisados ($P \leq 0,0001$), sugerindo que a deficiência dessas vitaminas está

relacionada à elevação da homocisteína plasmática. Observou-se ainda correlação positiva entre homocisteína e parâmetros do perfil lipídico entre os grupos doentes e o grupo controle, com destaque para os triglicerídeos ($P = 0,012$ entre G2 e G3). Esses resultados reforçam a relação entre hiper-homocisteinemia, deficiência de vitaminas do complexo B e maior risco de desfechos cardiovasculares.

De maneira geral, os estudos revisados indicam que o ácido fólico e as vitaminas do complexo B apresentam efeitos benéficos discretos a moderados na redução de eventos cardiovasculares, destacando-se na prevenção do acidente vascular cerebral (AVC). Embora a suplementação reduza expressivamente os níveis de homocisteína, o impacto clínico sobre AVC e DCV foi modesto, apontando que a resposta bioquímica positiva nem sempre se traduz em redução proporcional de eventos cardiovasculares. Intervenções combinadas, como a associação de enalapril com ácido fólico em hipertensas, mostraram efeitos mais pronunciados, sugerindo que o cenário terapêutico específico pode potencializar os benefícios (Zeng et al., 2015; Li et al., 2016; Huo et al., 2015).

A heterogeneidade das populações estudadas, incluindo indivíduos com hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, doença renal crônica ou participantes da população geral, dificulta a generalização dos resultados. Fatores como fortificação alimentar com folato, doses e combinações das vitaminas do complexo B contribuíram para variações nos efeitos observados, reforçando a necessidade de individualização das intervenções conforme o perfil da população e o contexto clínico (Dong et al., 2015; Zeng et al., 2015).

Apesar dos efeitos benéficos, ainda assim, é importante salientar, que o excesso de ácido fólico também se mostrou prejudicial assim como a sua deficiência, esse é um tópico importante a ser delineado, pois além da suplementação de ácido fólico, há a utilização de suplementos alimentares e fortificação de alimentos. Nesse contexto, cabe a realização de investigações futuras quanto ao consumo habitual de ácido fólico, para averiguar até que ponto a quantidade suplementar é segura para a saúde (Melo, 2022). Na literatura há evidências de que o excesso de ácido fólico pode aumentar crises convulsivas em pacientes com epilepsia. Além disso, a suplementação dessa vitamina associada a deficiência de vitamina B12 pode levar a defeitos neurológicos e hematológicos, como recidiva de anemia perniciosa (Reynolds, 2017).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências reunidas ao longo dos estudos selecionados na presente revisão indicam que a vitamina B9 participa de maneira decisiva no metabolismo da homocisteína, atuando como cofator na remetilação dessa substância para metionina. Quando essa via sofre interferência por deficiência de folato, observa-se acúmulo de homocisteína no plasma, condição conhecida como hiper-homocisteinemia, a qual tem sido associada a alterações endoteliais, aumento da peroxidação lipídica, disfunção vascular e maior risco de eventos cardiovasculares.

A análise dos mecanismos bioquímicos permitiu reconhecer que o folato atua em conjunto com a vitamina B12 na conversão da homocisteína, e sua carência leva a distúrbios na regulação do ciclo metilativo, com repercussões negativas sobre a integridade vascular. O aumento sustentado da homocisteína plasmática, tanto em indivíduos com níveis subótimos de folato quanto em populações sem fortificação alimentar, mostrou-se associado a maior incidência de acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana e eventos cardiovasculares fatais.

Ainda que algumas intervenções com suplementação de vitamina B9 tenham apresentado efeitos discretos ou modulados por fatores genéticos e dietéticos, observa-se benefício potencial em populações com baixa ingestão ou em grupos específicos, como indivíduos com diabetes tipo 2 ou idosos com níveis elevados de homocisteína basal. A ausência de efeito consistente sobre o infarto do miocárdio ou a mortalidade por todas as causas em certos estudos não exclui o papel preventivo do folato, sobretudo quando a intervenção se dá de forma precoce e com adequada biodisponibilidade.

Conclui-se, portanto, que a vitamina B9, por sua função metabólica central na remetilação da homocisteína, é um componente relevante na prevenção nutricional de doenças cardiovasculares. Contudo, estratégias alimentares que assegurem sua ingestão adequada, associadas ao monitoramento dos níveis séricos de homocisteína, devem ser consideradas no contexto da prática clínica e da saúde pública, especialmente em grupos de risco cardiovascular elevado.

REFERÊNCIAS

- ALESSIO, C.M., BARRETO, M.W.G., SEIXAS, C., BIDILOWIS, P.S., HÖEHR, N.F. & ANNICCHINO-BIZZACHI, J.M. Mutações C667T E e A1298C no gene da MTHFR e homocisteína plasmática em recém-nascidos. **Rev. J. Brás. Patol**, Rio de Janeiro, v. 3, n. 34, p. 20. 2001.
- AMÂNCIO, L. F. *et al.* A fisiopatologia cardiovascular no diagnóstico e tratamento de doenças. In: CONGRESSO NACIONAL DE CARDIOLOGIA MULTIDISCIPLINAR, 2., 2025. **Anais do II Congresso Nacional de Cardiologia Multidisciplinar**. Sete Lagoas (MG). Editora even3, 2025. p. 1-2.
- ARAGHI, A. O. *et al.* Long-term effects of folic acid and vitamin-B12 supplementation on fracture risk and cardiovascular disease: Extended follow-up of the B-PROOF trial. **Clinical Nutrition**, Oxford, Reino Unido, v. 40, n. 3, p. 1199-1206, 2021.
- BOSTOM, A.G., ROSENBERG, I.H., SILBERSHATZ, H., JAQUES, P.F., SELHUB J., D' AGOSTINHO, R.B et al. Nonfasting plasma total homocysteine leves and stroke incidence in elderly persons. **The Framingham Study, An Intern Med**, Filadélfia, EUA, v. 5, n. 131, p. 1395-1398. 1999.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC n ° 344, de 13 de dezembro de 2002**. Aprova o Regulamento Técnico para a fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico. Brasília: Anvisa, 2002. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/rdc0344_13_12_2002.html. Acesso em: 13 jul. 2025.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à saúde. Departamento de Atenção Básica. **Prevenção clínica de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais**. Brasília: Ministério da saúde, 2006.
- BRATTSTRÖM, L. E. , HARDEBO, J. E. , HULTBERG, B. L. Moderate hyperhomocysteinemia: a possible risk factor for arteriosclerotic cerebrovascular disease, **Stroke**, Dallas, Texas, Estados Unidos, n. 15, v. 6, p. 1012-1016.1984.
- CARDOSO, Inês Lopes - Homocisteína e a doença cardiovascular. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**. Porto, Portugal: Edições Universidade Fernando Pessoa. v. 6, p. 198–206, 2009.
- CARVAJAL, A. J. *et al.* Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. **Cochrane database of systematic reviews**, Chichester, Reino Unido (UK), v. 8, n. 8, CD006612, 2017.
- CONSTANZO, L. S. **Fisiologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.
- Cozzolino, S. M. F. **Biodisponibilidade de nutrientes**. São Paulo: Manole, 2005.

DIAZ, K. M. ; SHIMBO, D. Physical activity and the prevention of hypertension. **Current hypertension reports**, Philadelphia, PA, EUA, v. 15, n. 6, p. 659–668, 2013.

DONG, H. *et al.* Efficacy of supplementation with B vitamins for stroke prevention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. **PLoS One**, São Francisco, v. 10, n. 9, p. e0137533, 2015.

ELSHERBINY, N. M. *et al.* Homocysteine Induces Inflammation in Retina and Brain. **Biomolecules**, Basel, Suíça, v. 10, n. 3, p. 393, 2020.

FU, Y.; WANG, X.; KONG, W. Hyperhomocysteinaemia and vascular injury: advances in mechanisms and drug targets. **British Journal of Pharmacology**, London, v. 75, n. 8, p. 1173-1189, 2018.

HUO, Y. *et al.* Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. **Jama**, Chicago, v. 313, n. 13, p. 1325-1335, 2015.

LIAO, Z. *et al.* Early moderate exercise benefits myocardial infarction healing via improvement of inflammation and ventricular remodelling in rats. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 23, n. 12, p. 8328–8342, 2019.

LI, Y. *et al.* Folic acid supplementation and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of the American Heart Association**, Oxford, v. 5, n. 8, p. e003768, 2016.

LIU, Y. *et al.* Associations of serum folate and vitamin B12 levels with cardiovascular disease mortality among patients with type 2 diabetes. **JAMA network open**, Chicago, v. 5, n. 1, p. e2146124-e2146124, 2022.

LOPES, S. L. B.; LOPES, H. H. M. C. VANNUCCHI, H. A hiperhomocisteinemia como fator de risco cardiovascular: perspectivas atuais. **Rev. Med.**, São Paulo, v. 89, n. 1, p. 1-11, jan./mar. 2010.

KANG, S.S., WONG, P.W., MALINOW, M.R. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease, **Annu Rev Nutr**, Palo Alto, Califórnia, EUA, n. 12, p. 279-298. 1992.

MAGALHÃES, F. J. *et al.* Fatores de risco para doenças cardiovasculares em profissionais de enfermagem: estratégias de promoção de saúde. **Rev. Bras. Enferm.**, Fortaleza (CE), v. 67, n. 3, p. 394-400, 2014.

MALTA D. C., TEIXEIRA R. , OLIVEIRA G. M. M., RIBEIRO A. L. P. Cardiovascular Disease Mortality According to the Brazilian Information System on Mortality and the Global Burden of Disease Study Estimates in Brazil, 2000-2017. **Arq Bras Cardiol**. Rio de janeiro, 2020 Aug 28;115(2):152-160. English, Portuguese.

MASCAGNI, A. N. Revisão bibliográfica sobre o estudo da correlação dos níveis séricos de homocisteína na doença de alzheimer. [S. l.]: **[Fundação de Ensino e Pesquisa do Sul de Minas]**, Varginha/MG, P. 12, 2020. Disponível em: <http://repositorio.unis.edu.br/bitstream/prefix/1434/1/andressa.pdf>. Acesso em: 3 jul. 2025.

MATOS, H. C. de. **A homocisteína e sua correlação com doenças cardiovasculares. 2003.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) – Centro Universitário de Brasília (UnICEUB), p.30, Brasília, 2003.

MC CULLY, K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. **Am J Path**, Amsterdã, Países Baixos, n. 56, v. 1, p. 111-128. 1969.

MELO, K. G. **Efeitos da ingestão de ácido fólico na plasticidade neural em roedores: uma revisão sistemática.** Dissertação como requisito parcial à obtenção do título de mestre (Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica) – Universidade Federal de Pernambuco, p.83, Recife, 2022.

MENDES, M. J. F. L. *et al.* Associação de fatores de risco para doenças cardiovasculares em adolescentes e seus pais. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, Recife (PE), v. 6, n.1, p. S49-S54, 2006.

MORETTI, R.; CARUSO, P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, Suíça, v. 20, n. 1, p. 231, 2019.

MUSSO, C.G. Homocisteína en enfermedad vascular. **Rev. Nefrol. Dial. Y Transpl**, Buenos Aires, Argentina, p. 37-39. 2000.

NASSER, C. *et al.* Semana da conscientização sobre a importância do ácido fólico. **Journal of epilepsy and clinical neurophysiology**, Porto Alegre, v. 11, n. 4, p. 199-203, 2005.

ROTH G. A. *et al.* Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. **J Am Coll Cardiol**. Washington, D.C., Estados Unidos. v. 76, n. 25, p. 2982-3021, 2020.

SKOVIEROVA, H. *et al.* The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, Suíça. v. 17, n. 10, p. 1733, 2016.

TINELLI, C. *et al.* Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies. **Frontiers in Nutrition**, Lausanne, Suíça. v. 6, n. 49, p. 1-13, 2019.

UBBINK, J.B., VERMAAK, W.J.H., VAB DER MERWE, A., BECKER, P.J., DEIPORT, R., POTGIETER, H. Vitamin requirements for the treatment of

hyperhomocysteinemia in humans. **J Nutr**. Bethesda, Maryland, EUA, n. 124, p. 1927-1933. 1994.

VANNUCCHI, H.; MONTEIRO, T. H. Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes: Ácido Fólico. **International Life Sciences Institute do Brasil**, São Paulo, v.10 ,p.24 , 2010. (Série de publicações ILSI Brasil, v. 10).

YUAN, S. *et al*. Homocysteine, B vitamins, and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. **BMC medicine**, Londres, v. 19, p. 1-9, 2021.

ZAELAN, A.; JASIM, H.; FARHAN, H. Estimation of Homocysteine and Its Relationship with Vitamin B12 and Folic Acid Levels in Patients with Cardiovascular Disease. **University of Thi-Qar Journal of Science**, Nasiriyah, Iraque, v. 12, n. 1, p. 158-160, 2025.

ZEISEL, S.H. Importance of methyl donors during reproduction. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, Maryland, Estados Unidos, v. 89, n. 2, p. 673 s-7, fev. 2009.

ZENG, R. *et al*. The effect of folate fortification on folic acid-based homocysteine-lowering intervention and stroke risk: a meta-analysis. **Public health nutrition**, Cambridge, Reino Unido, v. 18, n. 8, p. 1514-1521, 2015.

ZHANG, B. *et al*. Associations of dietary folate, vitamin B6 and B12 intake with cardiovascular outcomes in 115664 participants: a large UK population-based cohort. **European Journal of Clinical Nutrition**, Cambridge, Inglaterra, v. 77, n. 3, p. 299-307, 2023.

ZAMANI, M., REZAIAN F., SAADATI S., NASERI K., ASHTARY-LARKY D., YOUSEFI M., GOLALIPOUR E., CLARK C.C.T., RASTGOO S., ASBAGHI O. . The effects of folic acid supplementation on endothelial function in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutr J**, Cambridge, Reino Unido, v.22 , artigo 12 ,p. 14, 2023.