



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO, ATIVIDADE FÍSICA E
PLASTICIDADE FENOTÍPICA

Karolayne Gomes de Melo

Efeitos da ingestão de ácido fólico na plasticidade neural em roedores: uma revisão
sistemática

Vitória de Santo Antão
2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO, ATIVIDADE FÍSICA E
PLASTICIDADE FENOTÍPICA

Karolayne Gomes de Melo

Efeitos da ingestão de ácido fólico na plasticidade neural em roedores: uma
revisão sistemática

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de mestre.

Orientador(a): João Henrique da Costa Silva

Coorientador(a): Viviane de Oliveira Nogueira Souza

Vitória de Santo Antão

2022

Catálogo na Fonte
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFPE. Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecário Jonatan Cândido, CRB-4/2292

M528e Melo, Karolayne Gomes de.
Efeitos da ingestão de ácido fólico na plasticidade neural em roedores: uma revisão sistemática / Karolayne Gomes de Melo. - Vitória de Santo Antão, 2022.
82 f.; il.

Orientador: João Henrique da Costa Silva.
Coorientadora: Viviane de Oliveira Nogueira Souza.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica, 2022.
Inclui referências e anexos.

1. Biologia - estudo e ensino. 2. Métodos de ensino. 3. Gamificação. I. Silva, João Henrique da Costa (Orientador). II. Souza, Viviane de Oliveira Nogueira (Coorientadora). III. Título.

616 CDD (23. ed.) BIBCAV/UFPE - 129/2022

KAROLAYNE GOMES DE MELO

**EFEITOS DA INGESTÃO DE ÁCIDO FÓLICO NA PLASTICIDADE NEURAL EM
ROEDORES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica na Área de concentração: Bases Experimentais e Clínicas da Plasticidade Fenotípica

Aprovado em: 23/02/2022.

BANCA EXAMINADORA

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

Profº. Dra. Mariana Pinheiro Fernandes (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Dra. Cybelle Rolim De Lima (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Dr. David Filipe De Santana (Examinador Externo)
Centro Universitário da Vitória de Santo Antão - UNIVISA

Dedico esta dissertação à Deus, minha família e amigos que tanto me apoiaram durante a jornada, em especial à minha filha Lara Gomes e meu companheiro João Vitor Queiroz por serem meu sol diário e combustível para realização dos meus sonhos!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus por ter me concedido a graça da vida e saúde em todos os dias para que eu pudesse finalizar mais uma etapa da minha vida profissional.

À minha família, em especial à minha mãe Rosimere Gomes e minha irmã Kallyne Gomes, que foram fundamentais durante toda a minha vida para segurar a barra com minha filha durante esses dois árduos anos em meio à uma pandemia. À minha prima Larissa Gomes que ouviu muito minhas lamentações e que mesmo distante me mandava uma mensagem motivacional quando eu mais precisava.

À minha filha Lara por me ensinar o verdadeiro significado do amor sem medidas, por me dar amor mesmo quando eu estava ausente estudando e trabalhando. Por ela eu busco ser sempre melhor que minhas versões anteriores.

À meu companheiro e futuro esposo, João Vitor Queiroz, com quem divido os dias e noites junto à nossa pequena Lara, por me incentivar todos os dias a realizar os meus sonhos mesmo eu dizendo que não aguentava mais, por acreditar em mim quando eu já não acreditava mais, por ser meu colo e apoio, principalmente, nesse último ano. Por prover de amor e carinho mesmo nos dias mais difíceis, obrigada por ser você.

À minha psicóloga, Adrielly Barbosa, por me ajudar nesse processo de autoconhecimento e autoacolhimento, por me mostrar que nosso melhor nem sempre é 100%, mas que fazer um pouco todos os dias nos deixa mais próximo do nosso objetivo.

À minha companheira de mestrado, Mayara Barboza, pela parceria durante esses dois anos, seja nas disciplinas ou na elaboração dos projetos e artigos. Amiga, você foi fundamental nesse percurso.

À amiga de profissão, Tafnes Almeida, pelo incentivo desde a seleção do mestrado até a torcida para realização dele. À Matheus Fernandes por me ensinar muito sobre revisão sistemática e ajudar na elaboração.

Às minhas amigas e amigos, da vida e as que o Hospital Alfa, local onde trabalho me deu, em especial à Naely Alves, Maria Clara, Samara Queiroz, Davi Renan, Hadassa Gabrielle e Thyanne Santana, cito esses nomes para não ser injusta pelas vezes que disseram para eu não desistir e pelo apoio e ajuda na caminhada.

À Denise e Márcia pela ajuda e apoio durante esses dois anos, à Aline por passar seus ensinamentos e ajudar no que fosse preciso, e aos demais participantes do grupo de pesquisa controle cardiorrespiratório e plasticidade fenotípica.

Ao meu orientador, professor João Henrique, por me orientar e acolher no grupo de pesquisa.

À minha co-orientadora, professora Viviane Nogueira, por todos ensinamentos e correções necessárias ao meu trabalho, por oferecer o material do seu doutorado para a pesquisa inicial que infelizmente não foi realizada devido à pandemia.

RESUMO

O sistema nervoso responde às mudanças durante os períodos críticos do desenvolvimento e está em constante modificação, sendo considerado um dos mais plásticos. Então, entende-se a plasticidade neural como capacidade do cérebro em se adaptar às mudanças ambientais ou endógenas. Destaca-se, que a plasticidade é modulada por mecanismos celulares e moleculares e, a depender do tipo de plasticidade, mecanismos diferentes irão atuar. Para a plasticidade do desenvolvimento, há fatores essenciais no processo de neurogênese e sinaptogênese, entre eles está o ácido fólico (AF) ou folato, que é uma vitamina do complexo B, definida por vitamina B9. Esta, é imprescindível na formação do sistema nervoso, por isso é amplamente recomendada a suplementação no pré-natal e durante a gestação. O objetivo deste trabalho foi investigar os efeitos da ingestão de ácido fólico em diferentes quantidades sobre os componentes da plasticidade neural, a saber, neurogênese e sinaptogênese. Trata-se de uma revisão sistemática realizada conforme os itens de Relatório Preferidos para Revisão Sistemática e Meta-Análise (PRISMA). As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, Scopus e Science Direct de estudos publicados até agosto de 2021, com descritores específicos para cada base de dados. Após a realização das etapas de seleção dos estudos, foram selecionados 8 artigos considerados elegíveis de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Todos os artigos selecionados conduziram os estudos com roedores em diferentes estágios da vida. Esses estudos utilizaram, em sua maioria, intervenções por manipulação do ácido fólico na dieta, mostrando que deficiência e o excesso de AF alteram a neurogênese cortical pré-natal. No entanto, também foi visto que a suplementação adequada de ácido fólico materno durante a gestação estimulou a geração de neurônios, aumentando a sinaptogênese no córtex cerebral da prole neonatal, além de gerar a proliferação de células tronco neurais (NSC) no hipocampo na prole neonatal. Os resultados também mostram que a suplementação é mais eficaz quando continuada durante a gestação, sendo capaz de melhorar significativamente o aprendizado e a memória da prole com menos comportamentos relacionados ao medo. Também verificou-se que a suplementação com ácido fólico materno aumentou significativamente ($p < 0,01$) o peso ao nascer, o peso ao desmame e o peso pós-natal, sendo capaz de reverter os efeitos negativos de uma dieta rica em gordura. Os estudos desta revisão não esclareceram as dosagens exatas de ácido fólico suplementar que são benéficas para a neuroplasticidade durante outros estágios da vida, além dos períodos de desenvolvimento embrionário e primeiros meses de vida. Entretanto, nosso estudo vem a fortalecer a relevância da suplementação materna de ácido fólico para a prole com foco no efeito transgeracional da plasticidade fenotípica. Além disso, esta revisão traz uma importante discussão científica de que quantidades exacerbadas de ácido fólico podem ser prejudiciais na mesma medida que a deficiência, trazendo dúvidas sobre doses seguras e eficazes dessa vitamina.

Palavras-chaves: ácido fólico; folato; neurogênese; plasticidade neuronal; plasticidade cerebral.

ABSTRACT

The nervous system responds to changes during critical periods of development and is constantly changing, being considered one of the most plastic. So, neural plasticity is understood as the brain's ability to adapt to environmental or endogenous changes. It is noteworthy that plasticity is modulated by cellular and molecular mechanisms and, depending on the type of plasticity, different mechanisms will act. For developmental plasticity, there are essential factors in the process of neurogenesis and synaptogenesis, including folic acid (FA) or folate, which is a B-complex vitamin, defined by vitamin B9. This is essential in the formation of the nervous system, so supplementation in prenatal care and during pregnancy is widely recommended. The objective of this work was to investigate the effects of folic acid intake in different amounts on the components of neural plasticity, namely, neurogenesis and synaptogenesis. This is a systematic review carried out according to the Preferred Report items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA). Searches were performed in PubMed, Scopus and ScienceDirect databases of studies published until August 2021, with specific descriptors for each database. After carrying out the study selection steps, 8 articles were selected that were considered eligible according to the inclusion and exclusion criteria. All selected articles conducted studies with rodents at different stages of life. Most of these studies used interventions by manipulating dietary folic acid, showing that PA deficiency and excess alter prenatal cortical neurogenesis. However, it was also seen that adequate maternal folic acid supplementation during pregnancy stimulated the generation of neurons, increasing synaptogenesis in the cerebral cortex of the neonatal offspring, in addition to generating the proliferation of neural stem cells (NSC) in the hippocampus in the neonatal offspring. . The results also show that supplementation is more effective when continued during pregnancy, being able to significantly improve the offspring's learning and memory with fewer fear-related behaviors. It was also found that maternal folic acid supplementation significantly ($p < 0.01$) increased birth weight, weaning weight and postnatal weight, being able to reverse the negative effects of a high-fat diet. The studies in this review did not clarify the exact dosages of supplemental folic acid that are beneficial for neuroplasticity during other stages of life, beyond the periods of embryonic development and early months of life. However, our study strengthens the relevance of maternal folic acid supplementation for offspring with a focus on the transgenerational effect of phenotypic plasticity. In addition, this review brings an important scientific discussion that exacerbated amounts of folic acid can be harmful to the same extent as deficiency, raising doubts about safe and effective doses of this vitamin.

Keywords: folic acid; folate; neurogenesis; neuronal plasticity; brain plasticity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Desenvolvimento do sistema nervoso de roedores com principais modificações de acordo com o tempo gestacional e pós-gestacional.....	23
Figura 2 - Metabolismo do ácido fólico.....	30
Figura 3 - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos analisados pela estratégia SYRCLE.	38
Figura 4 - Diagrama de fluxo PRISMA 2020 para novas revisões sistemáticas que incluíram apenas buscas em bancos de dados e registros.....	45
 Quadro 1 - Características dos estudos incluídos.....	 47
Quadro 2 - Características das intervenções e métodos de análise utilizados pelos estudos incluídos.....	50
Quadro 3 - Principais resultados dos estudos incluídos.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5'MTHF	5-metiltetrahidrofolato
AF	Ácido fólico
AHCY1	Gene de transferência de metila
AMPc	Adenosina Monofosfato cíclica
AVCi	Acidente vascular cerebral isquêmico
Bcl-xl	O linfoma de células B extra-grandes
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
BHMT	Gene de transferência de metila
BrdU	5'-bromo-2'-desoxiuridina
Brn2	Marcador de número de neurônios nascidos tardiamente
Cob(I)	Forma reduzida da vitamina B12
Cob(II)	Forma oxidada da vitamina B12
Cux1/Cux2	Homeobox 1/2 tipo corte
DCX	Duplacortina
DHA	Ácido docosa-hexaenóico
DHF	Dihidrofolato
DMEM	Meio de Eagle modificado por Dulbecco
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNMT1	DNA metiltransferase 1
DNMT3a	DNA metiltransferase 3a
DNMT3b	DNA metiltransferase 3b
dTMP	Desoxitimidina monofosfato
dUMP	Deoxiuridina monofosfato
Emx2	Espiráculos vazios homólogo 2
Fezf2	FEZ Indicador Família Zinco 2
Folr1	Proteína de ligação de folato 1/receptor de folato- α
GFAP	A proteína glial fibrilar ácida
GMPc	Guanosina Monofosfato cíclica
GNMT	Gene de transferência de metila
GTP-ases	Família de enzimas hidrolases
HFD	Dieta rica em gordura
HT-22	Células de neurônios do hipocampo de camundongo

IF	Filamento intermediário
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
Ki67	Antígeno KI-67
LTD	Depressão de longa duração
LTP	Potenciação de longa duração
MAPK	Proteína-quinases ativadas por mitógenos
Mash1	Homólogo 1 de Achaete-scute
MCM2	Proteína de manutenção do minicromossomo 2
MeSH	Medical Subject Headings
MTHFR	Metilenotetrahidrofolato redutase
MTR	Metionina sintase
MTRR	Metionina sintase redutase
NGF	Fator de crescimento do nervo
NMDA	N-metil D-Aspartato
Nr2f1	Subfamília de Receptores Nucleares 2 Grupo F Membro 1
NSCs	Células tronco neurais
OB	Bulbo olfatório
p75	Receptor de neurotrofina
Pax6	Proteína de caixa emparelhada
PCNA	Antígeno nuclear da célula em proliferação
PLC-γ	Fosfolipase C gama
RNA	Ácido ribonucleico
SAM	S-adenosilmetionina
Satb2	A proteína especial de ligação à sequência rica em AT2
SLC19A1	Gene transportador de folato 1
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
Sox1	Região determinante do sexo Y-box 1
Sox2	Região determinante do sexo Y box2
Sox5	Região determinante do sexo Y-box 5
SST	Succinilsulfatiazol
SYP	Proteína sinaptofisina
Tbr1	Fator de transcrição T-box cerebral 1
Tbr2	Gene 2 do cérebro T-box

TDAH	Transtorno de déficit de atenção hiperatividade
TEA	Transtorno do espectro autista
THF	Ácido tetrahidrofólico
TrkB	Receptor para o fator derivado do cérebro
ZSG	Zona subgranular
ZSV	Zona subventricular

LISTA DE SÍMBOLOS

α – Alfa

γ – Gamma

® – Marca registrada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 Sistema nervoso: função, componentes e desenvolvimento	18
2.2 Plasticidade neural.....	24
2.3 Ácido fólico / folato e suas implicações na plasticidade neural	29
3 HIPÓTESE	34
4 OBJETIVOS.....	35
4.1 Objetivo Geral	35
4.2 Objetivos Específicos	35
5 MATERIAIS E PERCURSO METODOLÓGICO	36
5.1 Estratégia de busca.....	36
5.2 Seleção de artigos.....	36
5.3 Avaliação de qualidade dos artigos incluídos.....	37
5 RESULTADOS.....	39
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
REFERÊNCIAS.....	64
ANEXO A – ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA ELABORADO DURANTE O MESTRADO.....	70

1 INTRODUÇÃO

Descrita por Williams James em 1890 e posteriormente descrita por outros autores, a plasticidade neural ou neuroplasticidade, é a capacidade do cérebro em se adaptar às mudanças ambientais ou endógenas sejam elas estruturais, funcionais, adaptações intracelulares, em receptores neurais, sinapses e conexões neuronais as quais é exposto (OLIVEIRA, 2020; GULYAEVA, 2017; JAMES, 1984; PUDERBAUGH; EMMADY, 2021). Existem seis formas de plasticidade neural, são elas: plasticidade do desenvolvimento, regenerativa, axônica, somática, sináptica e dendrítica (BAUTISTA *et al.*, 2020; GRECO; RECHT, 2003; PUDERBAUGH; EMMADY, 2021; WANG *et al.*, 2017).

Os mecanismos moleculares que modulam a neuroplasticidade compreendem diversas proteínas específicas como enzimas, receptores, proteínas estruturais e outras incluídas nos processos metabólicos (GULYAEVA, 2017). São bem documentadas o envolvimento das neurotrofinas como fator de crescimento do nervo (NGF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e seus receptores como o receptor do fator derivado do cérebro (TrkB), o receptor de neurotrofina (p75) e o linfoma de células B extra-grandes (Bcl-xl), mitocôndrias e os glicocorticoides liberados pelo estresse; todos atuam na neuroplasticidade, por meio da diferenciação e crescimento de células neurais, regulação da transcrição gênica, apoptose, ajuste fino da codificação e armazenamento de informações entre outros mecanismos (CHENG; HOU; MATTSON, 2010; ISAEV; STELMASHOOK; GENRIKHS, 2017; LANSKOV; DROZD; DYGAŁO, 2017; MCEWEN; CHATTARJI, 2004).

Entretanto, durante a plasticidade do desenvolvimento alguns fatores se tornam primordiais na neurogênese e sinaptogênese, a exemplo, os nutrientes utilizados para os processos fisiológicos como cofatores e coenzimas de reações (DHOBALE, 2017). O Ácido Fólico, por exemplo, é um deles, tão fundamental para a formação do sistema nervoso que é recomendada a suplementação pré-natal e durante a gestação (DHOBALE, 2017). O ácido fólico possui relevância no fechamento do tubo neural durante a gestação, evitando doenças como espinha bífida, paralisia, anencefalia entre outros (VAN GOOL *et al.*, 2018).

O mecanismo mais conhecido é pelo ácido fólico ser um doador de metil e participar ativamente das reações de metilação, replicação e reparo de ácido desoxirribonucleico (DNA), síntese de proteínas e ácido ribonucleico (RNA), mas há

estudos que mostraram uma via alternativa de atuação dessa vitamina, verificaram que a ausência do receptor proteína de ligação de folato 1/receptor de folato- α (Folr1) levou a defeitos graves no tubo neural de roedores, contudo os processos não são bem elucidados (BALASHOVA; VISINA; BORODINSKY, 2018; WALLINGFORD *et al.*, 2013). O ácido fólico ou folato é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B, especificamente definida por vitamina B9, nos alimentos pode estar presente em vegetais verdes escuros, ervilha, lentilha, gema de ovo, fígado, feijão branco, soja, peixes, laranja, amendoim e outros (NASSER *et al.*, 2005).

A deficiência de ácido fólico está associada a defeitos do tubo neural, e isto está bem estabelecido, sendo de extrema importância a inclusão de ácido fólico na alimentação de gestantes (CASTILLO-LANCELOTTI; TUR; UAUY, 2013). Entretanto, alguns estudos científicos mostram que o excesso de ácido fólico pode ser prejudicial à saúde em diversos aspectos como aumento de hipersensibilidades, exacerbação de problemas neurológicos, entre outros desfechos (BOYLES *et al.*, 2016). Com grandes disparidades entre a quantidade de ácido fólico suplementar ou sua deficiência (DOLIN; DEIERLEIN; EVANS, 2018). Essa revisão procurou esclarecer as dúvidas de qual quantidade de ácido fólico/folato é considerada benéfica para a saúde e neuroplasticidade materno fetal.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Sistema nervoso: função, componentes e desenvolvimento

O Sistema nervoso é a parte do organismo responsável por comandar as funções de todos os outros sistemas, sejam voluntárias ou involuntárias, ele recebe a informação, analisa, processa e envia para órgãos efetores (ZABŁOCKA; JANUSZ, 2007). Além disso, ele é responsável pelos processos de aprendizagem, memória, comportamento, percepção de sentidos e homeostase (FARLEY *et al.*, 2014). É dividido em sistema nervoso central (SNC) que é composto pelo encéfalo (cérebro, cerebelo e tronco encefálico) e medula espinhal, e, sistema nervoso periférico (SNP) que abrange os nervos, gânglios e terminações nervosas (TORTORA; DERRICKSON, 2013). No SNC ocorre o processamento, interpretação das informações e resposta pelos atos reflexos através da medula espinhal (GUYTON, 2006).

Já o SNP assegura a transmissão das informações para os órgãos e glândulas executores, há uma parte dele que exerce ações involuntárias relacionadas com a digestão, respiração e outros (CATALA; KUBIS, 2013). Este, é chamado de sistema nervoso autônomo e por sua vez se divide em simpático e parassimpático, ambos realizando atividades antagonistas (contrárias), e, ainda foi descoberto o entérico (GIBBONS, 2019). O sistema nervoso autônomo possui a homeostase como uma das principais funções, ele é responsável pelo ajuste das perturbações externas e internas (WEHRWEIN; ORER; BARMAN, 2011).

O sistema nervoso simpático é reconhecido pela expressão “luta ou fuga” por responder aos estímulos de perigo, esforço intenso, estresse físico e psíquico (JIANG; ZHANG; GU, 2013). A divisão simpática do sistema nervoso é essencial para manutenção da homeostase corporal, os axônios simpáticos inervam a periferia do corpo, isso possibilita a resposta a estressores externos, como frio ou perigo de forma rápida (SCOTT-SOLOMON; BOEHM; KURUVILLA, 2021). Ele realiza o controle de vários processos incluindo débito cardíaco interferindo nos níveis pressóricos, ajuste da temperatura corporal, níveis de glicose no sangue, função imunológica sob condições basais, produção de neurotransmissores adrenalina e noradrenalina,

aumento da capacidade do débito respiratório entre outros (GUYTON, 2006; SCOTT-SOLOMON; BOEHM; KURUVILLA, 2021)..

Enquanto que o sistema nervoso parassimpático é caracterizado por responder aos estímulos de calma, repouso e digestão, seu objetivo geral é conservar, armazenar energia e regular funções básicas do corpo (MCCORRY, 2007). O principal neurotransmissor desse sistema é a acetilcolina, e as funções são opostas ao sistema simpático, ou seja, a bradicardia, diminuição da pressão arterial, diminuição de glicose no sangue entre outros (TINDLE; TADI, 2020). A emissão de sinapses do sistema parassimpático é mais discreta e localizada, pois estimula tecidos específicos no momento específico, enquanto que a do sistema simpático é mais difusa, isso ocorre devido a inervação bem definida do sistema parassimpático com proporção de neurônio pré-ganglionar e pós-ganglionar de 1:1 (GUYTON, 2006; MCCORRY, 2007).

O sistema nervoso entérico compreende a inervação intrínseca do intestino, possui uma rede neuroquímica mais rica do sistema nervoso periférico constituído pelas fibras e gânglios que circundam o trato gastrointestinal (PAWOLSKI; SCHMIDT, 2021). É essencial para regulação da motilidade e secreção da digestão, ele é formado durante o desenvolvimento da crista neural e continua até pós-natal (LAKE; HEUCKEROTH, 2013). Algumas patologias como doença de Hirschsprung e a composição do microbioma intestinal são fatores determinantes para o funcionamento adequado do sistema nervoso entérico, sabe-se que a composição do microbioma intestinal pode afetar a comunicação nervosa entre o sistema gastrointestinal e sistema nervoso central (HEISS; OLOFSSON, 2019).

Os neurônios e células da glia (oligodendrócitos, células endodimárias, astrócitos, micróglia e células de Schwann) compõem o tecido nervoso, e é por meio dessas células que diversas funções são executadas (FARLEY *et al.*, 2014; GUYTON, 2006). Os neurônios são apontados como a unidade funcional básica responsável pela propagação dos impulsos nervosos, ele se divide basicamente em corpo celular, axônios e dendritos (GUYTON, 2006). O corpo celular constitui o núcleo e o citoplasma do neurônio, os dendritos são as ramificações no corpo celular que recebem as sinapses, e os axônios são prolongamentos do neurônio que podem ter até 1 metro de comprimento e é por onde os impulsos nervosos são levados a outro

neurônio ou célula, essa transmissão acontece na porção final do axônio através dos bulbos terminais (LOVINGER, 2008).

Os axônios são envolvidos por células que formam a bainha de mielina, ela é formada por dois tipos celulares: os oligodendrócitos e as células de Schwann (GUYTON, 2006). Os oligodendrócitos têm a função de isolar os sinais elétricos enquanto que as células de Schwann produzem substâncias nutritivas e juntos eles formam a fibra nervosa (MONJE, 2018). Segundo a morfologia, os neurônios podem ser classificados em: bipolares possuem um dendrito e um axônio, multipolares apresentando mais de dois prolongamentos, pseudounipolares com apenas um prolongamento, no entanto, este se divide em dois: um se dirige para a periferia, e o outro, para o sistema nervoso central (ARMAÑANZAS; ASCOLI, 2015).

Além disso, também pode ser classificado de acordo com sua função sendo: sensoriais capazes de transmitir as informações captadas pelos órgãos sensoriais, motores que transmitem os impulsos nervosos aos diversos órgãos e interneurônios que estabelecem conexões entre os diversos neurônios sensoriais e motores (SHARPEE, 2014). Os impulsos nervosos acontecem quando os neurônios captam informação do órgão sensorial e enviam para a medula espinhal e encéfalo onde os dendritos recebem a informação e essa é transmitida para outros neurônios através dos axônios (FROM, 2014).

As sinapses são consideradas áreas de contato entre o axônio e outros neurônios, células glandulares ou musculares, anatomicamente ela é composta pela membrana da célula pré-sináptica, fenda sináptica e membrana pós-sináptica (ECCLES, 1990). A sinapse pode realizar conexão axo-somática que é entre o axônio e o corpo celular, axo-dendrítica entre axônio e dendrito, neuroefetora entre axônio e célula efetora (fibra muscular lisa, cardíaca e glândulas) e neuromuscular entre o axônio e a fibra muscular esquelética (BATOOL *et al.*, 2019). A julgar pelo sinal enviado da célula pré-sináptica para célula pós-sináptica podem ser classificadas como sinapses químicas ou elétricas; as químicas utilizam mediadores químicos ou neurotransmissores, enquanto as elétricas transmitem corrente elétrica de forma rápida, são consideradas mais velozes e precisas (GUYTON, 2006).

Neurotransmissores são moléculas que possuem ação excitatória ou inibitória através da transmissão de sinais sensoriais induzindo uma resposta no sistema

nervoso, como, a exemplo, da acetilcolina, dopamina e serotonina (HYMAN, 2005). A transmissão de sinal ocorre na fenda sináptica, após a geração de um potencial de ação que alcança o terminal pré-sináptico e se estende pelo terminal pós-sináptico, por meio de canais de cálcio que agem na despolarização da membrana (ECCLES, 1990). Esses íons, por sua vez, irão se ligar a proteínas que realizam a fusão das vesículas com a membrana do terminal pré-sináptico provocando o rompimento das vesículas contendo os neurotransmissores que irão liberar na fenda o seu conteúdo (MILLER; PEREDA, 2017). Essas substâncias são responsáveis pelos efeitos eletrofisiológicos nas sinapses quando ligados às proteínas no neurônio pós-sináptico (MILLER; PEREDA, 2017).

Os canais iônicos, sendo eles catiônicos e aniônicos, são importantes mecanismos que permitem a passagem de íons, a excitação, inibição de neurônios e da condução do impulso nervoso através da despolarização, hiperpolarização e repolarização da membrana neuronal (MILLER; PEREDA, 2017). O sistema químico dos receptores ativados na membrana, após a passagem desses íons, pode englobar um grupo chamado de Proteínas G, que estão ligadas a um receptor e possuem componentes β e γ , que estão ligados ao componente α (LEUNG; WONG, 2017). Essa proteína, junto com suas subunidades, atua na abertura de canais iônicos e promovem uma abertura mais prolongada desses canais, propiciam a ativação da adenosina monofosfato cíclica ou guanosina cíclica (AMPc e GMPc, respectivamente) que são responsáveis por ativar a maquinaria metabólica do neurônio, além de trabalharem ativando enzimas intracelulares sendo importantes no mecanismo de transcrição gênica (LEUNG; WONG, 2017).

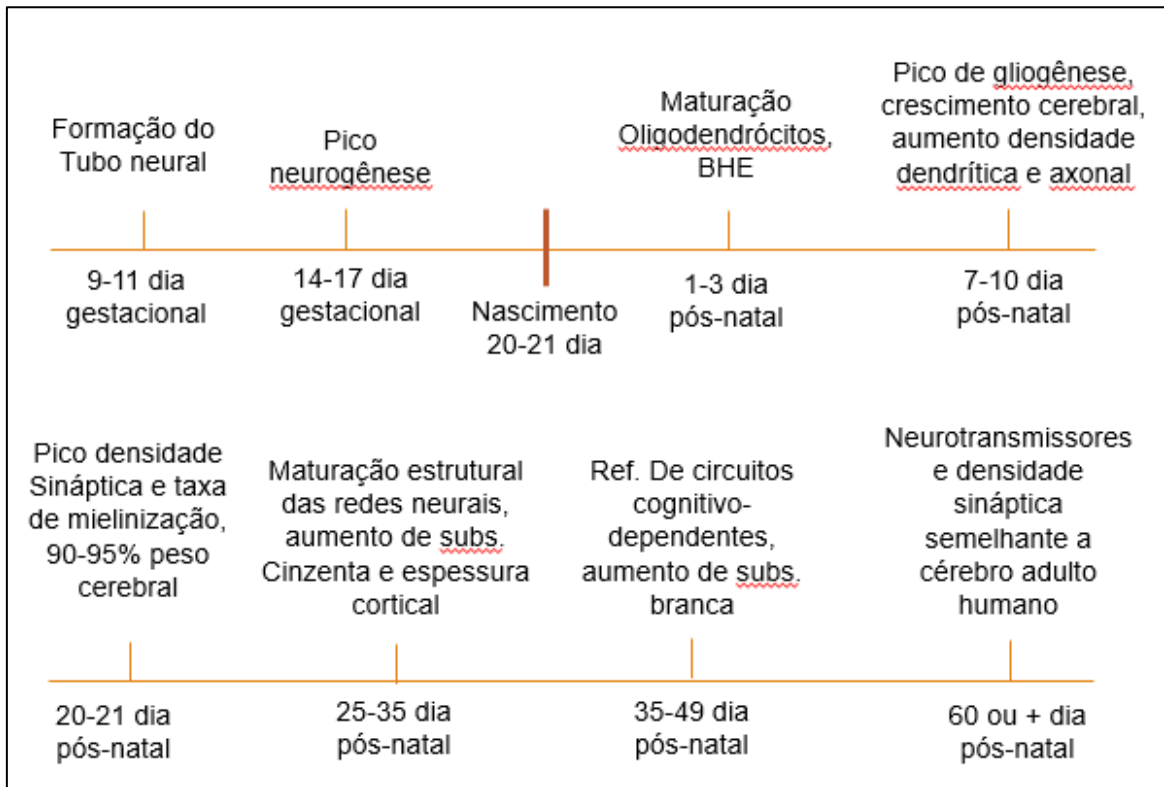
Quando liberado, o neurotransmissor pode induzir uma transmissão excitatória ou inibitória, que irá contribuir para a geração do impulso nervoso, ou uma transmissão de caráter inibitório, que irá impedir a geração de impulsos do sistema nervoso após se ligar aos receptores específicos da membrana pós-sináptica (HYMAN, 2005). Para que isso ocorra, é necessário que o potencial interno da membrana pós-sináptica fique mais positivo em relação à sua voltagem em repouso (GUYTON, 2006). Assim, para que ocorra a abertura dos canais de sódio que irá propiciar um potencial mais positivo, é necessário um grande fluxo desse íon para dentro do terminal pós-sináptico e uma redução dos íons de cloreto carregados negativamente para o mesmo terminal

(GUYTON, 2006). Há, também, neuromoduladores que são substâncias que atuam nas fendas sinápticas gerando efeitos mais lentos do que os efeitos dos neurotransmissores (BURNSTOCK, 1995). As ações dessas substâncias químicas influenciam o trabalho dos neurotransmissores, modulando-os, como é o caso da noradrenalina (BURNSTOCK, 1995).

O desenvolvimento do sistema nervoso dos roedores inicia com a formação do tubo neural semelhante aos mamíferos e outros vertebrados, sua formação ocorre aproximadamente entre o dia 9 ao dia 11 gestacional em camundongos e ratos, respectivamente (SEMPLE *et al.*, 2013). O pico de neurogênese ocorre aproximadamente do dia gestacional 14 ao 17, a gestação dos roedores dura em torno de 20 a 21 dias (RICE; BARONE JÚNIOR, 2000). Do dia 1 ao dia 3 pós-natal ocorrem mudanças na maturação dos oligodendrócitos, desenvolvimento do sistema imunológico e formação da barreira hematoencefálica, do 7 ao 10 dia pós-natal ocorre o pico de crescimento cerebral, onde ele atinge seu maior peso (SEMPLE *et al.*, 2013). Ainda do dia 7 ao 10 pós-natal ocorre o pico na gliogênese, aumento da densidade axonal e dendrítica, e, consolidação do sistema imunológico (RICE; BARONE JÚNIOR, 2000).

No dia 20 ao 21 pós-natal, o cérebro atinge 90-95% do peso adulto, há um pico na densidade sináptica em 50% maior que níveis adultos, também há um pico na taxa de mielinização e alterações de neurotransmissores e receptores (SEMPLE *et al.*, 2013). Do dia 25 ao 35, as redes neurais do córtex pré-frontal atingem maturação estrutural e a massa cinzenta e espessura cortical atingem seu volume máximo (SEMPLE *et al.*, 2013). Do dia 35 ao 49, a densidade de sinapses é reduzida, atingindo um platô em níveis adultos. Nesse mesmo período há também refinamento de circuitos cognitivo-dependentes e mielinização contínua; aumentando o volume de substância branca e anisotropia fracionada (RICE; BARONE JÚNIOR, 2000). De 60 dias ou mais pós-natal, os neurotransmissores, a densidade sináptica atinge níveis semelhantes ao de um adulto humano. Enquanto que a densidade sináptica e a mielinização contínua e a massa cinzenta continua em declínio (figura 1) (SEMPLE *et al.*, 2013).

Figura 1 - Desenvolvimento do sistema nervoso de roedores com principais modificações de acordo com o tempo gestacional e pós-gestacional.



Fonte: Semple *et al.*, (2013).

Durante o desenvolvimento ocorrem os processos de neurogênese, sinaptogênese, mielinização e migração neuronal (BORSANI *et al.*, 2019). Seu desenvolvimento adequado é dependente de muitos nutrientes, um deles é o ácido fólico/folato apontado como primordial no fechamento do tubo neural (VAN GOOL *et al.*, 2018). O sistema nervoso é um sistema com grande capacidade de se adaptar às mudanças sejam elas ambientais ou endógenas, esta é conhecida como neuroplasticidade que pode ocorrer durante o desenvolvimento fetal, pós-natal e períodos críticos do desenvolvimento (BORSANI *et al.*, 2019; MARTINEZ-MORGA; MARTINEZ, 2017). Os períodos considerados críticos do desenvolvimento são aqueles onde o cérebro é mais suscetível a mudanças, nesses períodos é primordial o aporte adequado de nutrientes e energia (ISMAIL; FATEMI; JOHNSTON, 2017).

2.2 Plasticidade neural

Williams James em 1890 foi o primeiro a descrever a neuroplasticidade, e, posteriormente outros autores (JAMES, 1984). A plasticidade neural, chamada também de neuroplasticidade, plasticidade neuronal ou plasticidade cerebral, é denominada como a capacidade do sistema de nervoso se adaptar às mudanças ambientais ou endógenas sejam elas estruturais, funcionais, adaptações intracelulares, em receptores neurais, sinapses, conexões neuronais e até neurogênese (GULYAEVA, 2017; JAMES, 1984). Consta na literatura científica que a neuroplasticidade está envolvida nos processos de aprendizagem, de reparação de células neuronais, de adaptação, reabilitação entre outros processos envolvidos de saúde e doença, no tratamento e compreensão de doenças neurodegenerativas e neuropsicológicas (OLIVEIRA, 2020; SASMITA; KURUVILLA; LING, 2018).

A plasticidade é natural dos processos de aprendizagem, memória e adaptação e os componentes envolvidos nesse caso são as sinapses, moléculas, fatores neurotróficos, hormônios, mitocôndrias e receptores (AMTUL, 2015). A explicação mais utilizada é que as alterações sinápticas e moleculares modulem as sinapses posteriores e, essa, sendo a longo prazo, pode mudar epigeneticamente a estrutura e função dos neurônios com uma nova informação (AMTUL, 2015; GULYAEVA, 2017). Por trás disso, estão envolvidas as reações de fosforilação e desfosforilação, estas regulam as proteínas sinápticas e possuem capacidade pleiotrópica de catalisar vários tipos de proteína, diferentes proteínas geram diferentes respostas metabólicas e daí a plasticidade neural a nível molecular (AMTUL, 2015; YAKOVLEV; GULYAEVA, 2011). Similarmente, sistemas patológicos, agressores como inflamação, estimulação externa como treinamento físico podem causar neuroplasticidade (XING; BAI, 2020).

O período considerado mais plástico e sensível da vida é o desenvolvimento perinatal, devido a rápida proliferação, diferenciação e crescimento de células (SAWAYA; LEANDRO; WAITZBERG, 2013). Nesse período, a plasticidade neural está fortemente ligada ao desenvolvimento cerebral, diferenciação de neurônios, neurogênese e sinaptogênese, mesmo que as redes neuronais não estejam bem definidas, há comunicação entre as células capaz de ocasionar atividade fetal durante o período pós-natal essas atividades são aprimoradas por conexões mais fortes (VON

BERNHARDI; VON BERNHARDI; EUGENÍN, 2017). Essa é a plasticidade do desenvolvimento e pode tender para normalidade aperfeiçoando o organismo, ou, anormal causando prejuízos tais como paralisia cerebral, esquizofrenia, epilepsia, transtorno do espectro autista (TEA), transtorno de déficit de atenção hiperatividade (TDAH) e outras doenças neuropsiquiátricas congênitas (ISMAIL; FATEMI; JOHNSTON, 2017).

Além da plasticidade do desenvolvimento durante a vida fetal, acredita-se que a plasticidade neuronal possa perdurar por toda a vida, conhecidas como plasticidade adaptativa, plasticidade excessiva e plasticidade reativa (ISMAIL; FATEMI; JOHNSTON, 2017). Um revisão de estudos sobre a indução de neuroplasticidade através do exercício físico no contexto do acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), mostrou que o exercício físico modifica a estrutura dos dendritos e axônios, aumentando-os em tamanho e quantidade, contribuindo para formação de novas conexões sinápticas e reestruturação neuronal (XING; BAI, 2020). Além disso, essa plasticidade também pode ocorrer pelo aumento de fatores neurotróficos, compensação de outras áreas cerebrais que não foram atingidas e melhora de conexões inter-hemisféricas, essa plasticidade é considerada adaptativa (XING; BAI, 2020).

A plasticidade excessiva pode acarretar epilepsia segundo alguns estudos, visto que as convulsões são causadas devido um aumento de sinapses por despolarização celular e outros mecanismos, causando reorganização estrutural dos neurônios e alterações celulares e moleculares, estas ficariam consolidadas provocando novas convulsões posteriormente (ISMAIL; FATEMI; JOHNSTON, 2017; SUTULA, 2004; KUMAR; BIN-JALIAH, 2007). Já a plasticidade reativa é notada em estudos que relacionam lesão do SNC pré e pós-natal e é representada pela reorganização cortical através de aumento na arborização dendrítica e crescimento axonal que são capazes de gerar novas conexões sinápticas (ISMAIL; FATEMI; JOHNSTON, 2017; XING; BAI, 2020).

Toda a estrutura cerebral é suscetível a neuroplasticidade, entretanto o hipocampo e o córtex são mais estudados, mostrando mais alterações relacionadas à neurogênese e sinaptogênese (BARTSCH; WULFF, 2015). Ela pode ocorrer de forma regenerativa, axônica, dendrítica, sináptica e somática permitindo novas

conexões e circuitos neuronais (POWER; SCHLAGGAR, 2017). A plasticidade sináptica possui duas vertentes distintas: a plasticidade hebbiana que controla o dinamismo de informações coordenadas entre neurônios, descrita por Donald Hebb em 1949, envolve a potenciação de longa duração (LTP) e depressão de longa duração (LTD), mecanismos responsáveis por sincronizar a atividade entre os neurônios pré e pós-sinápticos; e a plasticidade homeostática capaz de fornecer estabilidade dos circuitos neuronais, funcionam por mecanismo compensatório e acredita-se que esses dois mecanismos ocorram de forma simultânea (FOX; STRYKER, 2017).

No passado acreditava-se que nosso cérebro era imutável, que a quantidade de neurônios formados durante o desenvolvimento não era alterada ao longo da vida, mas atualmente é bem definido que há neurogênese também após o nascimento (CAMERON; GLOVER, 2015). A neurogênese pós-natal configura uma forma de neuroplasticidade junto à sinaptogênese e formação de circuitos neuronais, e é caracterizada pela formação de novos neurônios a partir de células tronco neurais (NSCs) responsáveis por produzir novas células e células idênticas à si (auto renovação) (LI; GUO, 2021).

A zona subventricular (ZSV) localizada lateralmente aos ventrículos cerebrais, onde novos neurônios são formados e posteriormente migram para o bulbo olfatório (OB), e a zona subgranular (ZSG) localizada no giro denteado do hipocampo são as áreas com maior capacidade neurogênica (NIKLISON-CHIROU *et al.*, 2020). Ocorre em seis etapas constituídas dos mecanismos de proliferação, diferenciação e migração (NIKLISON-CHIROU *et al.*, 2020). Para identificar a neurogênese pode ser utilizado vários marcadores durante a embriogênese e no pós-natal (ZHANG; JIAO, 2015). Esses são apresentados a seguir:

Espiráculos vazios homólogo 2 (Emx2) é um fator de transcrição do desenvolvimento do córtex cerebral de camundongos utilizado como marcador da corticogênese (MALLAMACI *et al.*, 1998). A região determinante do sexo Y-box 5 (Sox5) fator de transcrição imperativo para a migração dos neurônios da camada profunda através dos neurônios nascidos mais cedo para se fixar nas camadas mais superficiais (KWAN *et al.*, 2008). Leucemia/linfoma de células B 11B (Bcl11b, também chamado de Ctjp2) participa do desenvolvimento do axônio subcortical (SIMON *et al.*,

2012). T-box brain factor 1 (Tbr1) coopera com Sox5 para regular os neurônios nascidos precocemente em múltiplas linhas durante o desenvolvimento embrionário (MCKENNA *et al.*, 2011). FEZ Family Zinc Finger 2 (Fezf2) também conhecido como FEZL ou ZFP312, desempenha um papel fundamental no desenvolvimento dos neurônios corticais espinhais (MCKENNA *et al.*, 2011; ZHANG; JIAO, 2015).

A proteína especial de ligação à sequência rica em AT 2 (Satb2) que desempenha um papel na regulação da transcrição e na remodelação da cromatina (ALCAMO *et al.*, 2008). Homeobox 1/2 tipo corte (Cux1/Cux2) são marcadores específicos da camada superior para neurônios, que participam da regulação fundamental da diferenciação neuronal tardia, formação de espinhas, ramificação dendrítica e sinaptogênese na camada superior de neurônios do córtex (CUBELOS *et al.*, 2010). Paired box protein (Pax6) desempenha um papel fundamental na determinação do destino neuronal e na proliferação de NSCs (WEN *et al.*, 2008). Nuclear Receptor Subfamily 2 Group F Member 1 (Nr2f1), também conhecido como Coup-tf1, desempenha um papel crucial na regionalização neocortical (O'LEARY; SAHARA, 2008). Região determinante do sexo Y-box 1 (Sox1) é expresso exclusivamente no SNC e provavelmente funciona como o marcador precoce, ou seja, percebido durante o desenvolvimento embrionário, para a decisão do destino neural das células-tronco embrionárias (AUBERT *et al.*, 2003).

Após o nascimento pode-se verificar a neurogênese pelos seguintes marcadores: O antígeno nuclear da célula em proliferação (PCNA) é importante tanto no reparo quanto replicação do DNA, é um indicador de NSCs em proliferação (células PCNA-positivas) em SVZ (GONZÁLEZ-MAGAÑA; BLANCO, 2020). Antígeno KI-67 (Ki67), também conhecido como MKI67, é uma proteína nuclear, que pode ser usada como marcador para células em divisão (ZACCHETTI *et al.*, 2003). Células 5'-bromo-2'-desoxiuridina (BrdU), análogo da timidina, é capaz de demonstrar um subtipo de progenitores de novos neurônios (ZHANG; JIAO, 2015). A proteína de manutenção do minicromossomo 2 (MCM2) está associada à replicação do DNA é considerado um marcador mais útil na neurogênese adulta (UND HALBACH, 2011). A proteína glial fibrilar ácida (GFAP) é uma proteína de filamento intermediário (IF) que funciona como detentora da resistência mecânica dos astrócitos, as células progenitoras positivas

para GFAP podem gerar tipos específicos de células de neurônios durante a neurogênese (WILHELMSSON *et al.*, 2019).

A região determinante do sexo Y-box2 (Sox2), é um marcador para NSCs e é considerado crítico para a proliferação e diferenciação de NSCs (SUH *et al.*, 2007). homólogo achaete-scute de mamíferos (Mash1) também chamado Ascl1 é expresso dinamicamente não apenas nas células progenitoras intermediárias (células do tipo C), mas também em uma subpopulação de NSCs com potencial para neurogênese de longo prazo em SVZ e SGZ do cérebro adulto (KIM *et al.*, 2011). A duplacortina (DCX) proteína que facilita a polimerização dos microtúbulos, é expressa em neuroblastos migratórios e neurônios imaturos, podendo ser classificada como marcador de neurogênese adulta em SGZ (SHAHSAVANI *et al.*, 2018). Gene 2 do cérebro T-box (Tbr2) é um membro da família de genes T-box específicos do cérebro de mamíferos expresso em algumas regiões do cérebro em desenvolvimento e está envolvido na neurogênese adulta em SGZ (HEVNER, 2019).

O BDNF e outras neurotrofinas estão envolvidas em processos relacionados ao aprendizado e à memória, acredita-se que o BDNF também desempenha um papel importante na depressão e como regulador central da plasticidade neuronal no hipocampo pós-natal (UND HALBACH; UND HALBACH, 2018). Outros parâmetros podem ser utilizados para verificar neurogênese e sinaptogênese como receptores, imunocoloração de células entre outros (MOJTAHEDI *et al.*, 2020). A maioria dessas células de expressão foram identificadas em roedores, visto que a maior parte dos estudos são realizados com eles, entretanto as pesquisas com humanos e primatas estão aumentando sendo possível verificar poucas alterações relacionadas à plasticidade neural entre eles (AKTER; KANEKO; SAWAMOTO, 2021).

Os fatores que podem ocasionar plasticidade neural podem ser inerentes ao organismo, mas também por fatores externos como atividade física, alimentação, estresse e testes comportamentais (FABEL; KEMPERMANN, 2008; POULOSE *et al.*, 2017). A dieta é um fator interessante, visto que existem fitoquímicos dietéticos capazes de desempenhar benefícios no envelhecimento cerebral e em doenças neurodegenerativas, como a curcumina, resveratrol, polifenóis do mirtilo, ácido fólico e folato, sulforafanos, ômega-3 e ácido docosa-hexaenóico (DHA) e alimentos ricos

em fibras solúveis têm demonstrado induzir a neurogênese no cérebro adulto (POULOSE *et al.*, 2017).

2.3 Ácido fólico / folato e suas implicações na plasticidade neural

O ácido fólico ou folato (AF) é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B, especificamente definida por vitamina B9; entretanto esses são nomes genéricos para a classe de poliglutamatos, o mais comum é o ácido pteroilglutâmico (ácido 2-NH₂-4-OH-pteroilglutâmico) (COZZOLINO, 2005). Este pode se transformar em ácido tetrahydrofólico (THF) forma biologicamente ativa, a forma mais encontrada circulante é o metiltetrahydrofolato que precisa ser dimetilado para ser mais resistente as reações, o 5-metiltetrahydrofolato (5'MTHF) é a forma mais estável do folato e está diretamente relacionado com o metabolismo da homocisteína, sendo um fator protetor para doenças cardiovasculares (COZZOLINO, 2005).

O ácido fólico foi descoberto em 1941 nas folhas de espinafre, daí surge o nome do latim *folium* (folha) por ser encontrado predominantemente em vegetais folhosos (VANNUCCHI; MONTEIRO, 2010). Pode também ser encontrado em outros alimentos como ervilha, lentilha, gema de ovo, fígado, feijão branco, soja, peixes, laranja, amendoim e outros (NASSER *et al.*, 2005). O THF além de ser obtido da dieta, também pode ser obtido através de síntese microbiana no intestino (ASRAR; O'CONNOR, 2005).

um doador de grupamento metil, pois os poliglutamatos de folato doam carbono para síntese de purinas, timidilato e poliaminas, bem como para síntese de S-adenosilmetionina promovendo metilação do DNA, histonas, lipídeos e neurotransmissores (figura 2) (HAGNER; JOERGER, 2010).

O AF possui diversas funções, ele é considerado coenzima em reações de transferência de carbono no metabolismo das proteínas, sintetiza purina e timidilato, além disso é co-fator essencial para o metabolismo da homocisteína controlando os níveis séricos circulantes desse aminoácido, como já mencionado (VANNUCCHI; MONTEIRO, 2010). Participa também da síntese de DNA e RNA, do desenvolvimento de células nervosas, fechamento do tubo neural, hematopoiese, pode ajudar a reduzir os sintomas depressivos devido a síntese dos neurotransmissores norepinefrina, serotonina e dopamina (CRIDER *et al.*, 2012; ENDERAMI; ZARGHAMI; DARVISHI-KHEZRI, 2018; FAVA; MISCHOULON, 2009). Ainda tem função de normalizar a expressão gênica de células progenitoras endoteliais em pacientes com diabetes tipo 1, redução do dano oxidativo em lipídios e melhora de função vascular (HOCH *et al.*, 2010; OJEDA *et al.*, 2016; VAN OOSTROM *et al.*, 2009).

No sistema nervoso, a função mais popular é sua relevância no fechamento do tubo neural durante a gestação, evitando doenças como espinha bífida, paralisia e anencefalia (VAN GOOL *et al.*, 2018). O mecanismo explicado inicialmente foi que o folato é um doador de metil e participa ativamente das reações de metilação, replicação e reparo de DNA, síntese de proteínas e RNA, mas há estudos que mostraram uma via alternativa de atuação dessa vitamina, verificaram que a ausência de seu receptor Folr1 levou a defeitos graves no tubo neural de roedores, contudo os processos não são bem elucidados (BALASHOVA; VISINA; BORODINSKY, 2018; WALLINGFORD *et al.*, 2013).

Na literatura científica há evidências mostrando que o excesso de ácido fólico pode aumentar as crises convulsivas de epiléticos, além disso, que a suplementação dessa vitamina associada a deficiência de vitamina B12 pode levar a defeitos neurológicos e hematológicos, como recidiva de anemia perniciosa (REYNOLDS, 2002, 2017). Em contrapartida, a suplementação de ácido fólico se mostrou protetiva contra neurotoxicidade no sistema nervoso central por chumbo em roedores, observado através de menores níveis de chumbo no sangue e menos danos aos

neurônios (QUAN *et al.*, 2015). A mesmo modo, a associação da suplementação de ácido fólico com memantina (um antagonista do aminoácido excitatório NMDA - N-metil D-Aspartato) foi considerada benéfica com relação a aprendizagem espacial e proteção neuronal em roedores num modelo experimental da doença de Alzheimer (CHEN *et al.*, 2010).

Em consequência de sua importância e do quadro epidemiológico de deficiência de AF, a fortificação de alimentos foi implantada em muitos países para garantir que as populações com menor poder aquisitivo tivesse acesso a esse nutriente (ATTA *et al.*, 2016; JACQUES *et al.*, 1999). Há uma preocupação acerca do excesso de ácido fólico ser atingido devido a quantidade de alimentos fortificados, entretanto uma pesquisa demonstrou que não há riscos, embora precise ser mais investigado os efeitos de exceder o limite diário recomendado (FIELD; STOVER, 2018). As recomendações para humanos fica em torno de 3,1 mcg/kg de peso/dia ou 400 mcg/dia como dose suficiente para a população adulta de qualquer gênero, a ingestão diária recomendada (IDR) pela Organização Mundial da Saúde (FAO/OMS) determina uma ingestão de 240 mcg/dia (NUTRIENTES, 2010; OMS, 2016).

Enquanto isso, nos roedores as dietas utilizam uma quantidade diária padrão de 2,1 mg de ácido fólico/kg de alimento (dieta AIN-93), não existe uma quantidade suplementar padrão, as suplementações podem chegar até 10 mg/dia, embora normalmente se utilize uma quantidade até 8 mg/dia (KRUMAN *et al.*, 2005; QIU *et al.*, 2019; REEVES; NIELSEN; FAHEY JÚNIOR, 1993; WANG *et al.*, 2019; YANG *et al.*, 2016, 2019). A digestão do ácido fólico nos roedores é similar ao dos humanos, foram observados algumas mudanças sutis na localização de absorção que no íleo foi prejudicada pela presença de outros eletrólitos, bem como na forma de absorção que nos roedores é um processo ativo (BURGEN; GOLDBERG, 1962).

Como já mencionado, o folato participa ativamente da neurulação e desenvolvimento neuronal durante a vida fetal, portanto ele é fator determinante da neuroplasticidade do desenvolvimento (DOLIN; DEIERLEIN; EVANS, 2018). Ademais, acredita-se que o folato pode participar da melhora dos sintomas e prevenção da piora das doenças neurológicas como doença de Parkinson, Alzheimer, doença de Huntington e outras contribuindo para metilação de DNA, de proteínas, que pode estar deficiente nessas patologias (MURSHID; LUBIS; MAKPOL, 2020).

Sabendo da responsabilidade do folato na doação de grupamentos metil para processos epigenéticos, vale compilar da literatura os achados mais relevantes e inovadores que contribuam para recomendações futuras.

3 HIPÓTESE

O ácido fólico atua nos componentes da plasticidade neural através da neurogênese e sinaptogênese.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Compilar os resultados de estudos que avaliam a ingestão de diferentes dosagens e a deficiência de ácido fólico sobre os componentes da plasticidade neural.

4.2 Objetivos Específicos

- Verificar quais componentes da sinaptogênese foram modificados conforme nível de ingestão de ácido fólico / folato e sua deficiência;
- Verificar quais componentes da neurogênese foram modificados conforme nível de ingestão de ácido fólico / folato e sua deficiência;
- Relatar quais as dosagens de ácido fólico / folato tiveram resultados positivos nos processos de plasticidade neural.

5 MATERIAIS E PERCURSO METODOLÓGICO

Este estudo foi realizado de acordo com os Itens de Relatório Preferidos para Revisão Sistemática e Meta-Análise (PRISMA).

5.1 Estratégia de busca

Realizamos uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, Scopus e Science Direct de estudos publicados até agosto de 2021. Os estudos selecionados descrevem como as diferentes dosagens de suplementação de ácido fólico e folato podem influenciar a plasticidade neural em roedores, além dos termos de busca considerados adequados com base no banco de dados Medical Subject Headings (termos MeSH). No PubMed (Medline) e no Scopus, a estratégia de busca foi utilizada como termos de busca: (((Folic Acid) OR (Folic Acid Supplementation)) OR (Vitamin B9)) OR (Folate)) AND (((Neurogenesis) OR (Neurogeneses)) OR (Neural Plasticity)) OR (Neuroplasticity)) OR (Brain Plasticity)) OR (Synaptic Plasticity)).

5.2 Seleção de artigos

Os artigos foram selecionados em duas etapas. Na primeira etapa, dois autores avaliaram de forma independente os títulos e resumos de cada artigo encontrado. Em seguida, para os resumos que continham informações de acordo com os critérios de inclusão e exclusão: (1) não apresentassem resultados relacionados à plasticidade neural, (2) não apresentassem resultados do ácido fólico ou folato de forma isolada, (3) texto completo indisponível (4) revisões, opiniões, cartas, estudos em humanos. O texto completo foi lido para observar a presença ou ausência de critérios de elegibilidade. As duplicatas foram removidas automaticamente criando uma biblioteca EndNote. As possíveis discrepâncias foram resolvidas por um terceiro avaliador.

Os estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade para os critérios PICOS foram incluídos no estudo: (1) População: Roedores; (2) Intervenção: Ingestão de ácido fólico ou folato em diferentes dosagens; (3) Comparações: Ausência ou deficiência de ácido fólico ou consumo de folato; (4) Resultados: Atuação positiva na neurogênese e sinaptogênese: (1) Células BdrU-positivas, (2) Células NeuN-positivas, (3) Aumento de BDNF, (4) Aumento de SYP, (5) células β -III-tubulina-

positivas, entre outros. (5) Desenho do estudo: estudos experimentais. Os artigos foram excluídos se (1) não apresentassem resultados relacionados à plasticidade neural, (2) não apresentassem resultados do ácido fólico ou folato de forma isolada, (3) texto completo indisponível (4) revisões, opiniões, cartas, estudos em humanos.

5.3 Avaliação de qualidade dos artigos incluídos

Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada a estratégia SYRCLE que é específica para estudos em animais. A ferramenta consiste em dez questões que avaliam os critérios metodológicos: (1) A sequência de alocação foi gerada e aplicada de forma adequada? (2) Os grupos eram semelhantes no início do estudo ou foram ajustados para fatores de confusão na análise? (3) A alocação para os diferentes grupos foi adequadamente ocultada durante? (4) Os animais foram alojados aleatoriamente durante o experimento? (5) Os cuidadores e / ou investigadores ficaram cegos quanto ao conhecimento de qual intervenção cada animal recebeu durante o experimento? (6) Os animais foram selecionados aleatoriamente para avaliação dos resultados? (7) O avaliador do resultado ficou cego? (8) Os dados de resultados incompletos foram tratados de forma adequada? (9) Os relatórios do estudo estão isentos de relatórios de resultados seletivos? (10) O estudo estava aparentemente livre de outros problemas que poderiam resultar em alto risco de viés? As perguntas foram respondidas com opções de 'Sim', 'Não' ou 'Não está claro'. Quando a resposta foi 'sim', foi atribuída uma pontuação; quando a resposta foi 'não' ou 'não está claro', nenhuma pontuação foi dada. As pontuações gerais de cada artigo foram calculadas como uma pontuação de 0 a 10 pontos, sendo a qualidade de cada estudo classificada em alta (8 a 10), moderada (5 a 7) ou baixa (<5). Os dois revisores revisaram independentemente de todos os estudos incluídos. As possíveis discrepâncias foram resolvidas por um terceiro avaliador.

Figura 3 - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos analisados pela estratégia SYRCLE.

	Kruman, 2005	Pratiksha Sable, 2014	Yang Yang, 2016	Yan, 2017	Qiu, 2019	Yang Yang, 2019	Xinyan Wang, 2019	De Crescenzo, 2020	
									Designed and applied allocation
									Similarity between groups
									Allocation properly hidden
									Animals randomly housed during the experiment
									Blinding of researchers
									Random selection for evaluation of results
									Result evaluator went blind
									Incomplete data handled properly
									Study reports were exempt from selective results
									High risk of bias
									

 Sim
  Não
  Incerto

Fonte: A autora (2022).

5 RESULTADOS

Será submetida a revista Nutritional Neuroscience, Qualis B1 e IF: 5,00.

EFFECTS OF FOLIC ACID INTAKE ON NEURAL PLASTICITY IN RODENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

Resumo: A plasticidade neural é a capacidade do cérebro em se adaptar às mudanças, ela é modulada por mecanismos celulares e moleculares por vias diferentes. O ácido fólico ou folato é imprescindível na formação do sistema nervoso. O objetivo deste trabalho foi investigar os efeitos da ingestão de ácido fólico em diferentes quantidades sobre os componentes da plasticidade neural. Trata-se de uma revisão sistemática realizada conforme os itens PRISMA. As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, Scopus e Science Direct. Em sua maioria os estudos utilizaram manipulação do ácido fólico na dieta, mostrando que deficiência e o excesso de ácido fólico alteram a neurogênese cortical pré-natal. Também foi visto que a suplementação adequada de ácido fólico materno durante a gestação estimulou a neurogênese e a sinaptogênese no córtex cerebral da prole neonatal. Esses resultados se mostraram mais eficazes quando continuados durante a gestação. Além dos períodos de desenvolvimento embrionário e primeiros meses de vida, os estudos não esclareceram as dosagens de ácido fólico suplementar benéficas para a neuroplasticidade em outros estágios da vida. No entanto, corrobora a relevância da suplementação materna de ácido fólico para a neurogênese e sinaptogênese na prole, evidenciando a relevância do efeito transgeracional da plasticidade fenotípica.

Palavras-chave: ácido fólico; folato; neurogênese; plasticidade neuronal; plasticidade cerebral.

Introdução

Descrita por Williams James em 1890 e citada por outros autores, a plasticidade neural é definida pela capacidade do cérebro em se adaptar às mudanças ambientais ou endógenas sejam elas estruturais, funcionais, adaptações intracelulares, em receptores neurais, sinapses e conexões neuronais as quais é exposto (DE

OLIVEIRA, 2020; GULYAEVA, 2017; JAMES, 1984; PUDERBAUGH; EMMADY, 2021). O sistema nervoso é um dos mais plásticos, isso porque além de responder às mudanças durante os períodos críticos do desenvolvimento, está em constante mudança através das conexões entre os neurônios num sistema complexo de agrupamento e junção de informações prévias e atuais (POWER; SCHLAGGAR, 2017).

Existem seis formas de plasticidade neural, são elas: Plasticidade do Desenvolvimento Embrionário, a Regenerativa- característica da regeneração em lesões, Axônica- caracterizada pela reorganização de terminais axônicos, a Sináptica - comum nas alterações de sinapses entre células nervosas, a Dendrítica- perceptível por alteração nos dendritos, quanto ao número e disposição, e a Somática - regula a proliferação e morte celular (BAUTISTA *et al.*, 2020; GRECO; RECHT, 2003; PUDERBAUGH; EMMADY, 2021; WANG *et al.*, 2017). Esses processos podem ocorrer na maioria das áreas do sistema nervoso, visto que envolvem eventos moleculares das células nervosas (GULYAEVA, 2017).

Os mecanismos moleculares que modulam a neuroplasticidade compreendem diversas proteínas específicas como enzimas, receptores, proteínas estruturais e outras incluídas nos processos metabólicos (GULYAEVA, 2017). São bem documentadas o envolvimento das neurotrofinas como NGF (fator de crescimento do nervo), BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), os receptores TrkB e p75, as mitocôndrias, a proteína Bcl-xl e os glicocorticóides liberados pelo estresse; todos esses desempenham papel na neuroplasticidade, por meio da diferenciação e crescimento de células neurais, regulação da transcrição gênica, morte celular programada, ajuste fino da codificação e armazenamento de informações, entre outros mecanismos (CHENG; HOU; MATTSON, 2010; ISAEV; STELMASHOOK; GENRIKHS, 2017; LANSKOV; DROZD; DYGALO, 2017; MCEWEN; CHATTARJI, 2004).

A via do BDNF e suas isoformas são responsáveis por uma cascata de sinalização intracelular envolvendo a ativação das vias PI3K/Akt, proteíno-quinases ativadas por mitógenos (MAPK), phospholipase C gamma (PLC- γ) e família de enzimas hidrolases (GTP-ases), essas irão estimular os processos responsáveis pela neuroplasticidade já mencionados anteriormente (KOWIAŃSKI *et al.*, 2018). Dependendo do tipo de plasticidade, os mecanismos moleculares e celulares vão ser diferentes, como na plasticidade de Hebbian, onde os mecanismos principais são a

potenciação de longo prazo (LTP) e a depressão de longo prazo (LTD) (FERNANDES; CARVALHO, 2016). Esta, é baseada nos disparos sinápticos entre neurônios pré e pós-sinápticos, na LTP os disparos são excitatórios e podem desestabilizar a homeostase nos neurônios que possuem sistema de feedback negativo, considerado uma metaplasticidade (FERNANDES; CARVALHO, 2016).

A explicação mais simples de como ocorre a neuroplasticidade se dá pelas alterações sinápticas e moleculares que são capazes de modular as sinapses posteriores e, esta, sendo a longo prazo, pode mudar epigeneticamente a estrutura e função dos neurônios com uma nova informação (GULYAEVA, 2017). Por trás disso, estão envolvidas as reações de fosforilação e desfosforilação, estas regulam as proteínas sinápticas e possuem capacidade pleiotrópica de catalisar vários tipos de proteína, diferentes proteínas geram diferentes respostas metabólicas e daí a plasticidade neural a nível molecular (YAKOVLEV; GULYAEVA, 2011).

Similarmente, sistemas patológicos, agressores, como inflamação, estimulação externa como treinamento físico podem causar neuroplasticidade (XING; BAI, 2020). Entretanto, durante a plasticidade do desenvolvimento alguns fatores se tornam primordiais na neurogênese e sinaptogênese, a exemplo, os nutrientes utilizados para os processos fisiológicos como cofatores e coenzimas de reações (DHOBAL, 2017). O Ácido Fólico (AF), por exemplo, é um deles, tão fundamental para a formação do sistema nervoso que é recomendada a suplementação pré-natal e durante a gestação (DHOBAL, 2017).

O ácido fólico possui relevância no fechamento do tubo neural durante a gestação, evitando doenças como espinha bífida, paralisia, anencefalia entre outros (VAN GOOL *et al.*, 2018). O mecanismo de atuação mais conhecido é pelo ácido fólico ser um doador de metil e participar ativamente das reações de metilação, replicação e reparo de DNA, síntese de proteínas e RNA, mas há estudos que mostraram uma via alternativa de atuação dessa vitamina, verificaram que na ausência do seu receptor Folr1 / proteína de ligação de folato 1/receptor de folato α ocorreram defeitos graves no tubo neural de roedores, contudo os processos não são bem elucidados (BALASHOVA; VISINA; BORODINSKY, 2018; WALLINGFORD *et al.*, 2013).

O ácido fólico ou folato é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B, especificamente definida por vitamina B9; entretanto esses são os nomes genéricos para a classe de poliglutamatos, o mais comum é o ácido pteroilglutâmico. Este pode se transformar em ácido tetrahidrofólico (THF) de forma biologicamente ativa, a forma

mais encontrada circulante é o metiltetrahidrofolato que precisa ser dimetilado para ser mais resistente às reações. O 5-metiltetrahidrofolato é a forma mais estável do folato e está diretamente relacionado com o metabolismo da homocisteína, sendo um fator protetor para doenças cardiovasculares (COZZOLINO, 2005). Nos alimentos pode estar presente em vegetais verdes escuros, ervilha, lentilha, gema de ovo, fígado, feijão branco, soja, peixes, laranja, amendoim e outros (NASSER *et al.*, 2005).

Na literatura científica há evidências mostrando que o excesso de ácido fólico pode aumentar as crises convulsivas de epiléticos, além disso, que a suplementação dessa vitamina associada a deficiência de vitamina B12 pode levar a defeitos neurológicos e hematológicos como recidiva de anemia perniciosa (REYNOLDS, 2002, 2017). Em contrapartida, a suplementação de ácido fólico se mostrou protetiva contra neurotoxicidade no sistema nervoso central por chumbo em roedores, observado através de menores níveis de chumbo no sangue e menos danos aos neurônios (QUAN *et al.*, 2015). A mesmo modo, a associação da suplementação de ácido fólico com memantina (um antagonista do aminoácido excitatório NMDA) foi considerada benéfica com relação a aprendizagem espacial e proteção neuronal em roedores modelo experimental da Doença de Alzheimer (CHEN *et al.*, 2010).

A deficiência de ácido fólico está associada a defeitos do tubo neural, e isto está bem estabelecido, sendo de extrema importância a inclusão de ácido fólico na alimentação de gestantes (CASTILLO-LANCELOTTI; TUR; UAUY, 2013). Entretanto, o excesso de ácido fólico pode ser prejudicial à saúde em diversos aspectos como aumento de hipersensibilidades, exacerbação de problemas neurológicos e desenvolvimento de câncer (BOYLES *et al.*, 2016). São grandes as disparidades entre estudos e seus resultados, há aqueles associados a quantidade de ácido fólico suplementar, a sua deficiência, bem como as fases da vida que ele pode estar executando alguma função para benefício da saúde (DOLIN; DEIERLEIN; EVANS, 2018).

O objetivo desta revisão sistemática é investigar os efeitos da ingestão de ácido fólico em diferentes quantidades sobre os componentes da plasticidade neural, a saber, neurogênese e sinaptogênese.

Materiais e Métodos

Este estudo foi realizado de acordo com os Itens de Relatório Preferidos para Revisão Sistemática e Meta-Análise (PRISMA).

Estratégia de busca

Realizamos uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, Scopus e Science Direct de estudos publicados até agosto de 2021. Os estudos selecionados descrevem como as diferentes dosagens de suplementação de ácido fólico e folato podem influenciar a plasticidade neural em roedores, além dos termos de busca considerados adequados com base no banco de dados Medical Subject Headings (termos MeSH). No PubMed (Medline) e no Scopus, a estratégia de busca foi utilizada como termos de busca: (((Folic Acid) OR (Folic Acid Supplementation)) OR (Vitamin B9)) OR (Folate)) AND (((Neurogenesis) OR (Neurogeneses)) OR (Neural Plasticity)) OR (Neuroplasticity)) OR (Brain Plasticity)) OR (Synaptic Plasticity)).

Seleção de artigos

Os artigos foram selecionados em duas etapas. Na primeira etapa, dois autores avaliaram de forma independente os títulos e resumos de cada artigo encontrado. Em seguida, para os resumos que continham informações de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, o texto completo foi lido para observar a presença ou ausência de critérios de elegibilidade. As duplicatas foram removidas automaticamente criando uma biblioteca EndNote[→]. As possíveis discrepâncias foram resolvidas por um terceiro avaliador.

Os estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade para os critérios PICOS foram incluídos no estudo: (1) População: Roedores; (2) Intervenção: Ingestão de ácido fólico ou folato em diferentes dosagens; (3) Comparações: Ausência ou deficiência de ácido fólico ou consumo de folato; (4) Resultados: Atuação positiva na neurogênese e sinaptogênese; (1) Células BdrU-positivas, (2) Células NeuN-positivas, (3) Aumento de BDNF, (4) Aumento de SYP, (5) células β -III-tubulina-positivas, entre outros. (5) Desenho do estudo: estudos experimentais. Os artigos foram excluídos se (1) não apresentassem resultados relacionados à plasticidade

neural, (2) não apresentassem resultados do ácido fólico ou folato de forma isolada, (3) texto completo indisponível (4) revisões, opiniões, cartas, estudos em humanos.

Avaliação de qualidade

Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada a estratégia SYRCLE que é específica para estudos em animais (figura 2). A ferramenta consiste em dez questões que avaliam os critérios metodológicos: (1) A sequência de alocação foi gerada e aplicada de forma adequada? (2) Os grupos eram semelhantes no início do estudo ou foram ajustados para fatores de confusão na análise? (3) A alocação para os diferentes grupos foi adequadamente ocultada durante? (4) Os animais foram alojados aleatoriamente durante o experimento? (5) Os cuidadores e / ou investigadores ficaram cegos quanto ao conhecimento de qual intervenção cada animal recebeu durante o experimento? (6) Os animais foram selecionados aleatoriamente para avaliação dos resultados? (7) O avaliador do resultado ficou cego? (8) Os dados de resultados incompletos foram tratados de forma adequada? (9) Os relatórios do estudo estão isentos de relatórios de resultados seletivos? (10) O estudo estava aparentemente livre de outros problemas que poderiam resultar em alto risco de viés? As perguntas foram respondidas com opções de 'Sim', 'Não' ou 'Não está claro'. Quando a resposta foi 'sim', foi atribuída uma pontuação; quando a resposta foi 'não' ou 'não está claro', nenhuma pontuação foi dada. As pontuações gerais de cada artigo foram calculadas como uma pontuação de 0 a 10 pontos, sendo a qualidade de cada estudo classificada em alta (8 a 10), moderada (5 a 7) ou baixa (<5). Os dois revisores revisaram independentemente todos os estudos incluídos. As possíveis discrepâncias foram resolvidas por um terceiro avaliador.

Resultados

Após a realização das etapas de seleção dos estudos foram selecionados 8 artigos considerados elegíveis (figura 3).

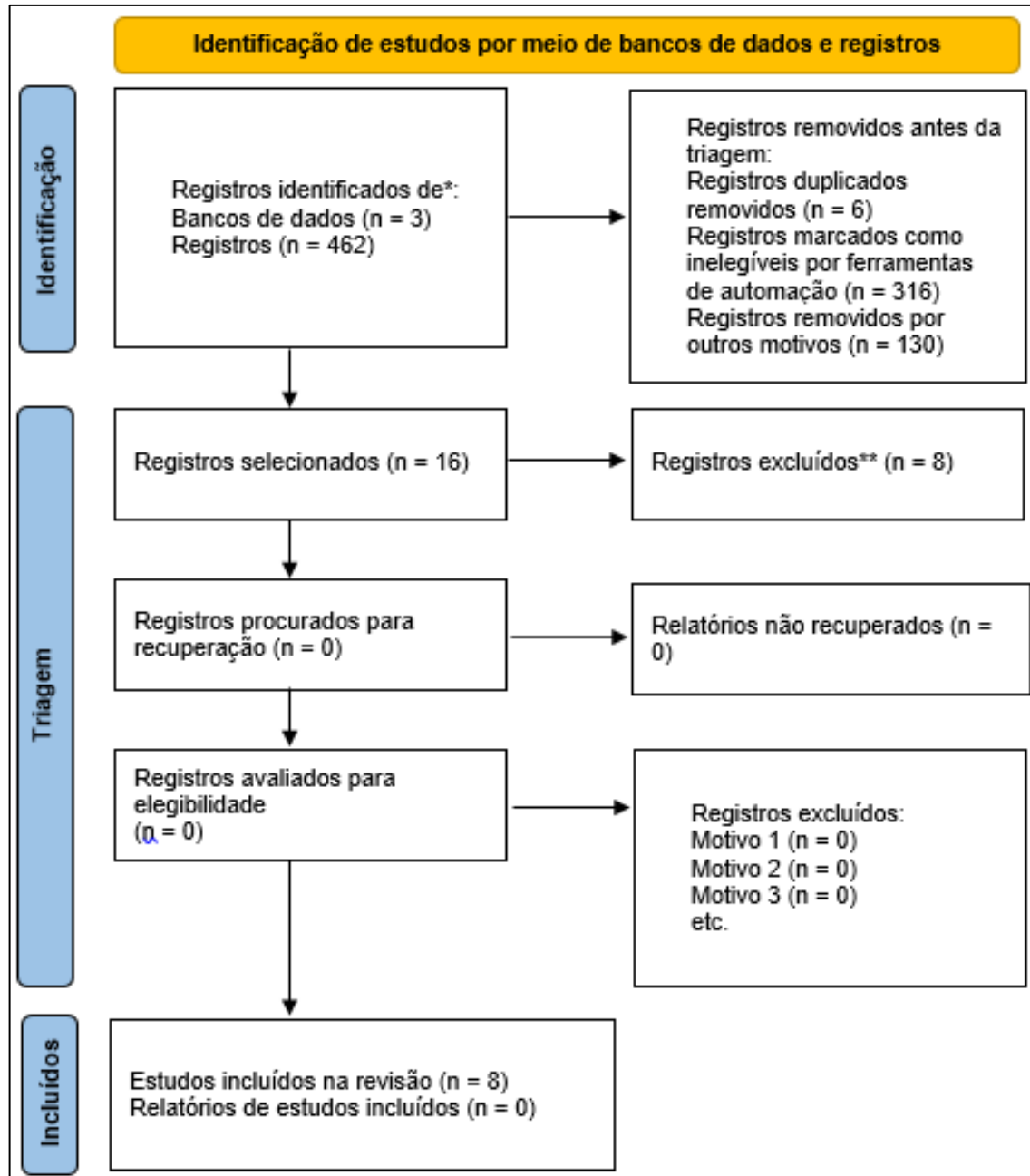


Figura 4 - Diagrama de fluxo PRISMA 2020 para novas revisões sistemáticas que incluíram apenas buscas em bancos de dados e registros.

Características dos estudos

Todos os artigos selecionados foram conduzidos em roedores, 4 deles utilizaram a espécie de camundongos C57BL/6NJ, 2 foram com a espécie sprague-dawley, 1 com ratos wistar e 1 estudo não divulgou o tipo de camundongo utilizado para obtenção de células do hipocampo (tabela 1). A prole foi avaliada em diferentes

estágios de vida variando entre um mês até sete meses, o estudo que utilizou as células neuronais informa que foram obtidas através de compra em laboratório (tabela 1).

As intervenções utilizadas nos estudos em sua maioria foram por manipulação do ácido fólico na dieta. HARLAN DE CRESCENZO *et al.* (2021) utilizou uma dieta controle pré-concepção com 2 mg/kg de AF e posteriormente, até o final da gestação, dieta deficiente e com excesso de AF com 0 mg/kg e 20 mg/kg, respectivamente. WANG *et al.* (2019) mostraram no grupo deficiente em folato foi administrada dieta com 0,1g de folato, o grupo controle com quantidade normal de folato sendo 2,1g, o grupo com suplementação de curta duração com 3,5g de folato, o grupo com longo período de suplementação com 3,5g de folato, todos os grupos receberam as dietas manipuladas num período de 1 semana antes do acasalamento até o final da gestação, exceto o grupo com suplementação de curta duração (tabela 2).

YANG *et al.* (2019) teve dois grupos em seu estudo, o grupo controle que recebeu dieta basal contendo 2 mg de AF kg⁻¹ e o suplementado contendo 5 mg de AF kg⁻¹. YAN *et al.* (2017) separou quatro tipos de intervenção dietética, sendo dieta controle padrão TestDiet® #5755 e dieta rica em gordura (HFD) ambas com 4,2 mg/kg e 6 mg/kg de ácido fólico, dieta controle com suplementação de ácido fólico e dieta rica em gordura (HFD) com suplementação de ácido fólico contendo 26 mg/kg de AF suplementados. Nesse estudo, o cloreto de colina e a metionina que são elementos possíveis de função no sistema nervoso estavam em quantidades iguais em todos os tipos de dieta, enquanto isso a vitamina B12 se apresentou em duas quantidades a saber: 24 µg/kg nas dietas controle e controle suplementado com AF, e 14 µg/kg nas dietas HFD e HFD suplementada com folato (tabela 2).

Autores e ano	Modelo Animal / Espécie	Idade	Métodos de Análise
Crescenzo <i>et al.</i> , 2020.	Camundongos C57BL / 6NJ	Filhotes no dia do nascimento e 6º dia pós-natal; Embriões em E14.5; Filhotes 8 a 10 semanas de idade	1. Coleta de tecido e análise histológica 2. Imunofluorescência 3. Análise de proliferação de EdU de neurogênese cortical 4. Teste comportamental 5. Quantificação relativa de intermediários do metabolismo de um carbono 6. Western Blotting e Análise
WANG, Xinyan <i>et al.</i> , 2019.	Prole de Ratas Sprague-Dawley	Dia 0 pós-natal (PND0)	1. Análise de imunofluorescência 2. Análise de Western Blotting 3. Ensaio de Viabilidade Celular 4. Ensaio de proliferação celular 5. Ensaio de diferenciação neuronal
YANG, Yang <i>et al.</i> , 2019.	Camundongos C57BL / 6	6-7 semanas de idade	1. Testes comportamentais 2. Extração de proteína total e Western Blotting 3. Imuno-histoquímica e imunofluorescência 4. Análise de imunoprecipitação de DNA metilado (MeDIP)
YAN, Zhonghai <i>et al.</i> , 2017.	Camundongos C57BL / 6J (8 machos e 24 fêmeas)	9 semanas de idade	1. Testes comportamentais 2. Transcrição reversa quantitativa em tempo real-PCR (qRT-PCR)
Yang Yang, 2016	Células do neurônio do hipocampo de camundongo (HT-22)	-	1. Ensaio de viabilidade celular 2. Extração de proteína total e Western blotting 3. Análise de citometria de fluxo 4. Medição das concentrações de IGF-1, S-adenosil metionina (SAM) e S-adenosil homocisteína (SAH) em meio de cultura de células 5. Imunoprecipitação de DNA metilado (MeDIP) e análise de slot blotting
Pratiksha, 2014	Ratos Wistar	3 meses de idade	1. Ensaio de reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (RT-qPCR)
Kruman, 2005	Camundongos C57BL/6 In vitro: Cultura de células de embriões de camundongos C57BL/6 no 10,5 dia de gestação In vivo: 6 camundongos C57BL/6	Um mês de idade	1. Quantificação dos níveis séricos de homocisteína 2. Análise de proliferação de células neuroprogenitoras no hipocampo 3. Imunohistoquímica 4. Quantificação estereológica de células BdrU positivas.
Qiu W, 2019	Ratas fêmeas Sprague-Dawley	7 meses de idade	1. Amostra do ciclo estral e citologia 2. Coleta de sangue, CORT e análise de homocisteína 3. Imunohistoquímica 4. Microscopia

Quadro 1 - Características dos estudos incluídos.

Yang *et al.* (2016) utilizaram células de neurônios do hipocampo de camundongo (HT-22) onde essas foram cultivadas em meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado com 3,5g/L de glicose, 3,7g/L de NaHCO₃ e 10% (v/v) de FBS, incubado a 37°C sob 5% de CO₂. As células foram divididas em grupo controle (CON) e deficientes em folato (FD) e cultivadas nos respectivos meios privados de FBS por 24h. Às células do grupo FD foram adicionadas 4 mg/L de AF, enquanto as células do grupo CON sem AF. SABLE *et al.* (2014) obteve 6 grupos em seu estudo, entretanto o que interessa ao nosso estudo foram os dois grupos com excesso de AF com vitamina B12, bem como os demais nutrientes normais (grupo EFB) com 8 mg de AF, um deles utilizou o excesso do nutriente durante e após a gestação (EFB-EFB) e o outro durante a gestação e após o parto, dieta controle (EFB-EFBc) (tabela 2).

Kruman *et al.* (2005) realizaram análise in vitro e in vivo. O método in vitro foi realizado com embriões de camundongos C57BL/6 no dia E10,5 gestação, esses foram retirados para análise in vitro e preparado para adicionar as células em meio DMEM/F12 padrão como controle e DMEM/F12 padrão com 20 mM de inibidor do metabolismo do folato para caracterizar o grupo sem folato. Enquanto no método in vivo foram utilizados seis camundongos de mesma espécie obtidos de laboratório e estes submetidos a dieta controle padrão para camundongos e dieta padrão sem folato com 1% de succinilsulfatiazol para impedir a degradação microbiana no intestino, ambos os grupos consumiram as dietas durante 3,5 meses (tabela 2).

Qiu *et al.* (2019) utilizaram seis intervenções dietéticas em ratas sprague-dawley, foi preconizada dietas com baixas ou altas quantidades de folato associada a presença ou ausência de 1% de succinilsulfatiazol (SST) e baixa ou alta quantidade de 5-metiltetrahidrofolato. 1) Grupo controle foi deficiente em folato (FD+) com 1% de SST; 2) Grupo deficiente em folato e baixo teor de 5-metiltetrahidrofolato com 1% de SST (L5-MTHF+); 3) Grupo deficiente em folato e alto teor de 5-metiltetrahidrofolato com 1% de SST (H5-MTHF+); 4) Grupo deficiente em AF e baixo teor de 5-metiltetrahidrofolato sem SST (L5-MTHF); 5) Grupo baixo teor AF e deficiente em 5-metiltetrahidrofolato sem SST (LFA) e 6) Grupo alto teor de AF deficiente em 5-metiltetrahidrofolato sem SST (HFA) (tabela 2).

Autores e ano	Dieta ou grupo e dose de ácido fólico (AF)	Período de intervenção	Dieta pós-desmame
Crescenzo <i>et al.</i> , 2020.	1. As fêmeas com cinco semanas de idade receberam suas respectivas dietas controladas com AF 2 semanas antes de serem colocadas com um macho. 2. Os pares reprodutores foram mantidos em suas respectivas dietas controladas com FA até a coleta do embrião ou filhote 3. Dietas de roedores definidas com L-aminoácido à base de Clifford / Koury: ✓ Dieta controle (2 mg/kg) ✓ Dieta deficiente (0 mg/kg) ✓ Dieta com excesso de AF (20 mg/kg) Todas as dietas sem succinilsulfatiazol.	Pré-concepção e Gestação	Dieta controle
WANG, Xinyan <i>et al.</i> , 2019.	Grupo: 1. Dieta deficiente em folato (DD): Alimentado com dieta deficiente em folato de 1 semana antes do acasalamento até o final de gestação (0,1g). 2. Dieta normal com folato (ND): alimentado com dieta normal com folato desde 1 semana antes do acasalamento até o final da gestação (2,1g). 3. Dieta de curta duração com suplementação de folato (FD-S): alimentado com dieta normal em folato 1 semana antes do acasalamento, dieta suplementada em folato (3,5g) até 10 dias após o acasalamento e então alimentada com dieta normal em folato (2,1g) até o final da gestação. 4. Dieta de longo período suplementada com folato (FD-L): alimentado com dieta suplementada com folato de 1 semana antes do acasalamento até o final da gestação.	Antes do acasalamento e até o final da gestação, com exceção do grupo FD-S que foi apenas até 10 dias após o acasalamento.	-
YANG, Yang <i>et al.</i> , 2019.	Grupos: 1. Controle: alimentado com dieta basal contendo 2 mg de ácido fólico kg ⁻¹ ; 2. Suplementado com ácido fólico, recebeu uma dieta contendo 5 mg de ácido fólico kg ⁻¹ .	Gestação e lactação	Dieta controle
YAN, Zhonghai <i>et al.</i> , 2017.	1. Dieta controle padrão com 4,2 mg/kg de AF 2. HFD (High Fat Diet) com 6 mg/kg de AF 3. Controle + Suplementação de AF com 26 mg/kg; 4. HFD + Suplementação de AF com 26 mg/kg. Vitamina B12: 24 µg/kg nas dietas Controle e Controle + AF; 14 µg/kg nas dietas HFD e HFD + AF.	Após acasalamento durante a gestação e lactação	Dieta de controle
Yang Yang, 2016	Grupos: 1. Controle: foram cultivadas em meio DMEM contendo 4 mg/L de ácido fólico; 2. Deficiente em folato: foram cultivadas no meio DMEM sem ácido fólico.	Cultura de células	-

Pratiksha, 2014	1. 2 mg de ácido fólico 2. 8 mg de ácido fólico Grupos utilizados nesta revisão sistemática: EFB-EFB: excesso de AF com 8 mg de ácido fólico durante e após a gestação (vitamina b12 e outros nutrientes padrão) EFB-EFBc: excesso de AF com 8 mg de ácido fólico apenas durante a gestação.	-	EFB-EFB: excesso de AF com 8 mg de AF EFB-EFBc: Dieta controle (AIN-93)
Kruman, 2005	In vitro: Grupo controle: adicionado às células em meio DMEM/F12 padrão Grupo deficiente: DMEM/F12 padrão com 20 mM de inibidor do metabolismo do folato para caracterizar o grupo sem folato. In vivo: Grupo controle: Dieta padrão para camundongos Grupo deficiente: Dieta padrão sem folato com 1% de succinilsulfatiazol.	3,5 meses	Dieta controle e experimental
Qiu W, 2019	1. FD+: Grupo controle foi deficiente em folato (com 1% de SST); 2. L5-MTHF+: Grupo deficiente em folato e baixo teor de 5-metiltetrahidrofolato com 1% de SST; 3. H5-MTHF+: Grupo deficiente em folato e alto teor de 5-metiltetrahidrofolato com 1% de SST; 4. L5-MTHF: Grupo deficiente em AF e baixo teor de 5-metiltetrahidrofolato sem SST; 5. LFA: Grupo baixo teor AF e deficiente em 5-metiltetrahidrofolato sem SST; 6. HFA: Grupo alto teor de AF deficiente em 5-metiltetrahidrofolato sem SST.	29 dias	-

Quadro 2 - Características das intervenções e métodos de análise utilizados pelos estudos incluídos.

Autores e ano	Região do cérebro analisada / tecido cerebral analisado	Resultados principais
Crescenzo <i>et al.</i> , 2020.	Córtex cerebral prole	1. A deficiência ou excesso de AF altera a morfologia cortical e as populações de neurônios em estágios pós-natal 2. A deficiência e o excesso de AF alteram a neurogênese cortical pré-natal 3. Aumento das taxas de apoptose na prole com deficiência e excesso AF 4. Mudanças na distribuição de isoformas de folato em cérebros de filhotes com deficiência e excesso de AF
WANG, Xinyan <i>et al.</i> , 2019.	In vivo: tecido cerebral (cerebelo) In vitro: células-tronco neurais cultivadas a partir do hipocampo	1. Esses resultados indicam que a suplementação de ácido fólico materno durante a gestação estimulou a geração de neurônios e a proliferação de NSC no hipocampo na prole neonatal. Os resultados também mostram que a suplementação é mais eficaz quando continuada durante a gestação. 2. Os resultados mostraram que o grupo DD teve o menor número de células viáveis e células BrdU-positivas, enquanto a suplementação de ácido fólico durante a gestação aumentou a abundância de ambas significativamente ($P < 0,05$). A comparação dos 2 grupos suplementados com folato mostrou que o grupo FD-L tinha maior viabilidade celular e capacidade proliferativa do que o grupo FD-S. Que a suplementação de ácido fólico materno durante a gestação pode aumentar a viabilidade celular e estimular a proliferação em NSCs derivados do hipocampo in vitro sugere que a suplementação pode ter um efeito de longo prazo na neurogênese hipocampal, promovendo a proliferação de NSC após o nascimento. Os resultados também mostram que a suplementação continuada durante a gestação é mais eficaz para promover a proliferação de NSC hipocampal. 3. Que a suplementação de ácido fólico materno durante a gestação pode promover a diferenciação de NSCs derivados do hipocampo em neurônios in vitro sugere que a suplementação pode ter um efeito de longo prazo na neurogênese hipocampal, melhorando a capacidade dos NSCs de diferenciação neuronal após o nascimento. 4. Os resultados indicam que a suplementação de ácido fólico materno pode promover a geração de neurônios e aumentar a sinaptogênese no córtex cerebral da prole neonatal.
YANG, Yang <i>et al.</i> , 2019.	Hipocampo	1. A suplementação com ácido fólico materno melhora significativamente o aprendizado e a memória da prole com menos comportamentos relacionados ao medo. 2. A suplementação com ácido fólico materno aumentou significativamente ($p < 0,01$) o peso ao nascer, o peso ao desmame e o peso pós-natal. 3. A suplementação de ácido fólico materno aumenta a expressão de PCNA e DCX que promove a neurogênese hipocampal da prole. 4. A suplementação de ácido fólico materno aumenta a expressão de BDNF e ativa a via de sinalização AKT/ERK no hipocampo da prole. 5. A suplementação de ácido fólico materno aumenta a expressão da proteína de GR no hipocampo descendente. 6. A suplementação de ácido fólico materno influencia a expressão de mRNA das variantes de GR e GR exon 1, bem como a metilação CpG do promotor. 7. A expressão dos genes de transferência de metilação AHCY1, BHMT e GNMT, bem como as metiltransferases de DNA DNMT1 e DNMT3a, foram significativamente aumentadas no hipocampo de descendentes suplementados com ácido fólico, em ambos os mRNA.

YAN, Zhonghai <i>et al.</i> , 2017.	Hipocampo	1. O tratamento de mães com HFD + folato levou a uma redução do peso corporal elevado da prole causado apenas pela dieta HFD, 2. Os principais efeitos da ingestão de folato também foram observados no teste do labirinto em cruz elevado. Especificamente, o suplemento de folato aumentou a distância percorrida no braço aberto ($p < 0,05$) e o maior número de vezes de entrada nos braços abertos em comparação com ratos de dieta rica em gordura ($p < 0,05$). 3. Os níveis de mRNA de BDNF, Grin2b e CREB foram significativamente alterados entre os grupos de alta HFD e HFD + suplementação de folato ($p < 0,05$); A ingestão de dieta rica em gordura induziu mudanças significativas na expressão dos genes do BDNF, Grin2b e CREB, enquanto o folato poderia aliviar essas alterações, que restauram a expressão do gene aos níveis normais; 4. A expressão de DNMTs no hipocampo é desencadeada por dieta rica em gordura e a dieta com folato pode reverter seu aumento no hipocampo; 5. A exposição HFD resultou em aumento significativo na porcentagem de exon IX metilado, enquanto a suplementação de folato poderia prevenir o aumento da metilação dentro do exon IX ($p < 0,05$); As mudanças induzidas por dieta rica em gordura na metilação de BDNF e Grin2b poderiam ser aliviado por meio da suplementação de folato na idade adulta e, assim, manter a expressão.
Yang Yang, 2016	Células do neurônio do hipocampo (HT-22)	1. A privação de folato induz a parada do ciclo celular e apoptose de células HT-22; 2. A privação de folato modula a expressão de genes envolvidos no transporte de folato e na transferência de metila; 3. A privação de folato reduz a expressão de IGF-1 e inibe sua via de sinalização; 4. A privação de folato modula a metilação CpG do promotor dos genes IGF-1, FOLR1 e SLC19A1; 5. IGF-1 resgata a viabilidade celular, proliferação e apoptose de células HT-22.
Pratiksha, 2014	O córtex cerebral da prole	1. Quanto aos níveis de mRNA de BDNF no cérebro de filhotes aos 3 meses de idade o grupo EFB (suplementação de ácido fólico com vitamina B12 normal e outros nutrientes normais) não teve efeito sobre os níveis de mRNA tanto com a dieta controle pós-natal quanto com o mesmo padrão de dieta pós-natal. Do mesmo modo ocorreu com os níveis de mRNA de NGF, mRNA de TrkB, mRNA de CREB.
Kruman, 2005	Embriões de camundongo, segmentos de tronco	1. Os camundongos com dieta deficiente em folato exibiram uma elevação significativa dos níveis de homocisteína. Eles tiveram um peso corporal reduzido em comparação com aqueles na dieta de controle, embora o consumo de comida não fosse significativamente diferente (2,571,1 g / camundongo no grupo experimental vs. 3,570,25 g / camundongo no grupo de controle); 2. Camundongos knockout para cistationina-b-sintase, um modelo hereditário de hiper-homocisteinemia, também exibiram peso corporal reduzido. Ao mesmo tempo, o peso do cérebro não mudou durante o período de dieta deficiente em ácido fólico de 3,5 meses (0,4470,04 g no grupo controle vs. 0,4670,03 g no grupo experimental);

Qiu W, 2019	Amostras de sangue e tecido cerebral	1. HFA e baixo teor de folato (sem SST) aumentaram as células que expressam DCX no giro dentado ventral; 2. Os animais mostraram números significativamente maiores de células DCX pós-mitóticas em geral, particularmente quando tratados com HFA e baixo teor de folato sem SST (L5-MTHF); 3. LFA e alto teor de folato com SST (H5-MTHF+) diminuíram o número de células BrdU / NeuN + dentro do giro dentado ventral; 4. As células ventrais que expressam DCX correlacionaram-se positivamente com a massa adrenal relativa e homocisteína plasmática, e negativamente com CORT sérico; nos grupos com baixo teor de folato sem SST (L5-MTHF) e HFA, o CORT sérico se correlacionou negativamente com a massa adrenal relativa.
-------------	--------------------------------------	---

Quadro 3 - Principais resultados dos estudos incluídos.

A deficiência e o excesso de ácido fólico causa prejuízo na corticogênese

Mudanças no desenvolvimento cortical foram observadas no estudo de HARLAN DE CRESCENZO *et al.* (2021) nos grupos experimentais de deficiência (0 mg/kg AF) e excesso de ácido fólico (20 mg/kg AF) em comparação com o grupo controle (2 mg/kg AF). Na morfologia encontraram afinamento do córtex cerebral nas sessões analisadas do prosencéfalo coradas de Nissl em P6. O número de neurônios nascidos prematuramente (Trb1 e Ctip2) se mostrou reduzido, e o número de neurônios nascidos tardiamente (Brn2) se mostrou aumentado através de imunofluorescência pelos marcadores específicos Trb1, Ctip2 e Brn2; esse aumento de Brn2 sugere um atraso na geração e migração dos neurônios nascidos. Além disso, a arborização dendrítica reduziu e o circuito neuronal foi alterado negativamente. Esses resultados confirmam que há um desvio persistente e comparável na organização da citoarquitetura cortical nas condições de deficiência e excesso de AF.

Houve impacto na neurogênese cortical pré-natal. No pico da neurogênese (análises em E14.5) foram reveladas mudanças na proliferação neural dos grupos dietéticos experimentais (deficiência e excesso AF). A análise de EdU/Ki67 mostrou diminuição na geração de neurônios (mostrada pela fração de abandono reduzida Q-).

O aumento significativo dos RGCs (células gliais radiais) que servem como progenitores primários do córtex em desenvolvimento foi observado por meio da imunofluorescência de células Pax6+ nos grupos experimentais comparados com o grupo controle. Em contrapartida, a população de células Tbr2+ IP foi reduzida de forma significativa. Esses resultados demonstram prejuízo da corticogênese uma etapa importante do neurodesenvolvimento cortical, isso é evidenciado pelo atraso aparente na transição de Pax6+RGCs para Tbr2+IPs durante a neurogênese com depressão das taxas neurogênicas (HARLAN DE CRESCENZO *et al.*, 2021).

A suplementação de ácido fólico materno aumenta a neurogênese e sinaptogênese

A suplementação materna de ácido fólico durante a gestação estimulou a geração de neurônios e a proliferação de células tronco neurais (NSC) no hipocampo da prole neonatal, principalmente se a suplementação for durante toda a gestação (WANG, Xinyan *et al.*, 2019). A viabilidade celular e a quantidade de células BrdU+ aumentaram abundantemente com a suplementação de ácido fólico, sobretudo no grupo suplementado por longo período (FD-L) quando comparado com o grupo deficiente em AF (WANG, Xinyan *et al.*, 2019). Esses dados sugerem que a suplementação de AF pode ter um efeito de longo prazo na neurogênese hipocampal, promovendo a proliferação de NSC após o nascimento, especialmente quando essa é prolongada (grupo FD-L).

YANG *et al.* (2019) também observou que a suplementação de ácido fólico promove a neurogênese hipocampal, entretanto pelo aumento na expressão de PCNA (marcador de proliferação) e DCX (marcador de neurogênese). A suplementação materna de ácido fólico aumenta a expressão de BDNF e TrkB, e, ativa a via de sinalização AKT/ERK no hipocampo da prole, esses são responsáveis pela neurogênese hipocampal e melhora cognitiva envolvendo plasticidade sináptica (YANG *et al.*, 2019). Embora com metodologia diferente QIU *et al.* (2019) observou que a dieta HFA (rica em ácido fólico) com baixo teor de folato (sem SST) aumentou as células que expressam DCX no giro dentado ventral.

Além disso, WANG *et al.* (2019) observaram que a suplementação materna de ácido fólico durante a gestação pode promover a diferenciação de NSCs derivados do hipocampo, isso foi observado nos neurônios *in vitro*. A suplementação pode ter

resultados de longo prazo na neurogênese hipocampal devido a melhora na capacidade de diferenciação neuronal dos NSCs após o nascimento (WANG *et al.*, 2019). Ademais, houve um aumento nos níveis de proteína BDNF e SYP apontando que a suplementação de ácido fólico, seja durante toda a gestação ou só por um período curto, estimula a sinaptogênese (WANG *et al.*, 2019). Os resultados indicam que a sinaptogênese pode ser aumentada no córtex cerebral da prole, bem como a geração de neurônios, por meio da suplementação de ácido fólico materno (WANG *et al.*, 2019).

No estudo de SABLE *et al.* (2014) os níveis de mRNA de BDNF no cérebro de filhotes aos 3 meses de idade do grupo EFB (suplementação de ácido fólico com vitamina B12 normal e outros nutrientes normais) não teve efeito sobre os níveis de mRNA tanto com a dieta controle pós-natal quanto com o mesmo padrão de dieta pós-natal. Do mesmo modo ocorreu com os níveis de mRNA de NGF, mRNA de TrkB, mRNA de CREB (SABLE *et al.*, 2014). Por utilizar modulação da dieta com deficiência de vitamina B12 e desequilíbrio de outros nutrientes não foi possível considerar os demais resultados dos outros grupos de estudo devido ao risco potencial de viés.

A dieta com baixo ácido fólico e a dieta suplementada em folato materno diminuíram o índice de neurogênese

As dietas LFA (AF baixo) e H5-MTHF+ (alto teor de 5-MTHF com SST) diminuíram o número de células BdrU/NeuN+ dentro do giro denteado ventral, a dieta LFA mostrou uma redução significativa nas células BdrU+ ventrais em comparação com FD+, L5-MTHF e HFA. A dieta H5-MTHF apresentou uma redução significativa nas células BdrU+ ventrais em comparação com FD+ e HFA. Já no hipocampo dorsal, a dieta LFA reduziu de forma significativa as células BdrU+ em comparação com FD+, L5-MTHF+ e HFA. O grupo H5-MTHF apresentou redução significativa em comparação com animais HFA. Os animais L5-MTHF+ (com SST) mostraram menores percentagens de células BdrU+ co-marcadas com NeuN na região ventral em comparação com FD+ e L5-MTHF (sem SST) (QIU *et al.*, 2019).

Pelo índice de neurogênese, calculado utilizando BdrU+ que expressa NeuN pelo número de células BdrU totais, foi observado que as dietas LFA e H-5MTHF+ tiveram uma redução significativa na neurogênese ventral em comparação com FD+,

HFA e L5-NTHF (QIU *et al.*, 2019). Enquanto HFA mostrou aumento na neurogênese na região dorsal em comparação com LFA e H5-MTHF+ (QIU *et al.*, 2019).

O folato materno pode reverter os efeitos negativos de uma dieta rica em gordura (HFD)

A dieta materna rica em gordura induziu déficits nos genes BDNF, Grin2b, Cox2, C/EBP α , CREB e C-FOS relacionados ao neurodesenvolvimento no hipocampo do filhote e a dieta com folato poderia resgatar a expressão desses genes. (YAN *et al.*, 2017). Os filhotes de mães HFD mostraram uma diminuição significativa nos genes relacionados ao neurodesenvolvimento em comparação com os filhos do grupo controle. Portanto, a ingestão de HFD induziu mudanças significativas na expressão dos genes BDNF, Grn2b e CREB, enquanto que o folato poderia aliviar essas alterações que restauram a expressão do gene aos níveis normais (YAN *et al.*, 2017).

A hipermetilação induzida por dieta rica em gordura de BDNF e Grin2b é diminuída pelo tratamento com suplementação de folato (YAN *et al.*, 2017). Foi utilizado bissulfito-pirosequenciamento para examinar a metilação específica do local de dinucleotídeos 12 CpG dentro do exon IX do BDNF. Em cinco locais CpG em Grin2b o nível de metilação de DNA aumentou significativamente em adultos com HFD e esta pode ser atenuada por suplementação de folato (YAN *et al.*, 2017). De modo geral, os dados sugerem que as alterações induzidas por HFD na metilação de BDNF e Grinb2 poderiam ser aliviadas por meio da suplementação de folato na idade adulta e assim sustentar a expressão.

A exposição HFD resultou em um aumento significativo na porcentagem de exon IX metilado, enquanto que a suplementação de folato poderia prevenir o aumento da metilação dentro do exon IX ($p < 0,05$). As mudanças induzidas por dieta rica em gordura na metilação de BDNF e Grin2b poderiam ser aliviadas por meio da suplementação de folato na idade adulta e, assim, manter a expressão (YAN *et al.*, 2017). Não foi observada nenhuma mudança significativa de metilação do BDNF entre controle+folato e HFD+folato (YAN *et al.*, 2017).

Influência do folato na expressão de DNA metiltransferases, metilação e viabilidade celular

A expressão dos genes de transferência de metila AHCY1, BHMT e GNMT, bem como as metiltransferases de DNA DNMT1 e DNMT3a, foram significativamente aumentadas no hipocampo de descendentes suplementados com ácido fólico (YANG *et al.*, 2019). A expressão de enzimas que catalisam a metilação do DNA na geração F1 foram avaliadas, DNMT1 e DNMT3a e DNMT3b no prosencéfalo no estudo de YAN *et al.* (2017), a dieta HFD quando comparada com a dieta controle mostrou aumento significativo na expressão de DNMT1. Nos grupos controle+folato e HFD+folato a abundância de mRNA de DNMT1 diminuiu mais de 30% no grupo HFD+folato (YAN *et al.*, 2017). Nos grupos HFD e controle houve abundância DNMT3a no hipocampo aumentando cerca de duas vezes mais e o elevação do DNMT3b cerca de 1,5 vezes.

A expressão de DNMT3a e DNMT3b na prole HFD+folato foi reduzida em 42% e 28%, respectivamente, do que na dieta HFD individualmente. E não houve diferença significativa entre controle+folato e HFD+folato (YAN *et al.*, 2017). Esses dados sugerem que a expressão de DNMTs no hipocampo é desencadeada por HFD e a dieta com folato pode reverter seu aumento no hipocampo. A influência do folato pode ser percebida por sua privação que causou indução na parada do ciclo celular e apoptose de células HT-22 no estudo de YANG *et al.* (2016). Essa privação foi capaz de modular a expressão de genes envolvidos no transporte de folato e na transferência de metila e reduzir a expressão de Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), inibindo sua via de sinalização. Houve também modulação da metilação CpG do promotor dos genes IGF-1, FOLR1 e do gene transportador de folato 1 (SLC19A1). Nesse mesmo estudo, a suplementação de IGF-1 conseguiu resgatar a viabilidade celular, proliferação e apoptose das células HT-22 ocasionadas pela privação de folato no meio DMEM (YANG *et al.*, 2016).

Discussão

O ácido fólico participa dos processos de geração, proliferação e conexões entre os neurônios (CANEVER *et al.*, 2018). Essa revisão sistemática objetivou identificar os efeitos da ingestão de ácido fólico em diferentes dosagens sobre os componentes da plasticidade neural. Nossos achados mostram efeitos positivos na suplementação de folato ou ácido fólico nos componentes da plasticidade neural

evidenciando aumento desta, porém o estudo de HARLAN DE CRESCENZO *et al.* (2021) evidenciou que a suplementação excessiva, em termos de quantidade, pode causar danos semelhantes à deficiência desse nutriente com prejuízo na neurogênese e sinaptogênese pré-natal. Isso corrobora com outros estudos que evidenciaram a suplementação excessiva de ácido fólico como algo prejudicial ao sistema nervoso (GIROTTI *et al.*, 2013; HENZEL *et al.*, 2017; MIKAEL *et al.*, 2013; SITTIG *et al.*, 2012).

A corticogênese é o processo de formação do córtex, e ela teve prejuízo identificado pela diminuição na geração de neurônios através da análise de EdU/Ki67, população de células Tbr2+IP reduzida, arborização dendrítica reduzida e afinamento do córtex cerebral (HARLAN DE CRESCENZO *et al.*, 2021). A redução na arborização dendrítica causa malefício à sinaptogênese também, pois a rede neural precisa estar bem estabelecida para garantir o processamento adequado de informações (BATOOL *et al.*, 2019). Esses resultados foram causados pela deficiência e excesso de ácido fólico (suplementação de 20mg/kg) e revalida o efeito negativo de uma suplementação excessiva para o desenvolvimento neural, nesse caso depressão das taxas neurogênicas e alterações de comportamento encontrado em outros estudos (CHU *et al.*, 2019; MURRAY; SMITH; JADAVJI, 2018; WU *et al.*, 2022).

Enquanto isso, a suplementação materna moderada (4-8 mg/kg de FA) de ácido fólico mostrou-se eficaz em aumentar a neurogênese e sinaptogênese. A neurogênese pode ser observada por diversos componentes, alguns deles foram encontrados nos estudos incluídos da nossa revisão como maior geração de neurônios, proliferação de NSC, maior viabilidade celular, aumento de células BrdU+ e outros (WANG *et al.*, 2019). Além disso, o aumento na expressão do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) que é um marcador de replicação e proliferação celular, e da duplacortina (DCX) marcador de neurogênese, bem como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e seu receptor TrkB que ativam a via de sinalização AKT/ERK promovendo assim a neurogênese, como já citado na literatura que as neurotrofinas regulam a proliferação, diferenciação e sobrevivência das células neurais (BARNABÉ-HEIDER; MILLER, 2003; YANG *et al.*, 2019).

A sinaptogênese é o processo pelo qual se formam novas sinapses, alguns marcadores podem sinalizar o aumento desse processo, a proteína BDNF e SYP são dois que foram observados aqui. O BDNF aumenta a potenciação de longo prazo no hipocampo e modula o crescimento dendrítico e sua complexidade de conexões,

enquanto a proteína sinaptofisina (SYP) é uma glicoproteína de vesículas sinápticas considerada um marcador confiável da sinaptogênese e densidade sináptica (THIEL, 1993; WANG *et al.*, 2019). Um estudo encontrou que o ácido fólico pode atrapalhar a geração de sinapses por meio da redução da atividade e capacidade exploratória visto nos gânglios da raiz dorsal (DRGs) *in vitro* (WIENS, 2016). Ademais, a escassez de estudos sobre a relação do ácido fólico com a geração de sinapses é óbvia.

O AF e o folato são compostos pertencentes a uma mesma família e com mesma função, porém seguem vias metabólicas distintas (WRIGHT; DAINTY; FINGLAS, 2007). Isso pode ter influenciado os resultados controversos encontrados no estudo de QIU *et al.* (2019) na neuroplasticidade, visto que a dieta materna suplementada em folato foi capaz de diminuir o índice de neurogênese tal qual uma dieta com baixa quantidade de ácido fólico. Todavia, vale salientar que nesse estudo houve a utilização de succinisulfatiazol (SST), sendo este um agente antibacteriano capaz de prevenir a síntese de ácido fólico através do microbioma intestinal e que pode ter atrapalhado a atuação do folato na neurogênese (QIU *et al.*, 2019).

Foram observadas espécies diferentes de doadores de carbono no estudo de Harlan de Crescenzo *et al.* (2021), pois houve um aumento relativo significativo de meteniltetrahydrofolato e formil-THF na prole deficiente em AF em comparação com controle e animais do grupo de excesso. Essa descoberta sugere um desvio de CH₂-THF em direção a CH=THF e CHO-THF em vez da conversão através de metilenotetrahydrofolato redutase (Mthfr) em metil-THF (CH₃-THF). CH-THF e CHO-THF são necessários para a biossíntese de substrato de DNA de pirimidina e purina em contraste com CH₃-THF que serve como o principal doador de metil para reações de metilação subsequentes incluindo metilação de DNA (HARLAN DE CRESCENZO *et al.*, 2021).

Essas alterações nas espécies de carbono já foram observadas na análise do cérebro humano embrionário que revelou uma mudança no perfil de folato de acordo com o estágio de desenvolvimento, mostrando declínio na abundância relativa de diidrofolato e aumento de 5-metiltetraidrofolato (LEUNG *et al.*, 2013). Isso sugere que para avaliar o efeito do ácido fólico é necessário conhecer todos os fatores que podem interferir no resultado, bem como entender que em cada fase do desenvolvimento do sistema nervoso embrionário o ácido fólico pode estar seguindo vias metabólicas diferentes, obtendo resultados de neurogênese e sinaptogênese diferentes.

Outros benefícios interessantes do AF foram reunidos na nossa pesquisa, o folato materno foi capaz de reverter os efeitos negativos na neuroplasticidade de uma dieta rica em gordura, podendo ser utilizado como fator protetivo frente ao cenário atual de consumo elevado de dieta hiperlipídicas (YAN *et al.*, 2017). A metilação do DNA foi outra vantagem do AF obtida através da análise dos genes de transferência de metila e metiltransferases que se mostraram aumentadas com a suplementação (YANG *et al.*, 2019). Bem como a deficiência de folato foi capaz de diminuir os receptores e carreadores de folato FOLR1 e SLC46A1, e a expressão dos genes de transferência de metila a nível proteico (YANG *et al.*, 2016). A viabilidade celular, essa se mostrou privilegiada com a suplementação de AF (WANG *et al.*, 2019) e se mostrou prejudicada com a deficiência de folato (KRUMAN *et al.*, 2005; YANG *et al.*, 2016).

As dosagens de ácido fólico/folato utilizadas nos estudos incluídos foram maiores que a quantidade recomendada na literatura para roedores de 2mg/kg/dia (REEVES; NIELSEN; FAHEY JR, 1993). Não existe recomendação específica para suplementação, ou seja, qualquer valor acima do habitual é considerado suplementar, alguns estudos utilizaram até 10 vezes mais que o valor recomendado (CHRISTENSEN *et al.*, 2015). As dosagens para roedores são diferentes das dosagens recomendadas para os humanos, para as mulheres que desejam engravidar ou gestantes é recomendada a ingestão diária de 0,4 mg a 0,8 mg (400-800 µg) (BIBBINS-DOMINGO *et al.*, 2017). Alguns países possuem programas de fortificação dos alimentos com ácido fólico devido a sua importância, assim como são realizadas atualizações das recomendações (CRIDER; BAILEY; BERRY, 2011; VISWANATHAN *et al.*, 2017; WILSON *et al.*, 2007).

Considerações finais

Os estudos aqui incluídos não foram capazes de elucidar as dosagens suplementares de ácido fólico benéfico para a neuroplasticidade durante outros estágios da vida além dos períodos de desenvolvimento embrionário e primeiros meses de vida. Todavia essa revisão consolidou a importância da suplementação materna de ácido fólico para a prole, evidenciando a relevância científica do efeito transgeracional da plasticidade fenotípica, visto que todas as alterações foram observadas na prole. Podemos observar que a suplementação até 8mg/kg/dia de AF conseguiu causar aumento nos componentes da neurogênese e sinaptogênese. Um

dos pontos chaves dessa revisão é perceber que as diferentes espécies de ácido fólico podem ser metabolizadas de forma diferente, bem como utilizados de acordo com a necessidade do organismo, isso pode alterar os resultados obtidos se os estudos não foram bem delimitados. O excesso de ácido fólico se mostrou prejudicial na mesma medida que a 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 por gestantes para averiguar até que ponto a quantidade suplementar é segura para saúde fetal.

Referências

- BAUTISTA, J. *et al.* Regenerative plasticity of intact human skin axons. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 417, p. 117058, 2020.
- CHENG, A.; HOU, Y.; MATTSON, M. P. Mitochondria and neuroplasticity. **ASN neuro**, v. 2, n. 5, p. AN20100019, 2010.
- DE OLIVEIRA, R. M. W. **Neuroplasticity**, 2020.
- DHOBAL, M. Neurotrophic factors and maternal nutrition during pregnancy. **Vitamins and hormones**, v. 104, p. 343–366, 2017.
- FERNANDES, D.; CARVALHO, A. L. Mechanisms of homeostatic plasticity in the excitatory synapse. **Journal of neurochemistry**, v. 139, n. 6, p. 973–996, 2016.
- GRECO, B.; RECHT, L. Somatic plasticity of neural stem cells: Fact or fancy? **Journal of cellular biochemistry**, v. 88, n. 1, p. 51–56, 2003.
- GULYAEVA, N. V. Molecular mechanisms of neuroplasticity: an expanding universe. **Biochemistry (Moscow)**, v. 82, n. 3, p. 237–242, 2017.
- HARLAN DE CRESCENZO, A. *et al.* Deficient or Excess Folic Acid Supply during Pregnancy Alter Cortical Neurodevelopment in Mouse Offspring. **Cerebral Cortex**, v. 31, n. 1, p. 635–649, 2021.
- ISAEV, N. K.; STELMASHOOK, E. V.; GENRIKHS, E. E. Role of nerve growth factor in plasticity of forebrain cholinergic neurons. **Biochemistry (Moscow)**, v. 82, n. 3, p. 291–300, 2017.
- JAMES, W. **Psychology, briefer course**. [s.l.] Harvard University Press, 1984. v. 14
- KOWIAŃSKI, P. *et al.* BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. **Cellular and molecular neurobiology**, v. 38, n. 3, p. 579–593, 2018.

KRUMAN, I. I. *et al.* Folate deficiency inhibits proliferation of adult hippocampal progenitors. **NeuroReport**, v. 16, n. 10, p. 1055–1059, 2005.

LANSHAKOV, D. A.; DROZD, U. S.; DYGALO, N. N. Optogenetic stimulation increases level of antiapoptotic protein Bcl-xL in neurons. **Biochemistry (Moscow)**, v. 82, n. 3, p. 340–344, 2017.

MCEWEN, B. S.; CHATTARJI, S. Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implications: the example of tianeptine. **European Neuropsychopharmacology**, v. 14, p. S497–S502, 2004.

PUDERBAUGH, M.; EMMADY, P. D. Neuroplasticity. **StatPearls [Internet]**, 2021.

QIU, W. *et al.* Folic acid, but not folate, regulates different stages of neurogenesis in the ventral hippocampus of adult female rats. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 31, n. 10, p. 1–17, 2019.

SABLE, P. *et al.* Maternal micronutrient imbalance alters gene expression of BDNF, NGF, TrkB and CREB in the offspring brain at an adult age. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 34, p. 24–32, 2014.

WANG, X. *et al.* Maternal Folic Acid Supplementation during Pregnancy Promotes Neurogenesis and Synaptogenesis in Neonatal Rat Offspring. **Cerebral Cortex**, v. 29, n. 8, p. 3390–3397, 2019.

WANG, Y. *et al.* Transcriptional and epigenetic regulation in injury-mediated neuronal dendritic plasticity. **Neuroscience bulletin**, v. 33, n. 1, p. 85–94, 2017.

YAN, Z. *et al.* Maternal Chronic Folate Supplementation Ameliorates Behavior Disorders Induced by Prenatal High-Fat Diet Through Methylation Alteration of BDNF and Grin2b in Offspring Hippocampus. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 61, n. 12, p. 1–29, 2017.

YANG, Y. *et al.* Folate deprivation induces cell cycle arrest at G0/G1 phase and apoptosis in hippocampal neuron cells through down-regulation of IGF-1 signaling pathway. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 79, p. 222–230, 2016.

YANG, Y. *et al.* DNA Hypomethylation of GR Promoters is Associated with GR Activation and BDNF/AKT/ERK1/2-Induced Hippocampal Neurogenesis in Mice Derived From Folic-Acid-Supplemented Dams. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 63, n. 12, p. 1–11, 2019.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossa revisão conseguiu mostrar os pontos positivos da suplementação de folato ou ácido fólico nos componentes da plasticidade neural com aumento da neurogênese e sinaptogênese. Entretanto a suplementação excessiva (20 mg/kg/dia) pode ser danosa ao sistema nervoso de maneira semelhante à deficiência desse nutriente. Uma quantidade moderada continua eficaz, as recomendações estabelecem uma quantidade diária que pode ser benéfica, mas a fortificação de alimentos pode ser um potencial risco à aquelas pessoas que consomem uma quantidade maior de ácido fólico. Além disso, todos os estudos incluídos avaliaram o efeito da ingestão do ácido fólico na prole dos roedores, evidenciando o efeito transgeracional da plasticidade fenotípica. Mais pesquisas são necessárias para elucidar as dosagens de ácido fólico ou folato na neuroplasticidade ao longo da vida, pois sabe-se que a ingestão de ácido fólico em roedores que tiveram AVC pode ajudar na recuperação neuronal de algumas áreas cerebrais. Vale salientar também a importância do bom delineamento do estudo para cada composto utilizado, visto que o ácido fólico e o folato mesmo sendo semelhantes por participar da classe dos poliglutamatos atingem vias metabólicas distintas podendo ser usadas para outros meios como doação de grupamentos metil para metilação de DNA, síntese de purinas, timidilato e poliaminas e S-adenosilmetionina

REFERÊNCIAS

- AKTER, M.; KANEKO, N.; SAWAMOTO, K. Neurogenesis and neuronal migration in the postnatal ventricular-subventricular zone: Similarities and dissimilarities between rodents and primates. **Neuroscience research**, Limerick, v. 167, p. 64–69, 2021.
- ARMAÑANZAS, R.; ASCOLI, G. A. Towards the automatic classification of neurons. **Trends in neurosciences**, Barking, v. 38, n. 5, p. 307–318, 2015.
- ASRAR, F. M.; O'CONNOR, D. L. Bacterially synthesized folate and supplemental folic acid are absorbed across the large intestine of piglets. **The Journal of nutritional biochemistry**, New York, v. 16, n. 10, p. 587–593, 2005.
- ATTA, C. A. M. *et al.* Global birth prevalence of spina bifida by folic acid fortification status: a systematic review and meta-analysis. **American journal of public health**, Washington, DC, v. 106, n. 1, p. e24–e34, 2016.
- BALASHOVA, O. A.; VISINA, O.; BORODINSKY, L. N. Folate action in nervous system development and disease. **Developmental neurobiology**, Hoboken, NJ, v. 78, n. 4, p. 391–402, 2018.
- BATOOL, S. *et al.* Synapse formation: from cellular and molecular mechanisms to neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. **Journal of neurophysiology**, Bethesda, v. 121, n. 4, p. 1381–1397, 2019.
- BAUTISTA, J. *et al.* Regenerative plasticity of intact human skin axons. **Journal of the Neurological Sciences**, Amsterdam, v. 417, p. 117058, 2020.
- BORSANI, E. *et al.* Correlation between human nervous system development and acquisition of fetal skills: An overview. **Brain and Development**, Amsterdam, v. 41, n. 3, p. 225–233, 2019.
- BOYLES, A. L. *et al.* Safe use of high intakes of folic acid: research challenges and paths forward. **Nutrition reviews**, Oxford, v. 74, n. 7, p. 469–474, 2016.
- BURGEN, A. S. V.; GOLDBERG, N. J. Absorption of folic acid from the small intestine of the rat. **British journal of pharmacology and chemotherapy**, London, v. 19, n. 2, p. 313–320, 1962.
- BURNSTOCK, G. Noradrenaline and ATP: cotransmitters and neuromodulators. **Journal of Physiology and Pharmacology**, Kraków, Poland, v. 46, n. 4, 1995.
- CASTILLO-LANCELOTTI, C.; TUR, J. A.; UAUY, R. Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. **Public health nutrition**, Oxford, v. 16, n. 5, p. 901–911, 2013.
- CATALA, M.; KUBIS, N. Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. **Handbook of clinical neurology**, Amsterdam, v. 115, p. 29–41, 2013.

CHENG, A.; HOU, Y.; MATTSON, M. P. Mitochondria and neuroplasticity. **ASN neuro**, Thousand Oaks, CA, v. 2, n. 5, p. e00045, 2010.

COZZOLINO, S. M. F. **Biodisponibilidade de nutrientes**. São Paulo: Manole, 2005.

CRIDER, K. S. *et al.* Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. **Advances in nutrition**, Bethesda, v. 3, n. 1, p. 21–38, 2012.

OLIVEIRA, R. M. W. Neuroplasticity. **Journal of chemical neuroanatomy**, Amsterdam, v. 108, p. 101822, 2020.

DHOBAL, M. Neurotrophic factors and maternal nutrition during pregnancy. **Vitamins and hormones**, New York, v. 104, p. 343–366, 2017.

DOLIN, C. D.; DEIERLEIN, A. L.; EVANS, M. I. Folic acid supplementation to prevent recurrent neural tube defects: 4 milligrams is too much. **Fetal diagnosis and therapy**, Basel, Switzerland, v. 44, n. 3, p. 161–165, 2018.

ECCLES, J. C. Developing concepts of the synapses. **Journal of Neuroscience**, Washington, DC, v. 10, n. 12, p. 3769–3781, 1990.

ENDERAMI, A.; ZARGHAMI, M.; DARVISHI-KHEZRI, H. The effects and potential mechanisms of folic acid on cognitive function: a comprehensive review. **Neurological Sciences**, Milano, Italy, v. 39, n. 10, p. 1667–1675, 2018.

FABEL, K.; KEMPERMANN, G. Physical activity and the regulation of neurogenesis in the adult and aging brain. **Neuromolecular medicine**, Totowa, NJ, v. 10, n. 2, p. 59–66, 2008.

FARLEY, A. *et al.* Nervous system: part 1. **Nursing standard**, London, v. 28, n. 31, p. 46–51, 2014.

FAVA, M.; MISCHOULON, D. Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues. **The Journal of clinical psychiatry**, Memphis, v. 70, n. suppl 5, p. 12–17, 2009.

FIELD, M. S.; STOVER, P. J. Safety of folic acid. **Annals of the New York Academy of Sciences**, Malden, MA, v. 1414, n. 1, p. 59, 2018.

FROM, J. [The discovery of the nerve impulse: a chapter in the history of physiology]. **Dansk medicinhistorisk arbog**, Kobenhavn, Denmark, v. 42, p. 81–98, 2014.

GIBBONS, C. H. Basics of autonomic nervous system function. **Handbook of clinical neurology**, Amsterdam, v. 160, p. 407–418, 2019.

GRECO, B.; RECHT, L. Somatic plasticity of neural stem cells: Fact or fancy? **Journal of cellular biochemistry**, Hoboken, NJ, v. 88, n. 1, p. 51–56, 2003.

GULYAEVA, N. V. Molecular mechanisms of neuroplasticity: an expanding universe. **Biochemistry**, Moscow, v. 82, n. 3, p. 237–242, 2017.

GUYTON, A. C. **Tratado de fisiologia médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HAGNER, N.; JOERGER, M. Cancer chemotherapy: targeting folic acid synthesis. **Cancer management and research**, [Auckland, N.Z.], v. 2, p. 293, 2010.

HEISS, C. N.; OLOFSSON, L. E. The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system. **Journal of neuroendocrinology**, Malden, MA, v. 31, n. 5, p. e12684, 2019.

HOCH, A. Z. *et al.* Folic acid supplementation improves vascular function in amenorrheic runners. **Clinical Journal of Sport Medicine**, Philadelphia, PA, v. 20, n. 3, p. 205–210, 2010.

HYMAN, S. E. Neurotransmitters. **Current biology**, Cambridge, MA, v. 15, n. 5, p. R154–R158, 2005.

ISAEV, N. K.; STELMASHOOK, E. V; GENRIKHS, E. E. Role of nerve growth factor in plasticity of forebrain cholinergic neurons. **Biochemistry**, Moscow, v. 82, n. 3, p. 291–300, 2017.

ISMAIL, F. Y.; FATEMI, A.; JOHNSTON, M. V. Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. **European Journal of Paediatric Neurology**, Philadelphia, v. 21, n. 1, p. 23–48, 2017.

JACQUES, P. F. *et al.* The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 340, n. 19, p. 1449–1454, 1999.

JAMES, W. **Psychology, briefer course**. Harvard: Harvard University Press, 1984.

JIANG, W.; ZHANG, X. Z.; GU, M. L. [Involvement of sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension]. **Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi= Zhonghua yixue yichuanxue zazhi= Chinese journal of medical genetics**, Chengdu, China, v. 30, n. 5, p. 565–569, 2013.

KIM, E. J. *et al.* Ascl1 (Mash1) defines cells with long-term neurogenic potential in subgranular and subventricular zones in adult mouse brain. **PloS one**, San Francisco, v. 6, n. 3, p. e18472, 2011.

KRUMAN, I. I. *et al.* Folate deficiency inhibits proliferation of adult hippocampal progenitors. **NeuroReport**, London, v. 16, n. 10, p. 1055–1059, 2005.

LAKE, J. I.; HEUCKEROTH, R. O. Enteric nervous system development: migration, differentiation, and disease. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, Bethesda, MD, v. 305, n. 1, p. G1–G24, 2013.

LANSHAKOV, D. A.; DROZD, U. S.; DYGALO, N. N. Optogenetic stimulation increases level of antiapoptotic protein Bcl-xL in neurons. **Biochemistry**, Moscow, v. 82, n. 3, p. 340–344, 2017.

LEUNG, C. C. Y.; WONG, Y. H. Role of G protein-coupled receptors in the regulation of structural plasticity and cognitive function. **Molecules**, Basel, Switzerland, v. 22, n. 7, p. 1239, 2017.

LITWACK, G. **Folic acid and folates**. Amsterdam: Elsevier, 2008.

LOVINGER, D. M. Communication networks in the brain: neurons, receptors, neurotransmitters, and alcohol. **Alcohol research & health**, 2008. (Vitamins and Hormones, v. 79).

MCCORRY, L. K. Physiology of the autonomic nervous system. **American journal of pharmaceutical education**, Arlington, VA, v. 71, n. 4, p. 78, 2007.

MCEWEN, B. S.; CHATTARJI, S. Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implications: the example of tianeptine. **European Neuropsychopharmacology**, Amsterdam, v. 14, p. S497–S502, 2004.

MILLER, A. C.; PEREDA, A. E. The electrical synapse: molecular complexities at the gap and beyond. **Developmental neurobiology**, Hoboken, NJ, v. 77, n. 5, p. 562–574, 2017.

MOJTAHEDI, S. *et al.* Voluntary wheel running promotes improvements in biomarkers associated with neurogenic activity in adult male rats. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, San Diego, CA, v. 533, n. 4, p. 1505–1511, 2020.

MONJE, M. Myelin plasticity and nervous system function. **Annual review of neuroscience**, Palo Alto, CA, v. 41, p. 61–76, 2018.

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.

OJEDA, M. L. *et al.* The benefits of administering folic acid in order to combat the oxidative damage caused by binge drinking in adolescent rats. **Alcohol and Alcoholism**, Oxford, v. 51, n. 3, p. 235–241, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Recomendações da OMS sobre cuidados pré-natais para uma experiência positiva na gravidez**. Geneva: OMS, 2016.

PAWOLSKI, V.; SCHMIDT, M. H. H. Neuron–glia interaction in the developing and adult enteric nervous system. **Cells**, Basel, Switzerland, v. 10, n. 1, p. 47, 2021.
POULOSE, S. M. *et al.* Nutritional factors affecting adult neurogenesis and cognitive function. **Advances in nutrition**, Bethesda, MD, v. 8, n. 6, p. 804–811, 2017.

PUDERBAUGH, M.; EMMADY, P. D. Neuroplasticity. *In*: STATPEARLS. Treasure Island (FL): StatPearls, 2022.

QIU, W. *et al.* Folic acid, but not folate, regulates different stages of neurogenesis in the ventral hippocampus of adult female rats. **Journal of Neuroendocrinology**, Malden, MA, v. 31, n. 10, p. 1–17, 2019.

REEVES, P. G.; NIELSEN, F. H.; FAHEY JR, G. C. **AIN-93 purified diets for laboratory rodents**: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. Oxford: Oxford University Press, 1993.

RICE, D.; BARONE JÚNIOR, S. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. **Environmental health perspectives**, Research Triangle Park, EUA, v. 108, n. suppl 3, p. 511–533, 2000.

SCOTT-SOLOMON, E.; BOEHM, E.; KURUVILLA, R. The sympathetic nervous system in development and disease. **Nature Reviews Neuroscience**, London, v. 22, n. 11, p. 685–702, 2021.

SEMPLE, B. D. *et al.* Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. **Progress in neurobiology**, Oxford, v. 106, p. 1–16, 2013.

SHARPEE, T. O. Toward functional classification of neuronal types. **Neuron**, Cambridge, v. 83, n. 6, p. 1329–1334, 2014.

TINDLE, J.; TADI, P. Neuroanatomy, parasympathetic nervous system. *In*: STATPEARLS. Treasure Island (FL): StatPearls, 2020.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Essentials of anatomy and physiology**. Hoboken: Wiley Hoboken, 2013.

UND HALBACH, O. VON B.; UND HALBACH, V. VON B. BDNF effects on dendritic spine morphology and hippocampal function. **Cell and tissue research**, Berlin, v. 373, n. 3, p. 729–741, 2018.

VAN GOOL, J. D. *et al.* [Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review]. **Reproductive toxicology**, Madrid, v. 80, p. 73–84, 2018.

VAN OOSTROM, O. *et al.* Folic acid supplementation normalizes the endothelial progenitor cell transcriptome of patients with type 1 diabetes: a case-control pilot study. **Cardiovascular diabetology**, [London], v. 8, n. 1, p. 1–11, 2009.

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

VON BERNHARDI, R.; VON BERNHARDI, L. E.; EUGENÍN, Jaime. What Is Neural Plasticity? **Advances in experimental medicine and biology**, New York, v. 1015, p. 1-15, 2017.

WALLINGFORD, J. B. *et al.* The continuing challenge of understanding, preventing, and treating neural tube defects. **Science**, Washington, DC, v. 339, n. 6123, 2013.

WANG, X. *et al.* Maternal Folic Acid Supplementation during Pregnancy Promotes Neurogenesis and Synaptogenesis in Neonatal Rat Offspring. **Cerebral Cortex**, New York, v. 29, n. 8, p. 3390–3397, 2019.

WANG, Y. *et al.* Transcriptional and epigenetic regulation in injury-mediated neuronal dendritic plasticity. **Neuroscience bulletin**, Singapore, v. 33, n. 1, p. 85–94, 2017.

WEHRWEIN, E. A.; ORER, H. S.; BARMAN, S. M. Overview of the anatomy, physiology, and pharmacology of the autonomic nervous system. **Comprehensive Physiology**, [Bethesda, MD], v. 6, n. 3, p. 1239–1278, 2011.

YANG, Y. *et al.* Folate deprivation induces cell cycle arrest at G0/G1 phase and apoptosis in hippocampal neuron cells through down-regulation of IGF-1 signaling pathway. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, Amsterdam, v. 79, p. 222–230, 2016.

YANG, Y. *et al.* DNA Hypomethylation of GR Promoters is Associated with GR Activation and BDNF/AKT/ERK1/2-Induced Hippocampal Neurogenesis in Mice Derived From Folic-Acid-Supplemented Dams. **Molecular Nutrition and Food Research**, Weinheim, Germany, v. 63, n. 12, p. 1–11, 2019.

ZABŁOCKA, A.; JANUSZ, M. Struktura i funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego Structure and function of the central nervous system. **Postepy Hig Med Dosw.(online)**, [Poland], v. 61, p. 454–460, 2007.

ANEXO A – ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA ELABORADO DURANTE O MESTRADO

O ESTILO DE VIDA MATERNO ATIVO ATENUA OS EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIOS NEGATIVOS DA DESNUTRIÇÃO PROTEICA PERINATAL

Será submetido a revista *European Journal of Applied Physiology*, Qualis B1 e IF: 3,4.

INTRODUÇÃO

O termo períodos críticos do desenvolvimento é amplamente utilizado para descrever momentos de rápido desenvolvimento fetal como gestação, lactação e primeira infância, esses determinam a formação adequada dos sistemas orgânicos do feto (ERZURUMLU; KILLACKEY, 1982). A gestação, tem sido alvo de intervenção nas pesquisas para verificar os efeitos dos insultos nutricionais na progênie, por exemplo a desnutrição materna, considerada um problema de saúde global (PAPATHAKIS; SINGH; MANARY, 2016). Os insultos nutricionais nos primeiros 1000 dias de vida estão relacionados ao baixo peso ao nascer, obesidade, nanismo e alteração do metabolismo da glicose (KARCZ, 2020; VICTORA *et al.*, 2010).

A desnutrição proteica materna em roedores pode promover alteração de comportamento, diminuição de tolerância à glicose, diminuição peso corporal da prole, hiperinsulinemia, hiperleptnemia e diminuição na expressão do neuropeptídeo POMC quando associados ao consumo de dieta hiperlipídica pós-desmame (BATISTA *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2020; ZHENG *et al.*, 2021). Somando a essas alterações metabólicas, foi observado a dieta pobre em proteínas durante a gestação pode aumentar o risco do desenvolvimento de hipertensão arterial mais tarde (DE BRITO ALVES *et al.*, 2014, 2015)

Nosso grupo de pesquisa verificou que a desnutrição proteica materna (8% de caseína) durante gestação e lactação em ratas wistar promoveu alterações cardiorrespiratórias tais como aumento no tônus simpático em sua prole na idade jovem (BARROS *et al.*, 2015), aumento do ritmo ventilatório e pressão arterial sistêmica (DE BRITO ALVES *et al.*, 2014; NOGUEIRA *et al.*, 2019). Além disso,

NOGUEIRA *et al.*, (2019) mostrou em seu estudo que o aumento na expressão do fator induzível por hipóxia 1 alfa (HIF-1 α) está envolvido com a hiperativação simpática e aumento da pressão arterial (PA). GOYAL *et al.*, (2010) encontrou em seu estudo diminuição nos níveis proteicos dos genes do receptor ACE-1 e AT2 no cérebro fetal da prole submetida a desnutrição proteica, também foi observada a hipometilação das ilhas CpG nas regiões promotoras do gene ACE-1, em contrapartida foi verificado um aumento na expressão de mRNA do angiotensinogênio e da enzima conversora de angiotensina, essa expressão caracteriza um aumento de angiotensina, esta por sua vez pode levar a disfunção endotelial, agregação plaquetária e outros fatores implicados no aumento da pressão arterial (RIBEIRO; FLORÊNCIO, 2000).

Essas mudanças observadas na prole devido aos insultos ambientais podem ser explicadas por meio da programação metabólica, introduzida inicialmente por Barker e Hales em 1998, que posteriormente fundamentou a teoria da origem do desenvolvimento da saúde e da doença (DOHaD) (BARKER, 1990). Essa teoria se baseia no fato das adversidades durante os períodos críticos do desenvolvimento (mais comumente gestação e lactação) causarem danos no feto que serão responsáveis pelo surgimento de doenças tardias (BARKER, 1990; ZHU; CAO; LI, 2019). Mais tarde, surge a plasticidade fenotípica denominada capacidade de adquirir diversos fenótipos a partir de um único genótipo por meio de diferentes insultos ambientais (WEST-EBERHARD, 2005).

Proposta por WEST-EBERHARD (2005) a plasticidade fenotípica conseguiu detalhar os mecanismos pelos quais os fenótipos seriam modificados, estes envolvem as modificações pós-tradução de histonas, metilação de DNA e expressão de microRNAs. Esses processos não são capazes de modificar a sequência do DNA, mas podem aumentar ou diminuir a expressão de alguns genes alterando o seu funcionamento no organismo, inibindo ou estimulando a liberação de hormônios, surgimento de doenças entre outros (SAMANTA *et al.*, 2017).

Outro insulto ambiental que está sendo utilizada como intervenção em estudos experimentais é a atividade física (AF) pré-gestacional, o fenótipo materno ativo é capaz de prover benefícios a prole durante desenvolvimento e crescimento (MUNIZ *et al.*, 2014). Num estudo com ratas wistar submetidas a atividade física voluntária (AFV) antes e durante a gestação atenuou os efeitos da desnutrição proteica materna nos indicadores de neurodesenvolvimento e nos padrões de atividade locomotora da

prole (FRAGOSO *et al.*, 2017). NOGUEIRA *et al.* (2019) verificou que a AFV amenizou a hiperatividade simpática induzida por desnutrição proteica materna.

Esses achados evidenciam que a atividade física promove alterações epigenéticas capazes de gerar benefício fazendo da AF um método acessível de prevenção de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT's) (CAPODAGLIO, 2018). Esta revisão visa fornecer informações sobre como o fenótipo materno ativo pode atenuar as alterações cardiorrespiratórias causadas por uma dieta com baixo teor de proteínas durante a gestação e lactação, bem como na expressão de genes relacionados a essas alterações.

Alimentação nos períodos pré-gestacional, gestacional e de lactação

A alimentação é considerada um ato voluntário e consciente, necessário para a obtenção de nutrientes, influenciando a execução das funções metabólicas do organismo (RODRIGUES, 2007). Entretanto, alimentar-se apenas não garante a obtenção de nutrientes, por este motivo, é primordial manter uma alimentação saudável baseada em frutas, legumes, verduras, cereais integrais e boas fontes proteicas com simultânea redução no consumo de alimentos processados e ultraprocessados (PINHEIRO A, RECINE E, 2006; ROCHA, 2014). Assim é possível manter a homeostase corporal em todas as fases da vida, além de ser fator protetivo contra doenças crônicas não transmissíveis (MAHAN; RAYMOND, 2017).

O período pré-gestacional é considerado o que antecede a concepção, a alimentação durante este período contribui para instalação e desenvolvimento adequado de uma gestação futura, pois a oferta adequada de macronutrientes (proteína, carboidrato e lipídeo) e micronutrientes (vitaminas e minerais) garantem boa reserva materna que é utilizada para fecundação (MAHAN; RAYMOND, 2017). Nesse momento é recomendada a ingestão suplementar de ácido fólico e outros nutrientes que auxiliam na fertilidade e bom desenvolvimento fetal como ferro (GASKINS; CHAVARRO, 2018).

Da mesma maneira na gestação a alimentação materna será determinante para saúde fetal, visto que o feto recebe todos os nutrientes através circulação útero placentária (VITOLLO, 2014). Essa exerce influência no sucesso da gestação, por meio da ingestão de alimentos variados, saudáveis, seguros e suplementação de micronutrientes ocorre o ganho de peso adequado, junto à isso, a prática regular de

atividade física, exclusão da ingestão de álcool, fumo e baixa exposição a substâncias nocivas vão permitir o bom desenvolvimento fetal (KAISER; CAMPBELL, 2014). Além disso, esses fatores vão diminuir as chances do surgimento de doenças tardias no feto, com base em teorias relacionadas à origem do desenvolvimento da saúde e da doença (DoHAD) (BARKER, 1995).

Durante o aleitamento materno o bebê continua recebendo nutrientes da mãe através do leite, além dos carboidratos, proteínas e lipídeos, o bebê recebe oligossacarídeos (prébióticos), componentes do sistema imunológico e hormônios (GARWOLIŃSKA *et al.*, 2018). Embora considerado alimento perfeito, o leite materno pode ter deficiências nutricionais, pois ele é determinado pela alimentação materna pré-natal seguindo até pós-natal, e esta, é comum em países subdesenvolvidos que possuem baixas condições econômicas e desigualdade social que dificultam o acesso a alimentação de qualidade, causando deficiência de nutrientes e desnutrição que diminuem a qualidade do leite materno (ERICK, 2018).

Desnutrição proteica materna durante os períodos críticos do desenvolvimento

A desnutrição foi e é um grave problema de saúde pública ao redor do mundo, ainda realidade para muitos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento como a Índia (NARAYAN; JOHN; RAMADAS, 2019). Conceitualmente, a desnutrição é a deficiência, excesso ou desequilíbrio na ingestão de nutrientes e energia nos indivíduos, que está presente em diversas faixas etárias, e a desnutrição infantil é mais prevalente em todo mundo (UNICEF; WHO; WORLD BANK, 2020). Os dados globais indicam que, em 2017, 50,5 milhões de crianças menores de 5 anos tiveram sua vida ameaçada devido à essa condição, destas 0,7 milhões na América Latina e Caribe (UNICEF, 2018). Já as Estimativas Conjuntas de Desnutrição Infantil do UNICEF / OMS / Grupo Banco Mundial edição de 2020, demonstrou que 47 milhões de crianças menores de 5 anos exibiam desnutrição, das quais 14,3 milhões foram gravemente debilitadas (UNICEF; WHO; WORLD BANK, 2020).

Além do desenvolvimento socioeconômico dos países, outros fatores são determinantes para deficiência nutricional, tais quais a alimentação materna, o nível de escolaridade, as condições sociais e o estado nutricional materno (BLACK *et al.*, 2008; NARAYAN; JOHN; RAMADAS, 2019)(BLACK *et al.*, 2008). Este último, depende exclusivamente do estilo de vida materno e de sua alimentação, que deve

ser equilibrada e rica em nutrientes essenciais ao desenvolvimento fetal como o ácido fólico, vitamina A, ferro, vitamina B12, vitamina D, cálcio, zinco, selênio e demais nutrientes (NNAM, 2015).

Um estudo com camundongos que foram colocados em restrição calórica durante a gestação verificaram que esta pode afetar o metabolismo, sistema imune e a composição da microbiota intestinal, mostrando que essas mudanças podem causar danos pós-natais para mãe e feto (CONNOR *et al.*, 2018). Além disso, foi observado em outro estudo com restrição proteica (utilizando 6% de proteína) promoveu alterações comportamentais durante a gestação, bem como um menor ganho de peso nas ratas (BATISTA *et al.*, 2017).

RINALDI *et al.* (2018) observou na prole do sexo masculino desenvolvimento inadequado das gônadas, próstata e testículos, essa falha pode aumentar o risco de câncer do aparelho genital masculino ou outras doenças mais tarde (RINALDI *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2020). A nível celular/molecular envolvendo o metabolismo da glicose, WANG *et al.* (2020), num estudo que submeteu ratas Sprague-Dawley a dieta hipoproteica durante a gestação e lactação, constatou menor tamanho das ilhotas de langerhans (conjunto de células responsáveis pela produção e secreção dos hormônios insulina e glucagon) quando comparado com a prole que recebeu dieta padrão, diminuição da tolerância à glicose (12 semanas) e aumento na expressão de mRNA e proteína de receptores e transportadores responsivos a nutrientes T1R3, SGLT1 e GLUT2 no intestino (3 semanas) (WANG *et al.*, 2020).

Estudos do nosso grupo de pesquisa exibem as diversas alterações cardiorrespiratórias na prole de ratas com desnutrição proteica (8% de proteína) durante a gestação e lactação como o aumento da frequência respiratória basal e o aumento da pressão arterial sistêmica (BRITO-ALVES *et al.* 2014; NOGUEIRA, 2019). Também foi observado uma modificação do ritmo respiratório, aumento na ventilação e da frequência respiratória da prole em até 34% (DE BRITO ALVES *et al.*, 2014). Ademais, esse tipo de desnutrição pode aumentar o tônus simpático cardiovascular (BARROS *et al.*, 2015). Quanto aos achados moleculares e bioquímicos, viram um aumento na expressão do fator induzível por hipóxia 1- α (HIF-1 α) nos corpos carotídeos (CB, sigla em inglês “body carotid”) da prole de ratas, bem como níveis mais baixos de proteína sérica, albumina, colesterol e triglicerídeos e nível alto de glicose em jejum (NOGUEIRA *et al.*, 2019).

Alterações epigenéticas: expressão de genes modificados pela desnutrição proteica

Como já comentado nesta revisão, a plasticidade fenotípica compreende as alterações a nível de fenótipo, a epigenética que estimula ou inibe a expressão de genes dos sistemas orgânicos corporais por meio da metilação de DNA, modificações pós-tradução de histonas ou expressão de mRNA's através de insultos ambientais (WEST-EBERHARD, 2005). Os insultos nutricionais, inseridos no grupo de insultos ambientais, são aqueles que utilizam a restrição ou superalimentação de nutrientes, afim de obter resultados sobre determinado fator metabólico, molecular ou celular que tenha relação com doenças como câncer, hipertensão, intolerância à glicose entre outras (PETERS; NAWROT; BACCARELLI, 2021).

Neste tópico reuniremos alguns achados cardiorrespiratórios envolvidos com um dos insultos nutricionais mais utilizados em estudos experimentais, a desnutrição proteica materna durante gestação e lactação, e como este insulto pode afetar a expressão de genes causadores de disfunções cardíacas e respiratórias.

Nosso grupo de pesquisa recentemente conseguiu mostrar que a prole de ratas submetidas à dieta LP durante gestação e lactação desenvolviam alterações cardiorrespiratórias caracterizado principalmente por hiperventilação, associado a isto, foi observado o aumento do fator induzível por hipóxia 1α (HIF- 1α) no quimiorreceptor corpo carotídeo através da análise de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) (DE BRITO ALVES *et al.*, 2015; NOGUEIRA *et al.*, 2019). O aumento na expressão de HIF- 1α pode ativar a enzima NAPH oxidase, esta por sua vez quando ativada libera espécies reativas de oxigênio (eROS) causando mudança no status redox da célula do CB gerando despolarização e resposta sensorial do CB exacerbada refletindo na hiperventilação (KUMAR; PRABHAKAR, 2011).

GUARNER; TORDET; BOURBON (1992) traz em seu estudo que a dieta LP durante gestação e lactação é capaz de alterar de forma negativa a produção de surfactante fosfolipídico no período perinatal, esse resultado pode causar problemas respiratórios na prole. Um estudo utilizando desnutrição proteica materna durante a gestação revelou que a dieta LP pode causar desenvolvimento pulmonar fetal anormal com diminuição da alveolarização, devido a interrupção na via de sinalização do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e seus receptores nos pulmões, observado por estarem diminuídos, e em parte devido à superexpressão de miR-126-3p que

também afeta a via do VEGF negativamente, programando um fenótipo aumentado de doenças pulmonares ao longo da vida pós-natal (LIU *et al.*, 2014).

Esses e outros achados evidenciam que a desnutrição proteica materna facilita o desenvolvimento de doenças mais tarde na vida, pois interferem na morfologia, produção de proteínas, sinalização de moléculas e outros processos (GUARNER; TORDET; BOURBON, 1992; LIU; LIU *et al.*, 2014; NOGUEIRA *et al.*, 2019).

Benefícios do estilo de vida materno ativo

Utilizada como prevenção e tratamento para diversas condições patológicas, a atividade física (AF) tem sido cada vez mais discutida, principalmente dentro das repercussões maternas e fetais (NETTO *et al.*, 2020). A Atividade física é definida como qualquer movimento corporal decorrente de contração muscular, com dispêndio energético acima do repouso permitindo o aumento da força muscular, flexibilidade corporal e maior resistência, trazendo modificações positivas na composição corporal e performance desportiva (CASPERSEN; POWELL; CHRISTENSON, 1985).

A AF é benéfica para saúde em diversos sistemas corporais, quanto ao sistema músculo esquelético tem potencial de aumentar a massa e função do músculo, promove angiogênese, diferenciação do tipo de fibras musculares, preveni a osteoporose porque melhora a densidade mineral óssea e alivia dores articulares (GUO *et al.*, 2020). Outro sistema beneficiado pela atividade física é no sistema nervoso central influenciando na plasticidade neural pós-natal, retardo da demência, melhora dos sintomas depressivos, benefícios nas doenças neurodegenerativas como Parkinson e Alzheimer (ALWARDAT *et al.*, 2019; CHOI *et al.*, 2018; DE LA ROSA *et al.*, 2020; ERICKSON *et al.*, 2019).

Um dos principais sistemas corporais beneficiados pela AF é o cardiovascular, 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). A AF moderada também se mostrou favorável ao infarto agudo do miocárdio (IAM), um estudo com ratas que foram submetidas a AF em esteira e posteriormente a um IAM, possibilitou verificar que a AF moderada precoce reduziu o

nível do infarto e apoptose dos cardiomiócitos, melhorou função cardíaca pós IAM, melhorou a angiogênese, fibrose e remodelação ventricular, inibiu a resposta inflamatória no miocárdio infartado (LIAO *et al.*, 2019).

GONÇALVES *et al.* (2012) mostrou que a AF aeróbica protege os pulmões de efeitos inflamatórios da lesão aguda pulmonar induzida por lipopolissacarídeo devido expressão de citocinas anti-inflamatórias e antioxidantes. Verifica-se um efeito protetor da AF no sistema respiratório, com atenuadora de doenças como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) gerando mais qualidade de vida (GUO *et al.*, 2020). Essa função protetora também foi encontrada no estudo onde ratos foram expostos a partículas $<2,5 \mu\text{m}$ e submetidas a AF intervalada, houve uma melhora da função pulmonar impedindo progressão da lesão pulmonar causada pelas partículas por meio da diminuição da inflamação e estresse oxidativo (QIN *et al.*, 2020).

A recomendação geral de AF para todos os adultos saudáveis entre 18 e 65 anos é de 150 minutos por semana para obtenção dos efeitos positivos dessa (HASKELL *et al.*, 2007). Essa se torna ainda mais importante quando se trata de gestantes e mulheres que estão se preparando para gestação, pois foi verificado que os benefícios metabólicos da AF materna e paterna pode se propagar para a prole (KUSUYAMA *et al.*, 2020). Diversos estudos e diretrizes recomendam a prática de atividade física antes, durante e pós-gestação visando benefícios obstétricos e de saúde, tanto maternos quanto fetais (BIRSNER; GYAMFI-BANNERMAN, 2020; GREGG; FERGUSON, 2017; MCGEE; HARGREAVES, 2019; MOTTOLA *et al.*, 2018).

O benefício da AF transgeracional foi demonstrado num estudo com ratas prenhas submetidas à dieta LP que praticaram atividade física voluntariamente em cicloergômetro antes e durante a gestação, a AF ocasionou uma prevenção de alterações respiratórias e preveniu o aumento da atividade nervosa simpática na prole, fatores que predis põem ao desenvolvimento de hipertensão (NOGUEIRA *et al.*, 2019). Também foi visto melhora nos níveis bioquímicos de proteínas totais, glicose, albumina, triglicerídeos e colesterol em ratas que foram submetidas à desnutrição proteica perinatal (NOGUEIRA *et al.*, 2019). Outro estudo com mesmo delineamento verificou que os filhotes de ratas não treinadas exibiu aumento da glicose, colesterol e circunferência abdominal, intolerância à glicose e diminuição da leptina plasmática e que a prole de ratas treinadas expôs atenuação desses parâmetros (FIDALGO *et al.*, 2013).

MCGEE; HARGREAVES (2020) em seu estudo de revisão conseguiu identificar algumas moléculas de sinalização, transcricionais e epigenéticas pelas quais a AF pode beneficiar o metabolismo da glicose e lipídico. NOGUEIRA *et al.* (2018)(NOGUEIRA *et al.*, 2019) identificou na prole de ratas desnutridas por dieta LP disfunção cardiorrespiratória que executando a remoção do quimiorreceptor periférico corpo carotídeo (CB) era normalizada. Mais tarde, foi visto em outro estudo de mesmo delineamento que havia um aumento expressivo na quantidade de HIF-1 α no CB e que a no grupo submetido a AF essa expressão foi diminuída, afirmando o benefício epigenético da AF sobre parâmetros cardiorrespiratórios (NOGUEIRA *et al.*, 2019).

O HIF-1 α , o VEGF, a interleucina-6 (IL-6), o óxido nítrico (NO) e as células-tronco endoteliais (ou angiogênicas) circulantes são alguns mecanismos supostos para explicar o efeito da AF sobre o sistema cardiovascular (FIUZA-LUCES *et al.*, 2013). Acredita-se que maiores níveis desses fatores pro-angiogênicos sejam responsáveis por aumentar a função das células-tronco endoteliais (FIUZA-LUCES *et al.*, 2018). O estudo de (FRODERMANN *et al.*, 2019) coincide com os resultados positivos da AF, sabe-se que a inflamação das paredes arteriais é causada por leucócitos induzidos por processos inflamatórios como estressores ambientais a partir da produção de células progenitoras (HSPC), a AF altera as células HSPCs por meio da modulação de seu nicho, reduzindo a produção de células inflamatórias e inflamação cardiovascular.

Conclusão

Em virtude dos fatos mencionados, é possível observar que a atividade física materna antes, durante e após a gestação pode conferir benefícios para as ratas e para a prole, sejam eles metabólicos, de desenvolvimento ou de bons resultados gestacionais. Esses benefícios são duradouros, podem programar um fenótipo mais saudável, configurando a atividade física materna um método não farmacológico fácil e de curto prazo para a prevenção de doenças crônicas não transmissíveis nas gerações futuras. Esta revisão traz um panorama sobre os benefícios da atividade física materna como atenuantes de efeitos ambientais tais como à desnutrição proteica, demonstrando sua atenuação nestas condições.

REFERÊNCIAS

- ALWARDAT, M. *et al.* Association between physical activity and dementia's risk factors in patients with Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 126, n. 3, p. 319–325, 2019.
- BARKER, D. J. The fetal and infant origins of adult disease. **BMJ: British Medical Journal**, v. 301, n. 6761, p. 1111, 1990.
- BARKER, D. J. P. Fetal origins of coronary heart disease. **Bmj**, v. 311, n. 6998, p. 171–174, 1995.
- BARROS, M. A. V *et al.* Maternal low-protein diet induces changes in the cardiovascular autonomic modulation in male rat offspring. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 25, n. 1, p. 123–130, 2015.
- BATISTA, T. H. *et al.* Protein malnutrition during pregnancy alters maternal behavior and anxiety-like behavior in offspring. **Nutritional Neuroscience**, v. 20, n. 8, p. 437–442, 2017.
- BIRSNER, M. L.; GYAMFI-BANNERMAN, C. Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period ACOG Committee Opinion Summary, Number 804. **OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**, v. 135, n. 4, p. E178–E188, 2020.
- BLACK, R. E. *et al.* Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. **The lancet**, v. 371, n. 9608, p. 243–260, 2008.
- CAPODAGLIO, E. M. Physical activity, tool for the prevention and management of chronic diseases. **Giornale italiano di medicina del lavoro ed ergonomia**, v. 40, n. 2, p. 106–119, 2018.
- CASPERSEN, C. J.; POWELL, K. E.; CHRISTENSON, G. M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public health reports**, v. 100, n. 2, p. 126, 1985.
- CHOI, S. H. *et al.* Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model. **Science**, v. 361, n. 6406, 2018.
- CONNOR, K. L. *et al.* Maternal metabolic, immune, and microbial systems in late pregnancy vary with malnutrition in mice. **Biology of reproduction**, v. 98, n. 4, p. 579–592, 2018.
- DE BRITO ALVES, J. L. *et al.* Short-and long-term effects of a maternal low-protein diet on ventilation, O₂/CO₂ chemoreception and arterial blood pressure in male rat offspring. **British Journal of Nutrition**, v. 111, n. 4, p. 606–615, 2014.
- DE BRITO ALVES, J. L. *et al.* Maternal protein restriction increases respiratory and sympathetic activities and sensitizes peripheral chemoreflex in male rat offspring. **The Journal of nutrition**, v. 145, n. 5, p. 907–914, 2015.
- DE LA ROSA, A. *et al.* Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. **Journal of sport and health science**, v. 9, n. 5, p. 394–404, 2020.

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

ERICK, M. Breast milk is conditionally perfect. **Medical hypotheses**, v. 111, p. 82–89, 2018.

ERICKSON, K. I. *et al.* Physical activity, cognition, and brain outcomes: a review of the 2018 physical activity guidelines. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 51, n. 6, p. 1242, 2019.

ERZURUMLU, R. S.; KILLACKEY, H. P. Critical and sensitive periods in neurobiology. **Current topics in developmental biology**, v. 17, p. 207–240, 1982.

FIDALGO, M. *et al.* Programmed changes in the adult rat offspring caused by maternal protein restriction during gestation and lactation are attenuated by maternal moderate–low physical training. **British journal of nutrition**, v. 109, n. 3, p. 449–456, 2013.

FIUZA-LUCES, C. *et al.* Exercise is the real polypill. **Physiology**, 2013.

FIUZA-LUCES, C. *et al.* Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. **Nature Reviews Cardiology**, v. 15, n. 12, p. 731–743, 2018.

FRAGOSO, J. *et al.* Maternal voluntary physical activity attenuates delayed neurodevelopment in malnourished rats. **Experimental physiology**, v. 102, n. 11, p. 1486–1499, 2017.

FRODERMANN, V. *et al.* Exercise reduces inflammatory cell production and cardiovascular inflammation via instruction of hematopoietic progenitor cells. **Nature medicine**, v. 25, n. 11, p. 1761–1771, 2019.

GARWOLIŃSKA, D. *et al.* Chemistry of human breast milk—A comprehensive review of the composition and role of milk metabolites in child development. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 66, n. 45, p. 11881–11896, 2018.

GASKINS, A. J.; CHAVARRO, J. E. Diet and fertility: a review. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 218, n. 4, p. 379–389, 2018.

GONÇALVES, C. T. R. *et al.* Protective effects of aerobic exercise on acute lung injury induced by LPS in mice. **Critical Care**, v. 16, n. 5, p. 1–11, 2012.

GOYAL, R. *et al.* Brain renin-angiotensin system: fetal epigenetic programming by maternal protein restriction during pregnancy. **Reproductive Sciences**, v. 17, n. 3, p. 227–238, 2010.

GREGG, V. H.; FERGUSON, J. E. Exercise in pregnancy. **Clinics in Sports Medicine**, v. 36, n. 4, p. 741–752, 2017.

GUARNER, V.; TORDET, C.; BOURBON, J. R. Effects of maternal protein-calorie malnutrition on the phospholipid composition of surfactant isolated from fetal and neonatal rat lungs. Compensation by inositol and lipid supplementation. **Pediatric research**, v. 31, n. 6, p. 629–635, 1992.

GUO, S. *et al.* Impacts of exercise interventions on different diseases and organ functions in mice. **Journal of sport and health science**, v. 9, n. 1, p. 53–73, 2020.

HASKELL, W. L. *et al.* Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Circulation**, v. 116, n. 9, p. 1081, 2007.

KAISER, L. L.; CAMPBELL, C. G. Practice paper of the Academy of Nutrition and Dietetics abstract: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 114, n. 9, p. 1447, 2014.

KARCZ, K. [Dieta vegetariana na gravidez e lactação - segurança e regras para equilibrar o plano alimentar no aspecto do desenvolvimento fetal e infantil ideal]. p. 1–2, 2020.

KUMAR, P.; PRABHAKAR, N. R. Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body. **Comprehensive Physiology**, v. 2, n. 1, p. 141–219, 2011.

KUSUYAMA, J. *et al.* Effects of maternal and paternal exercise on offspring metabolism. **Nature metabolism**, v. 2, n. 9, p. 858–872, 2020.

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.

LIU, H.-G.; WU, H.-M.; XU, Y.-J. Changes of blood pressure and expression of NADPH oxidase in carotid body in rats exposed to intermittent hypoxia. **Zhonghua jie he he hu xi za zhi= Zhonghua jiehe he huxi zazhi= Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases**, v. 34, n. 1, p. 26–29, 2011.

LIU, X. *et al.* Maternal protein restriction alters VEGF signaling and decreases pulmonary alveolar in fetal rats. **International journal of clinical and experimental pathology**, v. 7, n. 6, p. 3101, 2014.

MAHAN, L. K.; RAYMOND, J. L. **Krause**. [s.l.] Elsevier Health Sciences Spain-T, 2017.

MC GEE, S. L.; HARGREAVES, M. Epigenetics and exercise. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 30, n. 9, p. 636–645, 2019.

MC GEE, S. L.; HARGREAVES, M. Exercise adaptations: molecular mechanisms and potential targets for therapeutic benefit. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 16, n. 9, p. 495–505, 2020.

MOTTOLA, M. F. *et al.* No. 367-2019 Canadian guideline for physical activity throughout pregnancy. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 40, n. 11, p. 1528–1537, 2018.

MUNIZ, G. S. *et al.* Active maternal phenotype is established before breeding and leads offspring to align growth trajectory outcomes and reflex ontogeny. **Physiology & behavior**, v. 129, p. 1–10, 2014.

NARAYAN, J.; JOHN, D.; RAMADAS, N. Malnutrition in India: status and government initiatives. **Journal of Public Health Policy**, v. 40, n. 1, p. 126–141, 2019.

NETTO, A. O. *et al.* Impact of different exercise intensities on pregnant rats and on their offspring. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 92, 2020.

NNAM, N. M. Improving maternal nutrition for better pregnancy outcomes. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 74, n. 4, p. 454–459, 2015.

NOGUEIRA, V. *et al.* Carotid body removal normalizes arterial blood pressure and respiratory frequency in offspring of protein-restricted mothers. **Hypertension research**, v. 41, n. 12, p. 1000–1012, 2018.

NOGUEIRA, V. O. *et al.* Maternal physical activity prevents the overexpression of hypoxia-inducible factor 1- α and cardiorespiratory dysfunction in protein malnourished rats. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–12, 2019.

PAPATHAKIS, P. C.; SINGH, L. N.; MANARY, M. J. How maternal malnutrition affects linear growth and development in the offspring. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 435, p. 40–47, 2016.

PETERS, A.; NAWROT, T. S.; BACCARELLI, A. A. Hallmarks of environmental insults. **Cell**, 2021.

PINHEIRO A, RECINE E, C. M. O que é uma alimentação saudável? Considerações sobre o conceito, princípios e características: uma abordagem ampliada. **Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à saúde, Departamento de Atenção Básica e Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição**, p. 4–5, 2006.

QIN, F. *et al.* Effect of aerobic exercise and different levels of fine particulate matter (PM_{2.5}) on pulmonary response in Wistar rats. **Life sciences**, v. 254, p. 117355, 2020.

RIBEIRO, J. M.; FLORENCIO, L. P. Bloqueio farmacológico do sistema renina-angiotensina-aldosterona: inibição da enzima de conversão e antagonismo do receptor AT1. **Rev Bras Hipertens**, v. 7, n. 3, p. 293–302, 2000.

RINALDI, J. C. *et al.* Maternal protein malnutrition: effects on prostate development and adult disease. **Journal of developmental origins of health and disease**, p. 361–372, 2018.

ROCHA, M. Guia Alimentar para a População Brasileira. 2014.

RODRIGUES, M. DE L. C. **Alimentação e nutrição no Brasil I (Ministério da Educação)**. [s.l: s.n.].

SAMANTA, S. *et al.* Epigenetic dysfunctional diseases and therapy for infection and inflammation. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1863, n. 2, p. 518–528, 2017.

SANTOS, S. A. A. *et al.* Identification of potential molecular pathways involved in prostate carcinogenesis in offspring exposed to maternal malnutrition. **Aging**, v. 12, 2020.

UNICEF. Levels and Trends in Child Malnutrition, UNICEF / WHO / World Bank Group Joint Child Malnutrition Estimates. **Midwifery**, v. 12, n. 3, p. 154–155, 2018.

UNICEF; WHO; WORLD BANK. Levels and trends in child malnutrition: Key findings of the 2020 Edition of the Joint Child Malnutrition Estimates. **Geneva: WHO**, v. 24, n. 2, p. 1–16, 2020.

VICTORA, C. G. *et al.* Worldwide timing of growth faltering: revisiting implications for interventions. **Pediatrics**, v. 125, n. 3, p. e473–e480, 2010.

VITOLO, M. R. **Nutrição—da gestação ao envelhecimento**. [s.l.] Editora Rubio, 2014.

WANG, N. *et al.* Maternal low protein exposure alters glucose tolerance and intestinal nutrient-responsive receptors and transporters expression of rat offspring. **Life Sciences**, v. 243, p. 117216, 2020.

WEST-EBERHARD, M. J. Developmental plasticity and the origin of species differences. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. suppl 1, p. 6543–6549, 2005.

ZHENG, J. *et al.* Long-Term Effects of Maternal Low-Protein Diet and Post-weaning High-Fat Feeding on Glucose Metabolism and Hypothalamic POMC Promoter Methylation in Offspring Mice. **Frontiers in Nutrition**, v. 8, 2021.

ZHU, Z.; CAO, F.; LI, X. Epigenetic programming and fetal metabolic programming. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, p. 764, 2019.