

# O consumo materno de ácido fólico durante a gestação e seus efeitos a longo prazo no fígado da prole: uma revisão sistemática

Flavia Bittencourt Brasil <sup>1</sup>  
Luiz Henrique Amarante <sup>2</sup>  
Marcos Roberto de Oliveira <sup>3</sup>

<sup>1,2</sup> Departamento de Ciências Naturais. Universidade Federal Fluminense. Rua Recife. s.n. Jardim Bela Vista. Rio das Ostras, RJ, Brasil. CEP: 28.895-532.  
E-mail: brasil.fb@gmail.com

<sup>3</sup> Departamento de Química. Universidade Federal de Mato Grosso. Cuiabá, MT, Brasil.

## Resumo

*Objetivos:* descrever os efeitos da suplementação materna com ácido fólico (AF) exclusivamente durante a gestação no fígado da prole em fases tardias da vida. A suplementação com ácido fólico durante a gestação tem sido recomendada pela sociedade médica em todo o mundo. O fígado tem papel central no metabolismo de substâncias e alguns estudos mostraram que o consumo de altas doses de ácido fólico em outros períodos da vida causa dano hepático.

*Métodos:* é uma revisão sistemática para a qual foram consultadas as seguintes bases de dados: Pubmed, Lilacs e Scielo. A pesquisa foi realizada pelos descritores: "Folic acid", "Gestation", "Rat", "Offspring" and "Liver". Artigos que avaliaram o consumo de AF durante a gestação e lactação foram excluídos.

*Resultados:* a ingestão de AF evita desordens na expressão de receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR $\alpha$ ) e receptores de glicocorticóides (RG), já sua ausência não alterou a atividade enzimática do fígado da prole macho na idade adulta. AF durante a gestação não alterou os níveis de ferro hepático nem a composição lipídica, mas teve efeito antioxidante neste órgão.

*Conclusões:* a suplementação com ácido fólico nas doses recomendadas não causou efeitos tóxicos e é muito provável que evite efeitos deletérios no fígado da prole em nível epigenético.

**Palavras-chave** Ácido fólico, Gestação, Fígado, Prole, Rato

## Introdução

A suplementação com ácido fólico (AF) durante a gestação é recomendada pelas sociedades médicas do mundo todo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, mesmo em dietas adequadas, a quantidade de AF não é suficiente para suprir as necessidades das gestantes, que são crescentes nesta população. A deficiência de AF pode causar anemia, especialmente em mulheres jovens.<sup>1</sup>

Um consumo adequado de AF durante a gestação é imprescindível para o desenvolvimento normal da prole e pode determinar seu status metabólico e hormonal futuro.<sup>2,3</sup> O desequilíbrio nutricional durante períodos críticos, como a gestação, pode predispor a doenças na idade adulta.

O fígado e o metabolismo hepático são importantes alvos em estudos que utilizam modelos animais para a elucidação de doenças. Desequilíbrios na dieta materna influenciam a homeostase deste órgão na prole e desempenham papel central no metabolismo fetal.<sup>4</sup>

A suplementação com altas doses de AF durante a gestação pode estar relacionada com aumento do peso corporal e prevalência da síndrome metabólica na vida adulta da prole,<sup>5</sup> além de exacerbar os efeitos prejudiciais de dietas ricas em gordura, como intolerância à glicose e resistência à insulina<sup>3</sup> e alteração na expressão de receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR) em alguns tecidos fetais.<sup>6</sup>

O consumo de uma dieta com alto teor de AF em outros períodos da vida, além do gestacional, pode alterar o metabolismo lipídico e causar dano hepático por degeneração dos hepatócitos.<sup>7</sup> Marsillach *et al.*<sup>8</sup> demonstraram que ratos tratados com altas doses de AF, por oito a dez semanas, apresentaram maior quantidade de colágeno, células estreladas e apoptóticas no fígado, juntamente com alterações nos níveis séricos de albumina e bilirrubina.

Os efeitos benéficos do consumo de AF por mulheres grávidas estão bem documentados com relação a alguns parâmetros, como o fechamento do tubo neural da prole e melhor aprendizado. Em relação aos outros órgãos e sistemas, não há consenso na literatura sobre seus benefícios. Devido ao papel central que o fígado desempenha no metabolismo das substâncias e na homeostase, este órgão torna-se valioso para o estudo dos efeitos de várias dietas e para a compreensão da programação metabólica.

Neste sentido, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática que contribua para o

conhecimento dos efeitos da suplementação materna com AF, exclusivamente durante a gestação, no fígado da prole.

## Química e fisiologia do ácido fólico

### 1. Química

A vitamina ácido fólico (pteroilmonoglutamato – PteGlu) é formada pelo 2-amino-4-hidroxi-pteridina (pterina, que contém um anel pirazina) ligada à uma porção p-aminobenzoilglutamato através de um grupo metileno. As reações do folato em células de mamíferos envolvem a redução de seu anel de pirazina para a forma ativa chamada tetrahidrofolato. Adicionalmente, a cadeia de glutamato do folato pode ser alongada pela adição de resíduos de glutamato. Finalmente, o folato pode adquirir unidades de carbono nas posições N-5 e/ou N-10.<sup>9,10</sup> De fato, o folato é uma coenzima que participa de reações envolvendo a transferência de porções de um átomo de carbono no metabolismo de nucleótidos e aminoácidos.<sup>10,11</sup> Em tais reações, o folato é encontrado na forma de folilpoliglutamato e a cadeia de poliglutamato serve para canalizar os substratos para o local ativo da enzima. Além disso, tais reações evitam a fuga de produtos intermediários do complexo de proteínas. Os tecidos retêm folilpoliglutamatos em vez de monoglutamatos, que é uma forma de transporte em sistemas aquosos.<sup>9,12</sup>

O folato não é produzido por células de mamíferos, por isso, deve ser adquirido a partir da dieta. Microorganismos e plantas sintetizam o derivado diidrofolato (DHF). Quando folatos reduzidos sofrem oxidação, sua atividade vitamínica é afetada. O ascorbato (um agente redutor) ou a ausência de oxigênio podem proteger os folatos da oxidação e da inativação. Na verdade, o ascorbato encontrado no plasma e na urina ajuda a manter o folato na forma reduzida.<sup>9</sup>

### 2. Fisiologia

#### 2.1. Transporte através das membranas

A efetividade da captação do folato depende de transportadores de membrana. Existem cinco proteínas envolvidas no transporte do folato através das membranas, sendo duas delas encontradas nos lisossomos e nas mitocôndrias.<sup>13,14</sup>

O transportador do folato reduzido 1 (RFC1) é um trocador aniônico transmembrana codificado pelo gene RFC1 e sua atividade é maior em pH fisiológico. É um transportador facilitador e sua atividade é regulada positivamente por ânions orgânicos intracelulares. RFC1 apresenta expressão em tecidos

fetais e adultos, células tumorais e células cultivadas. É caracterizado como saturável e apresenta baixa afinidade para folatos reduzidos (com  $K_t$  aproximado de  $3\mu\text{M}$ ).<sup>15</sup>

O Transportador de Folato Acoplado a Protons (PCFT) apresenta atividade aumentada em pH ácido e diminuída em pH fisiológico. Sua afinidade para folatos é maior do que a observada para o RFC1.<sup>16</sup> PCFT é encontrado em quantidades elevadas no intestino delgado, fígado, placenta e cérebro, entre outros tecidos.<sup>17</sup>

A Proteína Associada à Resistência a Múltiplos Fármacos (MRP) também atua como transportadora de folato em diferentes tecidos. Contudo, a sua afinidade para o folato é muito baixa (valores de  $K_t$  0,2-2 mM).<sup>18</sup>

Mitocôndrias e lisossomos também possuem transportadores de folato. O transportador mitocondrial é específico para os folatos reduzidos (o ácido fólico, por exemplo, não é transportado) e o papel dos transportadores lisossômicos não é completamente compreendido no metabolismo dos folatos.<sup>14,19</sup>

O folato também pode ser transportado através das membranas por três receptores específicos (receptores de folato – FR  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), que são ligados à membrana plasmática por meio de uma âncora de glicosilfosfatidilinositol.<sup>9,20</sup> O FR- $\alpha$  é encontrado na membrana apical voltada para a circulação no plexo coróide, túbulos proximais dos rins, ovários, células alveolares pulmonares e células epiteliais pigmentares da retina, entre outros.<sup>21</sup> O FR- $\beta$  tem expressão na placenta, baço, timo e tecido fetal, enquanto que o FR- $\gamma$  expressa-se em outros tipos de células epiteliais.<sup>22</sup> Todos os FR transportam folatos em taxas mais lentas que os transportadores transmembrana. No entanto, a deleção de um gene equivalente a FR- $\alpha$  no rato resultou em morte embrionária.<sup>20,23</sup> Esses transportadores também mediam a ligação de folatos a proteínas intracelulares responsáveis pelo transporte de folatos no citosol.<sup>24</sup>

## 2.2. Absorção intestinal

Os poliglutamatos de folatos obtidos a partir da dieta são hidrolisados em forma de monoglutamato no intestino e absorvidos pela mucosa intestinal. A enzima responsável pela hidrólise do folilpoliglutamato é denominada  $\gamma$ -glutamil hidrolase ( $\gamma$ -GH ou glutamato carboxipeptidase II) e está presente na membrana em forma de escova. Após a hidrólise, o folato atravessa a membrana basolateral das células da mucosa intestinal, que contém PCFT e RFC1, sendo liberado na circulação portal.<sup>9</sup>

Como o pH é ácido nas células da mucosa, o

ácido fólico é transportado a taxas mais elevadas como monoglutamatos de folato reduzidos, por meio de PCFT, que é ativo em pH ácido (cerca de 5,5).<sup>25</sup> Nesse pH, RFC1 não seria eficaz no transporte de folatos, como mencionado acima. Acredita-se que a liberação de folatos para a circulação portal ocorra através dos transportadores MRP3 de baixa afinidade e alta capacidade.<sup>13,25</sup>

## 2.3. Captação pelos tecidos

No plasma de mamíferos, pteroilmonoglutamatos (principalmente 5-metil-THF) são as principais formas de folatos circulantes.<sup>26</sup> No entanto, as células de mamíferos não são capazes de absorver poliglutamatos de cadeia longa (três ou mais).<sup>27</sup> O fígado é capaz de absorver grande parte do folato que entrou na circulação portal. As células hepáticas metabolizam o folato em derivados de poliglutamato, retendo-o ou liberando-o no sangue ou na bile.<sup>27,28</sup> A forma de folato que predomina no plasma (5-metil-THF) sugere que esta também seja a forma mais frequente no citosol das células de mamíferos. No plasma, o folato pode ser encontrado associado a proteínas, como por exemplo, a albumina e uma forma solúvel de FR. Tais proteínas são caracterizadas por ligar folatos através de uma associação de baixa afinidade.<sup>29</sup>

As concentrações de folatos são mais altas nas hemácias do que no plasma.<sup>30</sup> Os folatos podem ser retidos nos glóbulos vermelhos devido à sua ligação à hemoglobina. Nos hepatócitos, o transporte de folato é dependente de ATP. Além disso, as membranas basolaterais das células hepáticas contêm PCFT em níveis elevados, além de um cotransportador eletroneural folato-  $\text{H}^+$ , que liga folatos reduzidos e oxidados.<sup>28</sup> Os tecidos periféricos utilizam principalmente o RFC1 para transportar folatos para o interior das células.<sup>29</sup> Nos túbulos proximais dos rins, o folato é reabsorvido e praticamente não é encontrado na urina em condições normais de ingestão.<sup>31</sup>

Nas células de mamíferos, os principais derivados do folato são encontrados na forma de folilpoliglutamato.<sup>9</sup> A concentração de derivados de poliglutamatos é de cerca de 10 a 30  $\mu\text{M}$  em células hepáticas.<sup>32</sup> No plasma de seres humanos, a concentração de folato encontra-se entre 10 a 30 nM.<sup>27</sup> Assim, o teor total de folato no corpo humano foi estimado em cerca de 10 a 100 mg (3-16 mg no fígado).<sup>9,26,27</sup> A geração de derivados de poliglutamato ocorre tanto no citosol como nas mitocôndrias e é necessária para a acumulação de folato nas células.<sup>19,33</sup> O monoglutamato de folato obtido a partir do plasma pode ser convertido em folilpoliglu-

tamato pela enzima citosólica folilpoli- $\gamma$ -glutamato sintetase ou ser transportado para as mitocôndrias pelo transportador de folato encontrado nessas organelas.<sup>33</sup> Em alguns tecidos, até 50% do folato celular é transportado para as mitocôndrias.<sup>33</sup> As mitocôndrias utilizam derivados de folato na síntese e clivagem da glicina e na degradação da colina.<sup>33,34</sup> Um pool de folato também é detectado no núcleo e serve para a síntese de timidilato.<sup>19,35</sup> A homeostase do folato é mantida principalmente pela ação da enzimas folilpoli- $\gamma$ -glutamato sintetase e  $\gamma$ -glutamil hidrolase ( $\gamma$ -GH).<sup>36</sup> A primeira é necessária para a geração de derivados de poliglutamato levando à sua acumulação nas células (esta enzima é encontrada tanto no citosol como nas mitocôndrias).<sup>35</sup> A segunda hidrolisa a cadeia de poliglutamato para folatos e é encontrado no lisossomo.<sup>37</sup>

Outras enzimas utilizam derivados de folato no metabolismo de um carbono, como por exemplo, glicina N-metiltransferase, 10-formil-THF desidrogenase e serina hidroximetiltransferase. Tais enzimas são encontradas em quantidades elevadas em células hepáticas e são chamadas proteínas intracelulares de ligação a folato.<sup>38</sup>

A excreção do folato ocorre principalmente através da bile (100  $\mu$ g/dia).<sup>27,39</sup> No entanto, o mesmo é reabsorvido no intestino delgado. Além disso, o folato é filtrado no glomérulo e reabsorvido no túbulo renal proximal. Nenhum folato é encontrado na urina, somente seus produtos de clivagem.<sup>40</sup>

## Métodos

Realizou-se uma revisão sistemática, em diferentes bancos de dados, a partir de novembro de 2015, com o objetivo de conhecer os efeitos do consumo de ácido fólico durante a gestação, especificamente sobre o fígado da prole. Foram utilizados artigos científicos publicados nas seguintes bases de dados: Medline, por meio da plataforma Pubmed, Lilacs, e Scielo.

Nessas bases, a pesquisa foi conduzida utilizando-se as palavras-chave: "ácido fólico", "gestação", "rato" e "fígado". Esses descritores foram usados em conjunto e com o filtro "E" para pesquisas avançadas. Foram obtidos 116 artigos, distribuídos da seguinte forma: 34 em Lilacs, 82 em Medline e nenhum em Scielo. A palavra-chave "prole" foi adicionada, a fim de direcionar artigos que abordavam os efeitos sobre a prole. Nesta fase, foram obtidos 26 artigos, 5 em Lilacs, 21 em Medline e nenhum na base Scielo.

Foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: (1) apenas estudos com ratos ou

camundongos e (2) somente estudos que mostravam os efeitos do consumo materno de ácido fólico no fígado da prole. Os critérios de exclusão foram os seguintes: (1) estudos que avaliavam o efeito do consumo durante a gestação associado a qualquer doença, (2) estudos que avaliavam o mesmo durante a gestação e lactação ou apenas durante a lactação e (3) artigos que relatavam o consumo de ácido fólico pela própria prole, de forma direta.

Aplicando tais critérios, excluíram-se 5 artigos porque estavam repetidos em diferentes bancos de dados. 4 foram eliminados porque abordavam a ingestão de ácido fólico em diferentes fases da vida ou associada a outro modelo experimental e 1 que analisou os efeitos sobre as mães e não na prole. 2 estudos foram excluídos porque estudavam o efeito do ácido fólico na hipertensão gestacional e por seus próprios descendentes. Finalmente, 3 trabalhos não foram considerados pela impossibilidade de verificar o efeito do ácido fólico em diferentes parâmetros ou tecidos. Portanto, foram selecionados 11 artigos para este estudo, sendo todos trabalhos experimentais e por meio dos quais foram extraídos os resultados.

## Resultados

Os artigos que compuseram este estudo relatam vários efeitos da suplementação materna com ácido fólico somente durante o período gestacional. Os mesmos estão organizados em categorias.

### Efeitos do ácido fólico no fígado da prole em parâmetros moleculares

Maloney *et al.*<sup>41</sup> estudaram o impacto do consumo de uma dieta deficiente em ácido fólico durante a fase inicial da gestação e demonstraram que a mesma não alterou os níveis de RNAm para gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH), receptor alfa ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR $\alpha$ ), PPAR-gama e receptor de glicocorticóide (RG) na prole macho aos seis meses de idade.

De acordo com estes autores, parece que a programação do metabolismo de lipídeos no fígado, pelo menos através das isoformas PPAR, ocorrem em fases tardias do desenvolvimento fetal e a privação materna de ácido fólico no período inicial da gestação não altera tais proteínas.

Recentemente, alguns estudos também têm investigado se a suplementação com ácido fólico é capaz de proteger contra efeitos prejudiciais desencadeados por outras desordens nutricionais,

como desnutrição, por exemplo. Com esse objetivo, Lillycrop *et al.*<sup>42</sup> avaliaram se os efeitos de uma dieta restrita em proteína podem ser melhorados pela suplementação da mesma com AF exclusivamente durante a gestação no fígado da prole. Estes autores descobriram que a suplementação preveniu a hipometilação de RG e PPAR $\alpha$ , e o aumento associado na expressão destes receptores.

Não houve diferença entre a prole do grupo controle e a prole de mães que receberam dieta restrita em proteína e suplementada com ácido fólico com relação a expressão dos mesmos.

Parece que o consumo desta vitamina protege contra os efeitos nocivos de uma dieta deficiente em proteína, evitando desordens em receptores específicos e alterações metabólicas.

Meher *et al.*<sup>43</sup> analisaram a expressão de vários fatores de transcrição e níveis de metilação global no fígado da prole de mães alimentadas com dieta deficiente em ácido fólico durante a gestação. Houve uma redução no peso absoluto do fígado, que acompanhou alterações em fatores de transcrição hepáticos e maior metilação global de DNA.

Estes mesmos autores comentam que o folato, bem como a vitamina B12 regulam a geração de S-adenosilmetionina (SAM), uma molécula que é universal na transferência de grupos metilo e crucial para muitas reações, e que qualquer alteração nesta molécula pode promover perturbações em mecanismos essenciais, como por exemplo, na proliferação celular.

### **Efeitos do ácido fólico no fígado da prole em níveis proteicos/enzimáticos**

Maloney *et al.*<sup>41</sup> demonstraram que o nível de proteínas classificadas em três grupos principais, como proteínas associadas ao metabolismo energético, relacionadas a defesas antioxidantes e ao metabolismo de aminoácidos e peptídeos, foram alteradas no fígado da prole macho aos 6 e 12 meses de idade cujas mães receberam dieta deficiente em ácido fólico.

Estes descendentes também apresentaram alteração nos níveis de GAPDH hepático aos seis meses de idade. Embora o GAPDH seja conhecido principalmente por seu papel na glicólise, há evidências que sugerem que esta proteína esteja envolvida no controle da proliferação celular, apoptose e transcrição.<sup>44</sup>

Por outro lado, estes autores<sup>41</sup> relataram que a atividade enzimática no fígado da prole macho de mães alimentadas com esta mesma dieta durante os primeiros cinco dias de gestação não foi alterada

nestes animais aos seis meses de idade. Isto sugere que a ausência de AF na dieta materna na fase inicial da gestação não modifica este parâmetro na vida adulta.

### **Efeitos do ácido fólico no fígado da prole em relação a quantidade de minerais e composição lipídica**

Król *et al.*<sup>45</sup> demonstraram que a suplementação com AF durante a gestação não alterou os níveis hepáticos de ferro na prole. Parece que o consumo materno desta vitamina não foi capaz de alterar tal condição na prole jovem.

Também a ingestão de AF não alterou a composição lipídica no fígado dos filhotes adultos. Burdge *et al.*<sup>46</sup> sugerem que o gênero pode determinar diferenças na composição de ácidos graxos de fosfolípidos hepáticos, mas não a ingestão de ácido fólico.

### **Efeitos protetores e antioxidantes do ácido fólico no fígado da prole**

Ojeda *et al.*<sup>47</sup> demonstraram que o consumo de uma dieta suplementada com selênio (Se) e ácido fólico por mães expostas ao etanol durante a gestação é capaz de restabelecer a concentração hepática de Se, de forma semelhante aquela apresentada pelo grupo controle, além de deslocar Se para o fígado e cérebro. Estes autores relataram que a exposição ao etanol durante a gestação diminui os níveis destes nutrientes e perturba o equilíbrio oxidativo.<sup>47</sup>

A ingestão crônica de etanol neste período causa estresse oxidativo e desordens hepáticas, tanto na mãe quanto na sua descendência, através do aumento da atividade específica de glutatona reductase (GR). Este dano pode ser prevenido pelo tratamento de gestantes com AF e selênio, que reduz a atividade da GR e aumenta os níveis de glutatona.<sup>48,49</sup>

### **Discussão**

De acordo com os resultados desta revisão, o ácido fólico pode proteger contra os efeitos nocivos da restrição proteica materna durante a gestação. Quando gestantes submetidas a este tipo de restrição recebem doses maiores de ácido fólico, a hipometilação de dinucleotídeos no promotor de PPAR $\alpha$  é evitada. Tal hipometilação ocorre no fígado da prole daquelas mães que foram alimentadas com dieta restrita em proteína e baixas doses de ácido fólico. Este evento e o aumento resultante na

expressão de PPAR $\alpha$  foram evitados, reforçando os efeitos protetores do ácido fólico.<sup>50</sup> A atividade do PPAR é fundamental para a homeostase do metabolismo de lipídeos e carboidratos.<sup>51</sup>

Entretanto, dois outros dinucleotídeos específicos foram hipermetilados nos descendentes de mães que receberam doses mais altas de ácido fólico, o que sugere que a ingestão materna aumentada desta vitamina pode causar efeitos sutis, mas que podem, por sua vez, alterar a função de algum gene específico.<sup>50</sup> Estes resultados confirmam que alterações na quantidade de nutrientes específicos da dieta materna durante a gravidez podem modificar o fenótipo metabólico da prole.

Processos de hiper ou hipometilação podem levar a alterações na transcrição gênica e conseqüentemente, alterar o metabolismo celular. Como o receptor alfa ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR $\alpha$ ) é uma proteína receptora nuclear expressa no fígado e em outros tecidos que desempenham papel fundamental na regulação da diferenciação celular, metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios, além da carcinogênese em organismos superiores,<sup>52</sup> qualquer alteração que envolva este receptor pode ser deletéria e determinar doenças a longo prazo por alterar o perfil metabólico.

Qualquer alteração na expressão gênica é crítica para a diferenciação celular e para a embriogênese.<sup>53</sup> Modelos de metilação de DNA são amplamente estabelecidos durante a vida intra-uterina, e qualquer mudança no ambiente fetal pode alterar este evento, induzindo a alterações constantes na expressão gênica que podem ser mantidas por toda a vida de um indivíduo e constituir a origem de doenças.<sup>42</sup> Alguns estudos têm sugerido que a deficiência em folato altera estes modelos de metilação e inicia hipometilação no fígado e em outros tecidos.<sup>43</sup>

Gong *et al.*<sup>54</sup> analisaram a expressão do fator de crescimento semelhante a insulina II (Igf2) no fígado dos descendentes macho. Igf2 atua como um mediador no fígado e cérebro para responder a manipulações dietéticas no período pré-natal e alguns padrões de estresse como deficiência de colina ou suplementação.<sup>55</sup> Estes autores descobriram que no grupo de mães alimentadas com dieta restrita em proteína e suplementada com ácido fólico, a expressão de RNAm para Igf2 foi semelhante a do grupo controle. Da mesma forma, a suplementação materna evitou a modificação epigenética no fígado dos filhotes. Estes achados sugerem que o AF pode reverter os efeitos do baixo consumo de proteína durante a gestação.

Várias proteínas, incluindo GAPDH podem ser

alteradas pela deficiência materna de AF. Estes resultados reforçam que a ausência deste componente na dieta materna ou qualquer desordem na fase inicial da gestação são críticas e alteram a programação de vários processos celulares que permanecem a longo prazo e estendem-se até a vida adulta. Devido a este fato, a disponibilidade de ácido fólico em fases iniciais da embriogênese parece ser importante.

Com relação aos minerais, a ingestão de AF no período gestacional não alterou os níveis hepáticos de ferro na prole. Isto é favorável, devido ao fato de que a suplementação oral com ferro (60 mg/dia) isolado ou associado ao ácido fólico, é eficiente para o tratamento de anemia ferropriva em mulheres grávidas<sup>56</sup> e pode reduzir as taxas de partos prematuros.<sup>57</sup>

Os artigos examinados mostraram que o AF associado ao selênio pode reduzir o estresse oxidativo e exercer efeito protetor.<sup>47</sup> AF previne a peroxidação proteica e neutraliza os danos resultantes do consumo de etanol durante a gestação.<sup>48,49</sup> Esta propriedade de defesa é dada pela habilidade desta vitamina em aumentar os níveis de glutatona nos tecidos, uma vez que a glutatona é o coletor endógeno de radicais livres mais importante. O ácido fólico pode também reverter a apoptose e a lesão celular causada por agentes tóxicos.<sup>58</sup>

Utilizando ratos com diabetes induzida por estreptozotocina, Zal *et al.*<sup>59</sup> demonstraram que a administração sistêmica de AF associada a vitamina E pode prevenir dano oxidativo e apoptose no útero destes animais. Estes autores sugeriram ainda que os efeitos farmacológicos desta associação estão relacionados com o aumento dos níveis de glutatona e com a diminuição do malondialdeído,<sup>59</sup> reforçando o efeito protetor do ácido fólico.

### Considerações finais

Os estudos analisados neste trabalho mostraram que a suplementação da dieta materna com ácido fólico durante a gestação traz benefícios em condições adversas, como consumo de álcool e privação de proteína. Exerce também efeito protetor, evitando alterações epigenéticas deletérias no fígado da prole, o que poderia desencadear muitas doenças na vida adulta. Além disso, esta vitamina melhorou as defesas celulares em mamíferos.

Além de ser necessária durante a gravidez, a suplementação com AF não causou efeitos tóxicos em doses recomendadas. AF e seus análogos podem também prevenir os danos causados por drogas potencialmente tóxicas como metotrexato, 5-

fluorouracil e outras drogas anti-folato utilizadas no tratamento de várias doenças.<sup>60</sup>

Pelo fato do ácido fólico ser amplamente usado durante a gestação e até mesmo antes deste período, mais estudos são necessários para esclarecer o impacto deste consumo no metabolismo dos descendentes, não somente no fígado, mas em outros órgãos cruciais como o rim. Estudos que investiguem alterações morfológicas causadas por esta vitamina, por exemplo, são escassos e podem ser valiosos para revelar seus efeitos em diversos

tecidos.

Devido à relevância, nosso grupo tem focado em conhecer os efeitos da ausência total, bem como do consumo materno de ácido fólico em dose normal e excessiva durante a gestação na prole adulta através de alterações morfológicas em estruturas relacionadas ao metabolismo, como as já citadas, uma vez que a nutrição materna inadequada pode desencadear vários transtornos à saúde dos descendentes.

## Referências

- Hediger ML, Scholl TO, Khoo CS, Fischer RL. Diet, weight gain, and circulating micro-nutrients: Evidence for nutritional depletion following adolescent pregnancy. *J Adolesc Health*. 1992; 13 (1): 46.
- Brasil FB, Faria TS, Costa WS, Sampaio FJB, Ramos CF. The pups' endometrium is affected by maternal malnutrition during suckling. *Maturitas*. 2005; 51: 405-12.
- Huang Y, He Y, Sun X, He Y, Li Y, Sun C. Maternal High Folic Acid Supplement Promotes Glucose Intolerance and Insulin Resistance in Male Mouse Offspring Fed a High-Fat Diet. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(4): 6298-313.
- Maloney CA, Hay SM, Reid MD, Duncan G, Nicol F, Sinclair KD, Rees WD. A methyl-deficient diet fed to rats during the pre- and peri-conception periods of development modifies the hepatic proteome in the adult offspring. *Genes Nutr*. 2013; 8 (2): 181-90.
- Pannia E, Cho CE, Kubant R, Sánchez-Hernández D, Huot PS, Chatterjee D, Fleming A, Anderson GH. A high multi-vitamin diet fed to Wistar rat dams during pregnancy increases maternal weight gain later in life and alters homeostatic, hedonic and peripheral regulatory systems of energy balance. *Behav Brain Res*. 2015; 278: 1-11.
- Sie KK, Li J, Ly A, Sohn KJ, Croxford R, Kim YI. Effect of maternal and postweaning folic acid supplementation on global and gene-specific DNA methylation in the liver of the rat offspring. *Mol Nutr Food Res*. 2013; 57 (4): 677-85.
- Christensen KE, Mikael LG, Leung K, Lévesque N, Deng L, Wu Q, Malysheva OV, Best A, Caudill MA, DE Greene N, Rozen R. High folic acid consumption leads to pseudo-MTHFR deficiency, altered lipid metabolism, and liver injury in mice. *Am J Clin Nutr*. 2015; 101 (3): 646-58.
- Marsillach J, Ferré N, Camps J, Riu F, Rull A, Joven J. Moderately high folic acid supplementation exacerbates experimentally induced liver fibrosis in rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008; 233 (1): 38-47.
- McGuire JJ, Coward JK. Pteroylpolyglutamates: Biosynthesis, degradation, and function. In: Blakley RL, Benkovic SJ, editor. *Folates and Pterins. Chemistry and Biochemistry of Folates*. New York: John Wiley & Sons; 1984. p. 135-90.
- Shane B. Folylpolyglutamate synthesis and role in the regulation of one-carbon metabolism. *Vitam Horm*. 1989; 45: 263-335.
- Shane B, Stokstad EL. Vitamin B12-folate interrelationships. *Annu Rev Nutr*. 1985; 5: 115-41.
- Stokstad ELR. Historical perspective on key advances in the biochemistry and physiology of folates. In: Picciano MF, Stokstad ELR, Gregory JF, editor. *Contemporary Issues in Clinical Nutrition. Folic Acid Metabolism in Health and Disease*. New York: Wiley-Liss; 1990. p. 1-21.
- Sirotinak FM, Tolner B. Carrier-mediated membrane transport of folates in mammalian cells. *Annu Rev Nutr*. 1999; 19: 91-122.
- Titus SA, Moran RG. Retrovirally mediated complementation of the glyB phenotype. Cloning of a human gene encoding the carrier for entry of folates into mitochondria. *J Biol Chem*. 2000; 275 (47): 36811-817.
- Zhao R, Gao F, Goldman ID. Reduced folate carrier transports thiamine monophosphate: An alternative route for thiamine delivery into mammalian cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002; 282 (6): C1512-517.
- Zhao R, Matherly LH, Goldman ID. Membrane transporters and folate homeostasis: Intestinal absorption and transport into systemic compartments and tissues. *Expert Rev Mol Med*. 2009; 11:e4.
- Zhao R, Min SH, Qiu A, Sakaris A, Goldberg GL, Sandoval C, Malatack JJ, Rosenblatt DS, Goldman ID. The spectrum of mutations in the PCFT gene, coding for an intestinal folate transporter, that are the basis for hereditary folate malabsorption. *Blood*. 2007; 110 (4): 1147-52.
- Assaraf YG. The role of multidrug resistance efflux transporters in antifolate resistance and folate homeostasis. *Drug Resist Update*. 2006; 9 (4-5): 227-46.
- Appling DR. Compartmentation of folate-mediated one-carbon metabolism in eukaryotes. *FASEB J*. 1991; 5 (12): 2645-651.
- Matherly LH, Goldman ID. Membrane transport of folates. *Vitam Horm*. 2003; 66: 403-56.
- Kamen BA, Smith AK. A review of folate receptor alpha cycling and 5-methyltetrahydrofolate accumulation with an emphasis on cell models in vitro. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004; 56 (8): 1085-97.
- Weitman SD, Weinberg AG, Coney LR, Zurawski VR, Jennings DS, Kamen BA. Cellular localization of the folate receptor: potential role in drug toxicity and folate homeostasis. *Cancer Res*. 1992; 52 (23): 6708-711.
- Taparia S, Gelineau-van Waes J, Rosenquist TH, Finnell

- RH. Importance of folate-homocysteine homeostasis during early embryonic development. *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45 (12): 1717-27.
24. Elnakat H, Ratnam M. Role of folate receptor genes in reproduction and related cancers. *Front Biosci.* 2006; 11: 506-19.
  25. Qiu A, Jansen M, Sakaris A, Min SH, Chattopadhyay S, Tsai E, Sandoval C, Zhao R, Akabas MH, Goldman ID. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell.* 2006; 127 (5): 917-28.
  26. Clifford AJ, Heid MK, Muller HG, Bills ND. Tissue distribution and prediction of total body folate of rats. *J Nutr.* 1990; 120 (12): 1633-9.
  27. Whitehead VM. Pharmacokinetics and physiological disposition of folate and its derivatives. In: Blakley RL, Whitehead VM, editor. *Folates and Pterins. Chemistry and Biochemistry of Folates.* New York: John Wiley & Sons; 1986. p. 177-205.
  28. Horne DW, Reed KA, Hoefs J, Said HM. 5-Methyltetrahydrofolic acid transport in basolateral membrane vesicles from human liver. *Am J Clin Nutr.* 1993; 58 (1): 80-4.
  29. Ratnam M, Freisheim JH. Proteins involved in the transport of folates and antifolates by normal and neoplastic cells. In: Picciano MF, Stokstad ELR, Gregory JF, editor. *Contemporary Issues in Clinical Nutrition. Folic Acid Metabolism in Health and Disease.* New York: Wiley-Liss; 1990. p. 91-120.
  30. Lin Y, Dueker SR, Follett JR, Fadel JG, Arjomand A, Schneider PD, Miller JW, Green R, Buchholz BA, Vogel JS, Phair RD, Clifford AJ. Quantitation of in vivo folate metabolism. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (3): 680-91.
  31. Selhub J, Emmanouel D, Stavropoulos T, Arnold R. Renal folate absorption and the kidney folate binding protein. I. Urinary clearance studies. *Am J Physiol.* 1987; 252(4): 750-56.
  32. Cassady IA, Budge MM, Healy MJ, Nixon PF. An inverse relationship of rat liver folate polyglutamate chain length to nutritional folate sufficiency. *Biochim Biophys Acta.* 1980; 633 (2): 258-68.
  33. Lin BF, Huang RF, Shane B. Regulation of folate and one carbon metabolism in mammalian cells. III. Role of mitochondrial folylpolyglutamate synthetase. *J Biol Chem.* 1993; 268: 21674-9.
  34. Lowe KE, Osborne CB, Lin BF, Kim JS, Hsu JC, Shane B. Regulation of folate and one carbon metabolism in mammalian cells. II. Effect of folylpolyglutamate synthetase substrate specificity and level on folate metabolism and folylpolyglutamate specificity of metabolic cycles of one carbon metabolism. *J Biol Chem.* 1993; 268: 21665-73.
  35. Chen L, Qi H, Korenberg J, Garrow TA, Choi YJ, Shane B. Purification and properties of human cytosolic folylpoly- $\gamma$ -glutamate synthetase and organization, localization, and differential splicing of its gene. *J Biol Chem.* 1996; 271 (22): 13077-87.
  36. Moran RG, Colman PD. Measurement of folylpolyglutamate synthetase in mammalian tissues. *Anal Biochem.* 1984; 140 (2): 326-42.
  37. Whitehead VM, Kalman TI, Vuchich MJ. Inhibition of gamma-glutamyl hydrolases in human cells by 2-mercaptopomethylglutamic acid. *Biochem Biophys Res Commun.* 1987; 144 (1): 292-7.
  38. Anguera MC, Field MS, Perry C, Ghandour H, Chiang EP, Selhub J, Shane B, Stover PJ. Regulation of folate-mediated one-carbon metabolism by 10-formyltetrahydrofolate dehydrogenase. *J Biol Chem.* 2006; 281 (27): 18335-42.
  39. Suh JR, Herbig AK, Stover PJ. New perspectives on folate catabolism. *Annu Rev Nutr.* 2001; 21: 255-82.
  40. Williams WM, Huang KC. Renal tubular transport of folic acid and methotrexate in the monkey. *Am J Physiol.* 1982; 242 (5): 484-90.
  41. Maloney CA, Hay SM, Reid MD, Duncan G, Nicol F, Sinclair, KD, Rees WD. A methyl-deficient diet fed to rats during the pre- and peri-conception periods of development modifies the hepatic proteome in the adult offspring. *Genes Nutr.* 2013; 8 (2): 181-90.
  42. Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, Burdge GC. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr.* 2005; 135 (6): 1382-6.
  43. Meher A, Joshi A, Joshi S. Differential regulation of hepatic transcription factors in the Wistar rat offspring born to dams fed folic acid, vitamin B12 deficient diets and supplemented with omega-3 fatty acids. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e90209.
  44. Nicholls C, Li H, Liu JP. GAPDH: a common enzyme with uncommon functions. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2012; 39(8): 674-9.
  45. Król E, Krejpcio Z, Chmurzynska A. Folic acid and protein content in maternal diet and postnatal high-fat feeding affect the tissue levels of iron, zinc, and copper in the rat. *Biol Trace Elem Res.* 2011; 144 (1-3): 885-93.
  46. Burdge GC, Slater-Jefferies JL, Grant RA, Chung WS, West AL, Lillycrop KA, Hanson MA, Calder PC. Sex, but not maternal protein or folic acid intake, determines the fatty acid composition of hepatic phospholipids, but not of triacylglycerol, in adult rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2008; 78 (1): 73-9.
  47. Ojeda ML, Jotty K, Nogales F, Murillo ML, Carreras O. Selenium or selenium plus folic acid intake improves the detrimental effects of ethanol on pups' selenium balance. *Food Chem Toxicol.* 2010; 48 (12): 3486-91.
  48. Ojeda ML, Nogales F, Jotty K, Barrero MJ, Murillo ML, Carreras O. Dietary selenium plus folic acid as an antioxidant therapy for ethanol-exposed pups. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2009; 86 (6): 490-5.
  49. Cano MJ, Ayala A, Murillo ML, Carreras O. Protective effect of folic acid against oxidative stress produced in 21-day postpartum rats by maternal-ethanol chronic consumption during pregnancy and lactation period. *Free Radic Res.* 2001; 34 (1): 1-8.
  50. Lillycrop KA, Phillips ES, Torrens C, Hanson MA, Jackson AA, Burdge GC. Feeding pregnant rats a protein-restricted diet persistently alters the methylation of specific cytosines in the hepatic PPAR alpha promoter of the offspring. *Br J Nutr.* 2008; 100 (2): 278-82.

51. Djouadi F, Weinheimer CJ, Saffitz JE, Pitchford C, Bastin J, Gonzalez FJ, Kelly DP. A gender-related defect in lipid metabolism and glucose homeostasis in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-deficient mice. *J Clin Invest.* 1998; 102 (6): 1083-91.
52. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med.* 2002; 53: 409-35.
53. Razin A, Shemer R. DNA methylation in early development. *Hum Mol Genet.* 1995; 4 (1): 1751-5.
54. Gong LI, Pan YX, Chen H. Gestational low protein diet in the rat mediates Igf2 gene expression in male offspring via altered hepatic DNA methylation. *Epigenetics.* 2010; 5 (7): 619-26.
55. Napoli I, Blusztajn JK, Mellott TJ. Prenatal choline supplementation in rats increases the expression of IGF2 and its receptor IGF2R and enhances IGF2- induced acetylcholine release in hippocampus and frontal cortex. *Brain Res.* 2008; 1237: 124-35.
56. Meier PR, Nickerson HJ, Olson KA, Berg RL, Meyer JA. Prevention of Iron Deficiency Anemia in Adolescent and Adult Pregnancies. *Clin Med Res.* 2003; 1 (1): 29-36.
57. Bánhidly F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Iron deficiency anemia: Pregnancy outcomes with or without iron supplementation. *Nutrition.* 2011; 27 (1): 65-72.
58. Abilés J, Moreno-Torres R, Moratalla G, Castaño J, Pérez Abú R, Mudarra A, Machado MJ, Planells E, Pérez de La Cruz A. Efectos de la suplementación con glutamina sobre el sistema antioxidante y la peroxidación lipídica en pacientes críticos con nutrición parenteral. *Nutr Hosp.* 2008; 23 (4): 332-9.
59. Zal F, Mahdian Z, Zare R, Soghra B, Mostafavi-Pour Z. Combination of vitamin E and folic acid ameliorate oxidative stress and apoptosis in diabetic rat uterus. *Int J Vitam Nutr Res.* 2014; 84 (1-2): 55-64.
60. Grem JL. Systemic treatment options in advanced colorectal cancer: perspectives on combination 5-fluorouracil plus leucovorin. *Semin Oncol.* 1997; 24 (5 Suppl. 18): S18-8-S18-8.

---

Recebido em 11 de Agosto de 2016

Versão final apresentada em 9 de Fevereiro de 2017

Aprovado em 17 de Fevereiro de 2017