



CAPÍTULO 12

DOI: <https://doi.org/10.58871/CONSAMU24.C12>

**O PAPEL DO FOLATO SANGUÍNEO NA PREVENÇÃO DE DISTÚRBIOS DO
FECHAMENTO DO TUBO NEURAL: REVISÃO INTEGRATIVA**

**THE ROLE OF BLOOD FOLATE IN PREVENTING DISORDERS OF NEURAL
TUBE CLOSURE: INTEGRATIVE REVIEW**

DANIELLA RODRIGUES DE CARVALHO¹

¹Graduanda em Medicina pelo Instituto Nacional de Graduação e Pós Graduação Padre Gervásio - INAPÓS

LAÍS PANCIERA²

²Graduanda em Medicina pelo Instituto Nacional de Graduação e Pós Graduação Padre Gervásio - INAPÓS

PAULA GOULART³

³Graduanda em Medicina pelo Instituto Nacional de Graduação e Pós Graduação Padre Gervásio - INAPÓS

DANILLO BARBOSA⁴

⁴Professor do Curso de Medicina do Instituto Nacional de graduação e Pós Graduação Padre Gervásio - INAPÓS

RESUMO

A ingestão materna, por meio da vitamina B9, do ácido pteroilmonoglutâmico (ácido fólico) durante a gestação é impreterível para a embriogênese humana, uma vez que ele desempenha um importante papel no fechamento do tubo neural ao final da quarta semana de desenvolvimento embrionário. Dessa forma, a deficiência de ácido fólico durante o período gestacional tem se mostrado o principal fator de risco para malformações congênitas advindas de falhas no fechamento do tubo neural, dado que a sua insuficiência pode prejudicar a multiplicação e a especialização celular durante a evolução do embrião. **OBJETIVO:** Elucidar o mecanismo de ação e o papel do ácido pteroilmonoglutâmico durante a oclusão do tubo neural na etapa embrionária humana, além de reunir evidências acerca de seus benefícios. **METODOLOGIA:** Foi realizado um levantamento de artigos nos últimos 10 anos, obtidos em 3 bases de dados diferentes, sendo elas o PubMed, Scielo e Bvsalud. Para tal, foram utilizados os descritores “folato”, “embriogênese”, “malformações” e “gene”. **RESULTADOS E DISCUSSÕES:** Observou-se que o folato é um micronutriente que apresenta um importante papel na formação do DNA e RNA humanos, além de estar envolvido na proliferação celular, o que o torna indispensável para a formação normal e completa do embrião. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** O uso da substância em questão durante o período gestacional para a prevenção das intercorrências no tubo neural derivadas de distúrbios em seu fechamento encontra-se fortalecido. Sendo assim, avaliando-se o risco-benefício para a vitalidade materno-fetal, faz-se essencial a realização da suplementação de vitamina B9 logo no início da fase gestacional.



Palavras-chave: ácido fólico; neurulação; malformações.

ABSTRACT

Maternal intake, through vitamin B9, of pteroylmonoglutamic acid (folic acid) during pregnancy is essential for human embryogenesis, as it plays an important role in closing the neural tube at the end of the fourth week of embryonic development. Therefore, folic acid deficiency during the gestational period has been shown to be the main risk factor for congenital malformations resulting from failures in the closure of the neural tube, given that its insufficiency can impair cell multiplication and specialization during the embryo's evolution. **OBJECTIVE:** This chapter aims to elucidate the mechanism of action and role of pteroylmonoglutamic acid during neural tube occlusion in the human embryonic stage, in addition to gathering evidence about its benefits. **METHODOLOGY:** A survey of articles in the last 10 years, obtained from 3 different databases, namely PubMed, Scielo and Bvsalud. To this end, the descriptors "folate", "embryogenesis", "malformations" and "gene" were used. **RESULTS AND DISCUSSIONS:** It was observed that folate is a micronutrient that plays an important role in the formation of human DNA and RNA, in addition to being involved in cell proliferation, which makes it essential for the normal and complete formation of the embryo. The use of the substance in question during the gestational period to prevent complications in the neural tube resulting from disorders in its closure is strengthened. Therefore, evaluating the risk-benefit for maternal-fetal vitality, it is essential to take vitamin B9 supplementation at the beginning of the gestational phase.

Keywords: folic acid; neurulation; malformations.

1 INTRODUÇÃO

O ácido fólico ou folato (vitamina B9), é um componente hidrossolúvel pertencente ao complexo B responsável pela síntese de proteínas estruturais, o que o torna essencial para o crescimento, desenvolvimento e multiplicação celular. Tendo em vista que os mamíferos não são aptos para produzirem esta vitamina, a mesma é obtida por meio da alimentação com a ingestão de folhas verdes, fígado e frutas cítricas (Nazki; Sameer; Ganaie, 2014).

A ingestão nutricional materna durante a gravidez de alimentos ricos em vitamina B9 e, conseqüentemente, ricos em folato, é um fator protagonista para o pleno desenvolvimento normal do sistema nervoso embrionário. O tubo neural é uma estrutura derivada de uma área do ectoderma neural localizada na região do dorso mediano fetal responsável pela organogênese neurológica humana. Anormalidades no fechamento dessa estrutura acarretam em malformações congênitas, tais como a não fusão dos arcos vertebrais, anencefalia e defeitos orofaciais. Dessa maneira, o ácido fólico ou folato (vitamina B9), termos genéricos para compostos que apresentam atividade similar do ácido pteroilglutâmico (Krishnaswamy; Nair, 2011; Cazzolino, 2011), é um micronutriente com mecanismo de ação direto na prevenção de deformidades congênitas advindas do não fechamento do tubo neural em virtude de sua atuação no ciclo celular e na síntese de DNA e RNA.



Dessa forma, o folato apresenta ação de coenzima em várias cadeias de reações celulares, o que faz com que ele seja necessário na divisão celular devido ao seu papel na biossíntese de purinas e pirimidinas e, por conseguinte, na formação de nucleotídeos (Vasconcelos et al., 2011). Além disso, a ação do folato se dá por meio da transferência de radicais metil em vias metabólicas chaves para moléculas relacionadas com o processo de neurulação humana.

Sendo assim, durante a embriogênese, o ácido fólico é o precursor do sistema nervoso central (SNC) em virtude da sua participação no ciclo de proliferação celular, o que faz com que as extremidades cefálica e caudal do tubo neural percam a comunicação com a cavidade amniótica por meio da multiplicação de células dos neuroporos anterior e posterior e, conseqüentemente, o fechamento celular do tubo neural é ocasionado. Portanto, a sua escassez impacta diretamente as células neuroectodérmicas durante a sua organogênese, o que leva ao desenvolvimento de anomalias congênitas. (Blanco et al., 2016; Millacura et al., 2017).

2 METODOLOGIA

O capítulo em questão trata-se de uma revisão integrativa de literatura que visa proporcionar uma análise mais aprofundada e detalhada da temática supracitada com o fito de viabilizar evidências e reflexões acerca do método de obtenção do folato, seu mecanismo de ação e seu potencial terapêutico no período gestacional. Esta pesquisa foi realizada em um intervalo de tempo entre os meses de Abril e Maio de 2024, por meio de buscas nas seguintes bases de dados: PubMed (<https://www.pubmed.gov>), Scielo (www.scielo.br) e Bvsalud (<https://bvsalud.org/>).

Para isso, foram utilizados os descritores “folato”, “malformações”, “embriogênese” e “genes”. A partir desta busca, foram encontrados 1545 artigos, que, em sequência, foram submetidos a critérios de seleção para identificar os estudos que abordassem o mecanismo de ação do folato e seu papel no fechamento do tubo neural humano.

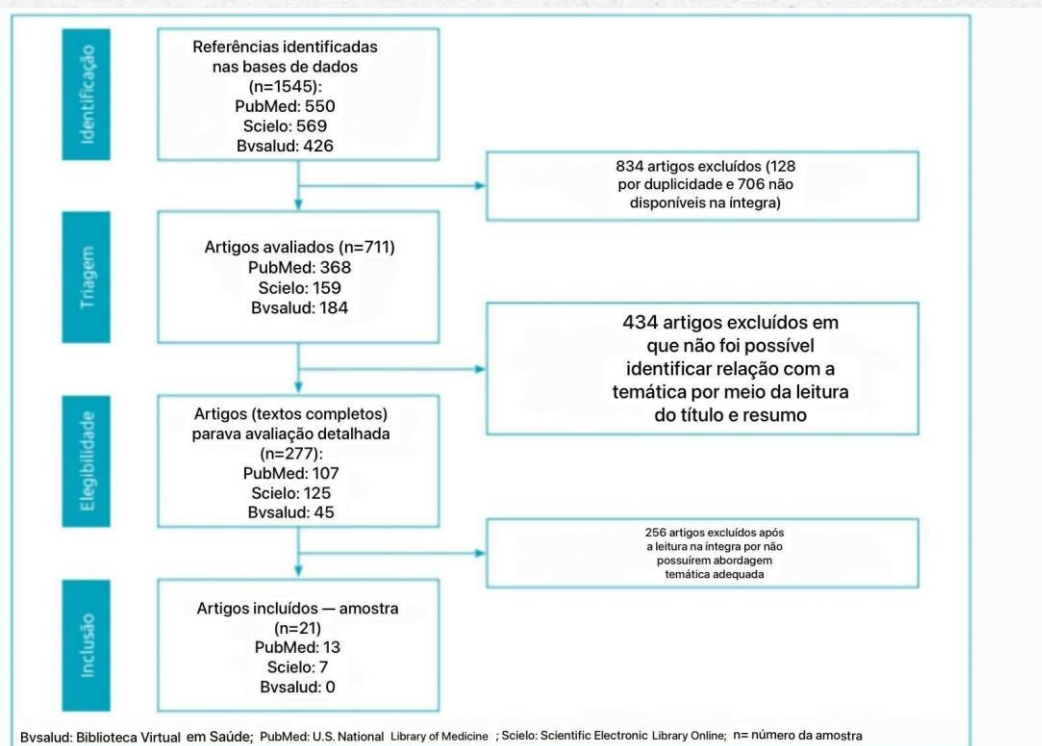
Os critérios de seleção foram: artigos nos idiomas em português, inglês e espanhol, publicados nos últimos 10 anos; porém, quando necessário, fez-se o uso de citações clássicas de obras mais antigas e que abordavam os conteúdos propostos para esta pesquisa.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados apenas como resumo, que não possuíam a abordagem temática adequada e que não se enquadravam nos critérios citados anteriormente. Após a aplicação dos parâmetros de seleção, restaram-se 21 artigos que foram sujeitos à leitura e estudo detalhados e seletivos para o recolhimento de dados e informações pertinentes ao objetivo deste capítulo.

Desse modo, os resultados foram apresentados de forma clara e objetiva, sendo a escrita baseada nos dados captados dos artigos e livros no que se refere à relação do ácido fólico com a embriogênese humana.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os 1545 itens encontrados e examinados, apenas 21 periódicos foram validados segundo os critérios pré-existentes para a confecção da pesquisa em questão, onde se relaciona o metabolismo do folato e seu papel na embriogênese humana.



O folato, ácido pentanodioico (2S)-2-[[4-[(2-amino-4-oxo-1H-pteridina-6-il)metilamino]benzoil]amino), é um monoglutamato advindo da redução do ácido pteroilglutâmico de cor amarelada, termoestável e fotossensível, sendo descoberto pela hematologista Lucy Wills no ano de 1931 (Czeizel et al., 2013) e, posteriormente, obtido de maneira isolada a partir de um espinafre (Dorogueti; Penteadó, 2003).

O ácido fólico ou vitamina B9 (N-[4-[(2-amino-4-hidroxi-6-pteridil)-metil]-amino]-benzoil]-glutâmico), por sua vez, é uma versão sintética do folato que possui uma estrutura hidrossolúvel, além de ser pertencente à família do complexo B. Nesse sentido, as duas estruturas supracitadas diferem-se entre si por meio da presença de um próton a mais na composição do ácido fólico, além de o mesmo possuir maior estabilidade em relação à sua adição em alimentos e medicamentos (Bloom, 2006).



A vitamina B9, ao ser ingerida, sofre ação da enzima diidrofolato, a qual é codificada pelo gene DHFR (Bloom, 2006). A ação enzimática associada à presença de NAD (Coenzima que contém niacina) faz com que o ácido fólico seja reduzido à ácido tetra-hidroxifólico (THF) (Tanphaichir, 2001). Ademais, ocorre a inclusão de um carbono e diversas cascatas de reações reducionistas, o que leva à transformação do composto em 5-metiltetrahidrofolato monoglutamato e, por conseguinte, forma-se a substância circulante do folato (Bloom, 2006).

A absorção do ácido fólico, quando o mesmo encontra-se em sua forma livre, é feita por meio de transporte ativo nos enterócitos do intestino delgado, dado que o gasto energético para o deslocamento é fruto da presença de proteínas ligantes de folato na borda em escova duodenal. Entretanto, caso seja consumido em quantidades exacerbadas, o ácido fólico pode ser absorvido por transporte passivo. Desse modo, para que aconteça a absorvência da vitamina B9, faz-se necessário que ocorra a perda de partes de glutamato da composição do ácido fólico com auxílio da ação da enzima pteroilpoliglutamato (Vannucchi, 2010).

As etapas de redução e de metilação do ácido fólico são realizadas no fígado, órgão que retém a maior parte do folato no organismo humano para metaboliza-lo, e, após a finalização desses processos, a vitamina é enviada para circular na corrente sanguínea corporal (Jordão et al., 2008). Somado a isso, o traslado da substância em questão da circulação sistêmica aos tecidos humanos ocorre sob a forma de 5-metil-THF, sendo conjugada com a albumina ou com macromoléculas compatíveis com folato. (Vannucchi, 2010).

Observou-se que o folato comporta-se como coenzima em diversas reações celulares, sendo requisitado na divisão celular em função da sua participação na biossíntese de purinas e pirimidinas e posterior elaboração de nucleotídeos (Vasconcelos et al., 2011). Nesse contexto, o ácido fólico assume um papel crucial durante as primeiras semanas gestacionais, uma vez que o embrião encontra-se em fase de desenvolvimento e necessita de inúmeras proliferações celulares para a sua formação. Além disso, o folato atua de diferentes formas no crescimento fetal, sendo elas: uterina, placentária e eritrocitária (Santos e Pereira, 2007).

Os defeitos do tubo neural (DTN) são malformações congênitas desenvolvidas no final da quarta semana de desenvolvimento embrionário derivadas de erros no fechamento da estrutura supracitada originados da má proliferação celular das pregas neurais primitivas, sendo a anencefalia e a espinha bífida as anomalias mais incidentes. A anencefalia caracteriza-se pela não vedação da parte superior do tubo neural, o que leva a uma falta parcial ou completa do crânio e cérebro. A espinha bífida é determinada pela não oclusão da

parte inferior do tubo neural, o que pode levar à exposição da medula espinhal (Blencowe et al., 2010).

Vale ressaltar que a baixa concentração de B12 é um fator de risco para o desenvolvimento de defeitos do tubo neural, como a prejudicação de seu fechamento. A escassez da vitamina em questão faz com que a captação de folato pelas células seja prejudicada, o que aumenta o folato livre no plasma sanguíneo e, conseqüentemente, afeta diretamente o ciclo celular pela diminuição de uma substância responsável pela proliferação das células, além de restringir os eritrócitos (Vasconcelos et al., 2011). Isto posto, nota-se a importância de uma ingestão de itens ricos em B12, além de um consumo elevado de ácido fólico.

Ademais, as gestantes apresentam maior susceptibilidade para o desenvolvimento de carências de folato, dado que há uma elevação da requisição desse nutriente para a expansão fetal e de tecidos maternos (Marggotto, 2014). Desse modo, de acordo com o Centers for Disease Control and Prevention (2018) dos Estados Unidos, a ingestão do ácido fólico deve ser iniciada um mês antes da fecundação e mantida até o final do primeiro trimestre gestacional, com o intuito de aumentar a quantidade de folato presente no organismo materno e, como consequência, ser uma profilaxia contra defeitos do tubo neural.

Nesse contexto, foi determinado nos Estados Unidos em 1998, pela Food and Drug Administration (FDA), que determinados alimentos, tais como arroz, farinhas, macarrão, fossem enriquecidos com ácido fólico na concentração de 0,14 miligramas a cada 100 gramas de produto (World Health Organization, 2003) com o fito de proporcionar para os indivíduos a biodisponibilidade necessária para alcançarem a ingestão mínima diária preconizada.

Além disso, embora a fortificação obrigatória de folato nos alimentos ocorra em diversos países da América, incluindo o Brasil e o Canadá (Maberly e Stanley, 2005), o resultado foi avaliado em apenas 5 locais, o que ilustra a necessidade de pesquisas mais detalhadas e aguçadas sobre o tema em questão.

Somado a isso, em consonância com a recomendação estabelecida por pesquisas hodiernas, faz-se necessário que a população apresente o consumo de 400 miligramas de ácido fólico diários para suprir a necessidade corpórea (Wilson et al., 2015). Entretanto, gestantes devem ingerir cerca 600 miligramas por dia (IOM-Institute of Medicine, 1998), o que ilustra a essencialidade do consumo, por parte da população, de itens enriquecidos com folato.

Por fim, foi possível encontrar pesquisas mais antigas que abordaram a metilação do gene Receptor A do fator de Crescimento de Plaquetas (PDGFRA) como um gerador de



distúrbios do tubo neural, mas para isso é preciso levar em consideração o fato do metabolismo do ácido fólico estar ligado aos processos de metilação na síntese de DNA e, concomitantemente, ser responsável pelo fechamento do tubo neural (Czeizel e Dudas, 1992; Relton et al., 2004).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente capítulo dedica-se à apresentação dos principais fatos relacionados ao papel do folato nos distúrbios do tubo neural durante a fase de neurulação embrionária, sendo notório a sua utilização como meio de profilaxia para falhas no fechamento da estrutura citada anteriormente.

A vitamina B9 é uma vitamina essencial para o crescimento e desenvolvimento humano desde os primórdios fetais em virtude do aumento da eritropoiese materna e da formação dos tecidos do feto, o que leva a uma necessidade de multiplicação celular acentuada e, como consequência, de uma participação de altas concentrações de folato nesse processo.

Assim sendo, é indicada a sua suplementação em casos que não atinjam o consumo mínimo diário necessário com o intuito de proporcionar um crescimento embrionário correto, uma vez que o feto se torna suscetível à malformações congênitas derivadas do não fechamento do tubo neural por meio da escassez de ácido fólico no organismo materno.

REFERÊNCIAS

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.

Blencowe, H.; Cousens, S.; Modell, B.; Lawn, J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int. J. Epidemiol.*, 2010, 39:110-21.

BLOM, Henk J. et al. Neural tube defects and folate: case far from closed. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 7, n. 9, p. 724, 2006

Cazzolino, SMF. Biodisponibilidade de Nutrientes. Barueri, SP: Manole;2010.

CENTERS for disease control and prevention. Atlanta. C2018. Disponível em: . 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

Dorogueti, D.C; Penteadó, M.V.C.P. Ácido fólico. In: Penteadó, M.V.C. Vitaminas aspectos nutricionais bioquímicos, clínicos e analíticos. Ed. Manoli, 2003, 487-524



2º CONSAMU 14, 15 e 16 de Junho

REALIZAÇÃO:



APOIO:



IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for thiamin, riboflavina, niacina, vitmin B6, folate, vitamin B12, pantotenic acid, biotin, and choline. Washington, DC. The National Academic Press, 1998.

Jordão, A.A.; Deminice, R.; Vannucchi, H. Vitaminais hidrossolúveis. In: José Eduardo Dutra de Oliveira; Julio Sérgio Marchini (Org.). Ciências Nutricionais – aprendendo a aprender. 2 Ed. São Paulo, 2008, 231-248.

Krishnaswamy, K; Nair, K.M. Importance of folate in human nutrition. Br. J. Nutr., 2001, 85: 5115-524.

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.

Margotto, P.R. Assistência ao Recém Nascido de Risco. 2 ed. Brasília, 2014.

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., 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.

Tanphaichirr, V. Thiamine. In: Handbook of vitamins. Rucker, B.R.; Suttie, J.W.; McCormick, D.B; Macholn, L.J. (Eds.). Marcel Pekker Inc., 2001, 275- 316

VANNUCHI, Helio e MONTEIRO, Thaís Helena. Ácido fólico. Funções plenamente reconhecidas de nutrientes. Tradução/São Paulo: ILSI Brasil. Força-Tarefa Alimentos Fortificados e Suplementos. Comitê de Nutrição, 2010. . . Acesso em: 12 maio 2024

VASCONCELOS, M. et.al., Nutrição clínica obstetrícia e pediatria. Rio de Janeiro: MedBook, 2011.

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.

World Health Organization. World atlas of birth defects. Geneva: World Health Organization, 2003.