

## METABOLISMO DO ÁCIDO FÓLICO E SUAS AÇÕES NA EMBRIOGÊNESE

Carina Scanoni Maia<sup>1</sup>

Rayanne de Mesquita Barbosa<sup>2</sup>

Juliana Pinto de Medeiros<sup>3</sup>

Fernanda das Chagas Ângelo Mendes Tenório<sup>4</sup>

### INTRODUÇÃO

Os nutrientes ingeridos pela mãe durante a gravidez são, muitas vezes, indispensáveis para a gênese normal do embrião. Um importante micronutriente é a vitamina B9, que é hidrossolúvel e conhecida como folato ou ácido fólico, como é denominada a sua forma sintética. Tendo em vista que os mamíferos não são capazes de produzir esta vitamina, a mesma é obtida por meio da alimentação com a ingestão de folhas verdes, fígado e frutas cítricas, por exemplo (NAZKI; SAMEER; GANAIE, 2014).

Na embriogênese o ácido fólico, desempenha papel importante, atuando na síntese de DNA e RNA. Além disso, é também a forma mais estável do folato, por isso é frequentemente utilizado em suplementos e alimentos fortificados. O ácido fólico tem importância no desenvolvimento do tubo neural (TN), estrutura precursora do sistema nervoso central (SNC) e, portanto, a suplementação previne diversos defeitos do tubo neural (DTN), como anencefalia, espinha bífida, defeitos orofaciais e dentre outras, tendo em vista seu papel na proliferação celular e, conseqüentemente fechamento do TN (MOORE, 2013; MILLACURA et al., 2017; BLANCO et al., 2016).

A ação do folato está relacionada a mecanismos para a transferência de grupos metil para moléculas envolvidas em processos biológicos, com papel importante no desenvolvimento embrionário inicial. Sendo assim, sua insuficiência pode comprometer a proliferação e diferenciação celular durante a embriogênese, afetando as células da crista neural, que apresentam alta taxa de proliferação, e desencadeando defeitos congênitos (BLANCO et al., 2016; MILLACURA et al., 2017).

---

<sup>1</sup> Professora do Departamento de Histologia e Embriologia da UFPE, [carina.scanoni@gmail.com](mailto:carina.scanoni@gmail.com)

<sup>2</sup> Discente do Curso de Enfermagem da UFPE, [rayanne\\_mesquita2001@hotmail.com](mailto:rayanne_mesquita2001@hotmail.com)

<sup>3</sup> Professora do Departamento de Histologia e Embriologia da UFPE, [jupinto2@gmail.com](mailto:jupinto2@gmail.com)

<sup>4</sup> Professora do Departamento de Histologia e Embriologia da UFPE, [fcas14@hotmail.com](mailto:fcas14@hotmail.com)

Desta forma, o presente estudo teve por objetivo abordar atualizações sobre os mecanismos e benefícios do ácido fólico na embriogênese.

## **METODOLOGIA**

Para compor esse trabalho, foi realizada uma revisão de literatura durante o período de março a junho de 2019. Como critérios de inclusão, a busca foi feita priorizando-se os artigos científicos publicados nos últimos 10 anos, porém, quando necessário, foram também utilizadas citações clássicas de periódicos mais antigos. Desta forma, os artigos científicos foram pesquisados nas seguintes bases de dados: Medical Publications - PubMed (<http://www.pubmed.gov>), Science Direct ([www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)), The Lancet (<http://www.thelancet.com>), Latin American Literature in Health Sciences - LILACS (<http://bases.bireme.br>), Scientific Electronic Library Online - SciELO (<http://www.scielo.org>), Scientific Acadêmico (<http://scholar.google.com>) e PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Dos 1.658 periódicos localizados e analisados, 20 foram selecionados segundo critérios pré-definidos, onde se priorizou os que abordavam o metabolismo do ácido fólico e seu papel na embriogênese.

O folato é um poliglutamato que foi descoberto pela hematologista Lucy Wills no ano de 1931 (CZEIZEL et al., 2013), sendo a forma sintética conhecida como ácido fólico produzida alguns anos depois na década de 1940 (HOFFBRAND e WEIR, 2001). O ácido fólico (N-[4-([2-amino-4-hidroxi-6-pteridil)-metil]-amino)-benzoil]-glutâmico) ou ácido pteroilglutâmico, é composto de um anel aromático de pteridina preso a um ácido p-aminobenzóico por um grupo metileno, além de um resíduo de glutamato na forma de ácido glutâmico, de acordo com Shane (1995). O ácido fólico difere do folato quanto a presença de um próton a mais e por ser mais estável quando adicionado aos alimentos e comprimidos (BLOM, 2006).

Quando o ácido fólico é ingerido, a enzima dihidrofolato redutase o reduz para uma forma bioativa natural denominada de tetrahydrofolato (THF). Ainda, há a adição de uma unidade de carbono e as reduções, o THF é transformado em 5-metiltetrahydrofolato (5-MeTHF) monoglutamato, a qual é a forma circulante do folato (BLOM, 2006).

O ácido fólico é absorvido pelo intestino mais rapidamente que o folato, considerando que o mesmo é estruturado como monoglutamato. Tal fato decorre por que o folato (presente

em 90% dos alimentos) está na forma de poliglutamato (MELSE-BOONSTRA et al., 2002), apresentando uma “cauda” com mais três resíduos de glutamato e, portanto, ele não consegue atravessar a membrana celular (SHANE, 1995).

Para que haja a absorção do folato, uma enzima conhecida como glutamato carboxipeptidase II, a qual se encontra na borda em escova do epitélio intestinal dos seres humanos, age no mesmo transformando-o em monoglutamato (MELSE-BOONSTRA et al., 2002). É importante ressaltar que é necessária a ingestão tanto da forma natural como sintética da referida vitamina para que seja atendida a quantidade necessária recomendada por dia (RELTON et al., 2004; CZEIZEL et al., 2013).

Ainda de acordo com Nazki, Sameer e Ganaie (2014), na corrente sanguínea o folato circula na forma de monoglutamato, contudo, no interior das células, a forma predominante do mesmo é poliglutamato para que não ocorra perda do folato para o meio extracelular. A enzima responsável por adicionar resíduos de glutamato à forma simples do folato, transformando-o em poliglutamato, é a folipoliglutamato sintase (FPGS). Os autores também afirmam que o folato tem uma participação especial em reações de metilação, já que o mesmo participa da síntese do cofator enzimático S-adenosilmetionina, responsável pela doação de grupos metil em metilações.

O metabolismo do folato pode ser afetado por polimorfismos genéticos 16 e apresenta interações entre gene-ambiente (TANG et al., 2015; IBARRA-LOPEZ et al., 2013). Essas alterações podem desencadear alguns tipos de câncer e doenças cardiovasculares. Assim, tendo em vista que folato é responsável por transportar unidades de um carbono, as quais fazem parte de vários processos regulatórios e metabólicos, a ingestão insuficiente do mesmo pode comprometer estes processos. Um exemplo destes, são as reações de metilação e quando o corpo apresenta uma quantidade baixa de folato, pode ocorrer uma queda em um dos componentes importantes para estas reações: grupamentos de um carbono. Isto pode levar ao acúmulo do aminoácido homocisteína (NAZKI, ASMEER e GANAIE, 2014)

De acordo com Brustolin et al. (2010), a homocisteína é considerado um fator de risco para o desenvolvimento da doença arterial coronariana. Além disso, Ratan et al. (2008) afirmam que níveis elevados de homocisteína no sangue de uma gestante podem promover maior risco da criança desenvolver defeitos no fechamento do tubo neural.

O folato é uma vitamina que possui um papel importantíssimo na formação do DNA e RNA, bem como na multiplicação celular, sendo assim, é indispensável para o desenvolvimento do feto. Além disso, o mesmo atua em três importantes tipos de crescimento: eritrocitário,

uterino e placentário. O folato também é necessário para o crescimento durante o período pré-natal e pós-natal, na lactação, na formação de anticorpos e como co-enzima no metabolismo de aminoácidos e síntese de purinas e pirimidinas, assim como na síntese proteica. Na sua insuficiência, pode ocorrer alterações na produção de DNA e conseqüentemente, alterações cromossômicas (SANTOS e PEREIRA, 2007).

No entanto, uma das mais relevantes e citadas participações do ácido fólico na embriogênese é sua importância para o fechamento do tubo neural (TN). A ingestão desta vitamina deve ser iniciada um mês antes da concepção até os três primeiros meses da mesma, de acordo com o Centers for Disease Control and Prevention (2018) dos Estados Unidos. Estudos feitos no Canadá, também relatam esta importância. Por exemplo, para mulheres e seus parceiros com histórico familiar de baixo risco de desenvolvimento de DTN, recomenda-se a ingestão diária de 0,4 mg (400µg) de ácido fólico de dois a três meses antes da concepção, continuando durante toda a gestação, se estendendo até 6 semanas após o parto ou ao longo do período de amamentação. (WILSON et al., 2015).

A ingestão correta do folato pode reduzir em até 70% a chance de o embrião desenvolver defeitos do tubo neural (DTN), os quais podem ocorrer em 1 a cada 1.000 gestações (SAHAKYAN et al., 2018). Apesar do conhecimento sobre a importância do ácido fólico para o desenvolvimento do sistema nervoso central (BLOM et al., 2006).

Diferentes estudos publicados mostraram que a suplementação com ácido fólico promove reduções significativas na prevalência de DTN, sendo comprovado o seu benefício em termos de proteção em diversos países e regiões estudadas, com os resultados variando entre 16 a 78%. Embora a fortificação obrigatória ocorra em 40 países, como Canadá e Brasil, por exemplo, (MABERLY e STANLEY, 2005) a avaliação dos resultados dessa estratégia foram feitas em apenas cinco. No entanto, estudos mais antigos apontam que a metilação no gene Receptor A do Fator de Crescimento de Plaquetas (PDGFRA) pode gerar DTN (CZEIZEL e DUDAS, 1992; RELTON et al., 2004), levando em consideração o fato de que o metabolismo do ácido fólico está ligado aos processos de metilação no DNA e, ao mesmo tempo, é responsável pelo fechamento do TN.

No que concerne ao seu efeito protetor em relação às fissuras labiopalatinas, os resultados de várias pesquisas ainda são controversos, principalmente no que diz respeito à dose, frequência e período em que o nutriente deve ser consumido (GILDESTAD et al., 2013; ITO et al., 2019).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de ácido fólico para prevenção dos defeitos no tubo neural decorrentes de falha em seu fechamento, já está fortalecido e bastante difundido na literatura mundial. Além disso, diversos estudos apoiam essa prescrição no período periconcepcional, isolado ou combinado com outras vitaminas e minerais (ALLAGH et al., 2015; GILDESTAD et al., 2015; OMS, 2013).

O folato é de fundamental importância durante a gestação, pois nesta fase, a eritropoiese materna está aumentada e os tecidos do feto estão se formando rapidamente, portanto, tem-se uma maior necessidade desta coenzima para a multiplicação celular. No entanto, os estudos sobre a prevenção de anormalidades cardíacas e orofaciais com base de suplementação com ácido fólico são controversas, pois possuem base multifatoriais. Porém, avaliando-se risco benefício para saúde materno-fetal, principalmente na prevenção de DTN, é importante realizar a suplementação.

**Palavras-Chave:** Folato, Gestação, Neurulação, Células das Cristas Neurais, Tubo Neural.

## REFERÊNCIAS

- ALLAGH, K. P. et al. Birth Prevalence of Neural Tube Defects and Orofacial Clefts in India: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PloS one**, v. 10, n. 3, p. e0118961, 2015.
- BLANCO, R. et al. Maternal biomarkers of methylation status and non-syndromic orofacial cleft risk: a meta-analysis. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 45, n. 11, p. 1323–1332, 2016.
- BLOM, Henk J. et al. Neural tube defects and folate: case far from closed. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, n. 9, p. 724, 2006.
- CENTERS for disease control and prevention. Atlanta. C2018. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/recommendations.html>>. Acesso em 14 mai. 2019.
- CZEIZEL, Andrew E. et al. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. **Nutrients**, v. 5, n. 11, p. 4760-4775, 2013.
- GILDESTAD, T. et al. Folic Acid Supplements and Risk for Oral Clefts in the Newborn: A Population-Based Study. **The British Journal of Nutrition**, v. 114, n. 9, p. 1456–1463, 2015.
- HOFFBRAND, A. V.; WEIR, D. G. The history of folic acid. **British journal of haematology**, v. 113, n. 3, p. 579-589, 2001.
- IBARRA-LOPEZ; DUARTE; ANTONIO-VEJAR, et al. Maternal C677T MTHFR polymorphism and environmental factors are associated with cleft lip and palate in a Mexican population. **J Investig Med**. 2013;61:1030–1035.
- ITO, K. et al. Association Between Maternal Serum Folate Concentrations in the First Trimester and the Risk of Birth Defects: The Hokkaido Study of Environment and Children's Health. **Journal of Epidemiology**, p. 7–10, 2019.
- MABERLY, G.F; STANLEY, F.J. Mandatory fortification of flour with folic acid: an overdue public health opportunity. **The Medical Journal of Australia**. 2005; 183(7): 342-343.

MELSE-BOONSTRA, Alida et al. Dietary monoglutamate and polyglutamate folate are associated with plasma folate concentrations in Dutch men and women aged 20–65 years. **The Journal of nutrition**, v. 132, n. 6, p. 1307-1312, 2002.

MILLACURA, N. et al. Effects of folic acid fortification on orofacial clefts prevalence: A meta-analysis. **Public Health Nutrition**, v. 20, n. 12, p. 2260-2268, 2017.

NAZKI, Fakhira Hassan; SAMEER, Aga Syed; GANAIE, Bashir Ahmad. Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. **Gene**, v. 533, n. 1, p. 11-20, 2014.

RELTON, Caroline L. et al. Low erythrocyte folate status and polymorphic variation in folate-related genes are associated with risk of neural tube defect pregnancy. **Molecular genetics and metabolism**, v. 81, n. 4, p. 273-281, 2004.

SANTOS, Leonor Maria Pacheco; PEREIRA, Michelle Zanon. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, p. 17-24, 2007.

SHANE, Barry. Folate chemistry and metabolism. **Folate in health and disease**, v. 1995, p. 1-22, 1995.

STEENWEG-DE GRAAFF, Jolien et al. Associations of maternal folic acid supplementation and folate concentrations during pregnancy with foetal and child head growth: the Generation R Study. **European journal of nutrition**, v. 56, n. 1, p. 65-75, 2017.

TANG, X.; CLEVES, M.A.; NICK, T.G. et al. National Birth Defects Prevention Study. Obstructive heart defects associated with candidate genes, maternal obesity, and folic acid supplementation. **Am J Med Genet A**. 2015;167:1231–1242. 74

WALD, Nicholas J.; MORRIS, Joan K.; BLAKEMORE, Colin. Public health failure in the prevention of neural tube defects: time to abandon the tolerable upper intake level of folate. **Public health reviews**, v. 39, n. 1, p. 2, 2018.

WILSON, R.D, Genetics Committee, Wilson RD, Audibert F, Brock J-A, Carroll J et al. Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. **J Obstet Gynaecol Can**. 2015; 37(6): 534–552.