



A barreira placentária e sua função de transferência nutricional

Placental barrier and their nutritional transfer function

M.P. Brolio¹, C.E. Ambrósio^{2,3}, A.R. Francioli¹, A.C. Morini¹, R.R. Guerra¹, M.A. Miglino¹

¹Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo (FMVZ-USP), São Paulo, SP, Brasil.

²Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo (FZEA-USP), Pirassununga, SP, Brasil.

³Correspondência: ceambrosio@usp.br

Resumo

A placenta é um órgão efêmero materno-fetal, que permite a transferência restrita de metabólitos e drogas por meio de áreas de transferência especializadas. Ela medeia a implantação do embrião, estabelece a interface para nutrição e trocas gasosas entre circulação materna e fetal e inicia o reconhecimento materno da gestação, alterando o envolvimento imune local e as funções cardiovasculares e metabólicas maternas por meio de produção de hormônios parácrinos e endócrinos. A estrutura anatômica da placenta é variada entre as espécies em níveis macro e microscópicos, e essas diferenças se refletem nos mecanismos de troca de substâncias. O feto recebe os nutrientes necessários para seu crescimento por meio do sangue materno através da placenta – principalmente glicose, aminoácidos, ácidos graxos, vitaminas e minerais. A transferência de uma substância através da barreira materno-fetal depende da espessura e extensão da barreira, bem como do gradiente de concentração da substância, ou da presença de mecanismos de transmissão ativa. A variação na placentação em espécies mamíferas é um ponto importante a ser considerado quando modelos animais são usados para estudos da função placentária de transferência de nutrientes maternos para o feto. Esta revisão contempla investigações da membrana celular placentária e mecanismos subjacentes ao transporte placentário de uma gama de nutrientes relevantes para a manutenção e qualidade do concepto produzido durante a gestação.

Palavras-chave: placenta, barreira materno-fetal, nutrição, transporte.

Abstract

The placenta is an ephemeral organ, which allowing the restricted transfer of metabolites and drugs by means of specialized areas of transfer, and regulates the embryo development, provides the interface for nutrition and gas exchange between maternal and fetal circulation, and starts the maternal recognition of pregnancy, altering the local immune involvement and maternal metabolic and cardiovascular functions through the production of paracrine and endocrine hormones. The anatomical structure of the placenta varies widely at the macroscopic and microscopic levels, and these differences are reflected in exchange mechanisms. The fetus obtains the nutrients required to support its in growth from the maternal blood via the placenta - mainly glucose, amino acids, fatty acids, vitamins and minerals. Transfer of a substance across the maternal-fetal barrier depends on the thickness and extent of the barrier as well as the concentration gradient of the substance, or the presence of active transfer mechanisms. Placentation variance in mammals is an important point to be considering when animal models were used as placental functions experiments related to maternal nutrients transfers to fetus. This review summarizes investigations of the cell membrane and the mechanisms underlying the placental transport of a variety of important nutrients to maintain the pregnancy and quality of conceptus produced during the pregnancy.

Keywords: placenta, maternal-fetal barrier, nutrition, transport.

Introdução

Uma das funções da placenta dos mamíferos é a de assegurar uma ótima nutrição em todas as fases do desenvolvimento fetal (Gudmundsson et al., 2009; Riquelme, 2009). Isto envolve a transmissão de nutrientes, gases e água para o feto, excreção de resíduos de produtos de metabolismo fetal no sangue materno, bem como a adaptação do metabolismo materno em diferentes fases da gestação por meio de hormônios (Cetin e Alvino, 2009).

Durante toda a gestação, vertebrados vivíparos desenvolvem um complexo sistema de membranas nutricionais que englobam o feto e formam a placenta (Leiser e Kaufmann, 1994). Até que a placenta se desenvolva, o embrião troca estas substâncias por difusão através de líquidos uterinos. Conforme o feto aumenta de tamanho, o órgão de troca especializado, conhecido como placenta, torna-se essencial, uma vez que ela coloca o sangue fetal e o materno em estreita aposição numa grande extensão de superfícies formada por uma rede de



capilares (Cunningham, 1999).

A placenta é formada pela aposição das membranas fetais justapostas ou em fusão com a mucosa uterina para proporcionar a troca materno-fetal. Há uma grande variabilidade classificatória da placenta envolvendo as membranas fetais que se desenvolvem entre as espécies mamíferas. Esta variabilidade compreende: 1) tipo e número de membranas envolvidas e seu contato com o útero; 2) forma exterior do órgão; 3) modelo geométrico de interdigitação das superfícies materna e fetal; 4) tipo e número de camadas de tecidos separando sangue materno e fetal e 5) arranjo geométrico dos capilares de trocas maternos e fetais, determinando seu fluxo nutricional.

Quatro diferentes estruturas membranosas estão envolvidas no desenvolvimento placentário dos mamíferos eutérios, podendo haver ausência de algumas delas ou ainda junções entre uma ou mais membranas durante a gestação, ou desde o início dela; são elas: o cório, o âmnio, o saco vitelino e o saco alantoico. O cório é uma camada epitelial derivada do exterior da parede blastocística ou trofocotilodermis. Na maioria das espécies, o epitélio coriônico ou trofoblasto é a camada mais externa da unidade fetoplacentária e representa a barreira de troca decisiva entre os organismos materno e fetal (Riquelme, 2009). O âmnio, outra camada epitelial, é derivado do ectoderma embrionário formado por meio de divisão celular (roedores e primatas), ou por dobramento (outros mamíferos). Ele não desenvolve vasos; assim, o âmnio pode atuar como uma membrana adicional, mas não como a única barreira materno-fetal. O saco vitelino se desenvolve a partir do endoderma e origina o chamado intestino primitivo embrionário. Ele consiste numa camada do epitélio endodérmico acompanhado por mesênquima fetal vascularizado (vasos vitelinos). Em alguns mamíferos (artiodátilos e primatas superiores), o saco vitelino é uma estrutura rudimentar, a qual geralmente não participa da troca materno-fetal. Em outras espécies, ele se funde localmente com o cório, conectando partes de sua rede capilar com o feto via vasos vitelinos formando a placenta coriovitelina dos perissodátilos e carnívoros; neste caso, os vasos vitelinos são mais importantes para troca que o epitélio vitelino. Em alguns mamíferos como os roedores, o saco vitelino substitui o cório localmente e, portanto, forma a membrana embrionária mais externa (placenta vitelina). O alantoide é a bexiga urinária extraembrionária. Ela se desenvolve por meio do intestino posterior embrionário como um saco extraembrionário. Seu mesênquima circundante é ricamente vascularizado (vasos alantoicos). O epitélio alantoico pode circundar uma enorme vesícula ou pode obliterar e finalmente regressar; no entanto, ele está pouco envolvido no processo de troca transplacentária (Leiser e Kaufmann, 1994).

A fase de transição entre vida embrionária e fetal parece ser uma fase de maior demanda para o embrião, exigindo maior atividade de suas membranas para estabelecer relações com o organismo materno. Estudos com bovinos descrevem que, neste período, macroscopicamente se observa a presença de vascularização do alantoide e o aparecimento de vasos na superfície do cório, primariamente, bem como sua tentativa de fundir-se ao alantoide e o aparecimento efetivo dos cotilédones. Isto coincide com o aumento no estabelecimento macroscópico do alantoide; e também com suas características estruturais funcionalmente ativas (Assis Neto et al., 2009).

O transporte placentário de nutrientes para o feto é tão importante que há vários estudos sobre uma associação entre o peso ao nascimento e a susceptibilidade adulta para doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão e outras doenças de grande valor na vida adulta (Rosso, 1981; Godfrey e Barker, 2000; Haggarty et al., 2002).

Esta revisão abrange investigações da membrana celular placentária e os mecanismos subjacentes ao transporte placentário de uma variedade de nutrientes importantes.

Estrutura placentária e relações histofisiológicas

Diferenças estruturais nos vários tipos de placentas não refletem necessariamente sua função. A taxa de difusão simples está inversamente relacionada com a espessura da membrana, mas a permeabilidade das células vivas tem relação limitada com sua espessura. Capilares fetais e maternos da placenta, muitas vezes, ultrapassam o tecido conjuntivo e denteiam as coberturas epiteliais. Assim, ambos os sangues podem atingir íntima relação espacial, apesar do número variado de camadas intervenientes. Vilos e microvilos constituem áreas de maior contato, fornecendo uma extensa superfície para intercâmbio.

A estrutura mais importante no transporte celular é a membrana plasmática; trata-se de uma bicamada de moléculas fosfolipídicas ordenadamente dispostas. Ela é impermeável a determinados elementos, mas promove a difusão para outros. Contudo, membranas de células vivas também contêm proteínas com qualidades altamente específicas. Moléculas ou agregados de proteínas enzimáticas ou peptídeos, denominadas transportadoras, regulam a permeabilidade para diferentes substâncias. Assim, a taxa de transferência pode ser influenciada de modo que a difusão é impedida ou acelerada. A passagem de determinados elementos também pode se tornar unidirecional. Uma membrana pode, assim, ser permeável, em direções opostas, para diferentes elementos. Alguns dos intercâmbios estão direcionados contra o gradiente de concentração, o que implica transporte ativo consumindo energia. O substancial aumento nas dimensões da membrana plasmática das células com microvilos fornece acomodação para as enzimas limitadas por membrana.

A pinocitose é outra forma de transporte ativo e é uma característica comum da membrana placentária.



É evidente que o número de membranas a ser atravessado é importante para a função da membrana placentária como uma barreira seletiva e via de transporte. Como parte da barreira placentária, as membranas plasmáticas estão presentes apenas no epitélio e no endotélio, enquanto o tecido conjuntivo materno, quando presente, e o mesênquima placentário fetal não oferecem quaisquer desses obstáculos. A fim de atravessar uma célula (ou sincício), uma substância necessita atravessar a membrana plasmática duas vezes.

Mecanismos pelos quais nutrientes entram e atravessam a placenta podem ser classificados como difusão passiva, difusão facilitada e transporte ativo. Muitos nutrientes com receptores de membrana específicos nas superfícies dos vilos, os quais facilitam sua absorção, são encontrados. Em adição a isto, fluxo sanguíneo utero-placentário adequado é um importante determinante na disponibilidade de nutrientes para o feto. Finalmente, alguns nutrientes podem ganhar acesso ao feto por meio do contato do trofoblasto fetal com a decidua do útero, exceto o sítio placentário (Munro et al., 1983).

Assim, na placenta epiteliocorial, há oito membranas plasmáticas, a saber, duas no endotélio materno, duas no epitélio uterino, duas no citotrofoblasto e duas no endotélio fetal. A barreira placentária endoteliocorial dos carnívoros domésticos inclui seis membranas plasmáticas; duas localizadas no endotélio materno, duas no trofoblasto sincicial e duas no endotélio fetal. Na placenta hemocorial, o trofoblasto, celular e/ou sincicial, forma uma, duas ou três camadas completas. Portanto, o número de membranas plasmáticas varia de quatro na placenta hemomonocorial (uma camada de endotélio) a oito na placenta hemotricorial (três camadas trofoblásticas e uma camada endotelial). Entretanto, algumas pequenas moléculas também podem encontrar vias de transporte intercelular (Björkman, 1982). Assim, o número de membranas plasmáticas na barreira placentária dá uma indicação da permeabilidade, mas a qualidade das membranas não pode ser estimada por análise estrutural.

Outras características estruturais relacionadas com a função podem ser a espessura das células e suas propriedades fisiológicas internas. A atenuação do trofoblasto, à medida que prossegue a gestação, torna a membrana placentária mais permeável no sentido da placenta a termo.

Estruturas extracelulares que intervêm entre as circulações materna e fetal são as lâminas basais relacionadas ao endotélio, epitélio uterino e trofoblasto. Elas variam no número e na espessura em diferentes espécies. As lâminas basais constituem uma barreira para partículas e compostos de alto peso molecular. A importante função de transferir uma variedade de substâncias com composições diferentes entre mãe e feto está parcialmente refletida na estrutura da placenta. Contudo, a passagem também depende de fatores aparentemente não relacionados com a morfologia.

A exigência mais imediata do conceito é pelo oxigênio. O mecanismo de transferência dos gases respiratórios implica uma difusão essencialmente simples sob um gradiente de pressão. Portanto, a espessura da barreira de difusão é muito importante neste caso particular. Condições físico-químicas no tecido tendem a suavizar flutuações transientes no gradiente de concentração.

Em geral, a membrana placentária é livremente permeável à água e eletrólitos. Entre os elementos inorgânicos importantes (por exemplo: cálcio, fósforo, iodo e ferro), em regra existe uma preferência direcional da mãe para o feto. Isto é especialmente característico para o ferro: não há transferência retrógrada de ferro do feto para a mãe. Mas entre as espécies a transferência de ferro ocorre por diferentes mecanismos. Nos carnívoros o ferro é absorvido da hemoglobina do sangue nas hemorragias maternas, enquanto em suínos e ruminantes a principal fonte é a secreção glandular. Na placenta hemocorial o ferro é absorvido da hemoglobina e de alimentos ferrosos no fluxo sanguíneo materno (Björkman, 1982).

A transferência de substâncias orgânicas é mais complexa. A glicose, principal combustível metabólico para o feto, seguida do lactato, possui difusão facilitada (Munro et al., 1983) e é parcialmente convertida para frutose pela placenta, e os dois açúcares são, então, transferidos independentemente. Nos ungulados a glicose passa contra o gradiente.

Lipídios também são parcialmente alterados ou divididos pelas enzimas placentárias durante a passagem (Björkman, 1982). Aminoácidos são rapidamente transferidos, também são transportados ativamente contra um gradiente e são especialmente importantes para a síntese proteica no feto (Björkman et al., 1989) enquanto a passagem de proteínas depende de muitos fatores diferentes.

Imunoglobulinas são transferidas por meio do saco vitelino nos roedores e do trofoblasto nos primatas. Já nos animais domésticos até aqui considerados, a passagem é escassa ou nula (Björkman, 1982; Schröder, 1995).

A placenta hemocorial forma na interface do tecido materno uterino e do embrião implantado, especificamente na parte do endométrio modificado justaposto à vesícula coriônica, a *decidua basalis* e associa-se à parte do trofoblasto fetal, o qual frequentemente desenvolve vilosidades frondosas e é conhecido como o *chorion frondosum*. O trofoblasto se diferencia rapidamente em duas camadas: o sinciotrofoblasto e o citotrofoblasto. O sinciotrofoblasto desenvolve lacunas multinucleadas, entre as quais a camada citotrofoblástica projeta vilos (Donnelly e Campling, 2008). O sinciotrofoblasto se torna progressivamente uma camada achatada cobrindo cada vilos e separando a camada citotrofoblástica das lacunas (a qual se torna descontínua), que se fundem para formar espaços intervilosos.

Enzimas trofoblásticas corroem artérias e veias espirais da parede uterina, e assim as vilosidades ramificadas tornam-se banhadas em sangue materno, o qual é substituído três a quatro vezes por minuto. Células



mesenquimais fetais invadem o vilos e geram redes capilares conectando as artérias e a veia umbilical. A circulação materna e a fetal, portanto, tornam-se separadas em áreas de transferências especializadas entre células citotrofoblásticas. Essas áreas podem constituir de 5-10% da área de superfície dentro da placenta a termo. Os ápices dos vilos tendem a não desenvolver um núcleo mesenquimal, mas permanecem como sólidas colunas de células citotrofoblásticas. Enquanto alguns vilos permanecem flutuando no espaço intervilloso, outros assumem a função de ancoragem para estar em contato com as células decíduais maternas. As células citotrofoblásticas também se espalham sobre a *decidua basalis* para formarem a camada completa – a concha citotrofoblástica. Além disso, células citotrofoblásticas invadem artérias espirais remodelando-as para que o sangue entre no espaço intervilloso com pressão mais baixa que a pressão arterial normal. Neste caminho, a placenta assume progressiva e temporariamente as funções de pulmões fetais (trocas gasosas), órgãos do trato gastrointestinal (captação de nutrientes) e rins (regulação de volume e eliminação de metabólitos desnecessários) enquanto estes órgãos estão se desenvolvendo.

A transferência de uma substância através da barreira materno-fetal depende da espessura e extensão da barreira, bem como do gradiente de concentração da substância ou da presença de mecanismos de transmissão ativa (Rosso, 1981; Jones et al., 2007; Donnelly e Campling, 2008).

Para glicose e aminoácidos, a expressão e a atividade vinculadas aos receptores de membrana e transporte de proteínas são especialmente importantes para manter o abastecimento para o desenvolvimento fetal. Além disso, a transferência de lipídios através da placenta é dependente de lipases, receptores de lipoproteínas e receptores de membranas (Jones et al., 2007).

Fluxo materno sanguíneo e o transporte de gases e água

O fluxo sanguíneo da unidade uteroplacentária aumenta extensivamente durante a gestação. Na ovelha gestante, o fluxo sanguíneo muda de 30 ml/min aos 40 dias para 1500 ml/min a termo. A termo, o fluxo sanguíneo uteroplacentário de uma mulher gestante representa 20-25% do seu débito cardíaco. Taxas de fluxo materno e fetal podem ser grandes determinantes na troca de substâncias através da placenta. Aumentos do fluxo de sangue materno podem aumentar a tensão de oxigênio no sangue capilar fetal, melhorando a troca de oxigênio, e a relação com o fluxo sanguíneo torna-se curvilínea. Nem todo oxigênio entrando na placenta é transferido para o feto; resultados com ovelhas em final de gestação mostram que metade dele é usada para os processos metabólicos do útero e da placenta. Estudos com inibidores de enzimas respiratórias mostraram que a utilização placentária de oxigênio depende da respiração nesse órgão, considerando-se que transferência de oxigênio para o feto ocorre por difusão simples.

O transporte placentário de CO₂ gerado pelo feto foi examinado na ovelha gestante usando-se um inibidor de anidrase carbônica fetal, para mostrar que essa enzima não é um fator limitante na conversão de H₂CO₃ para a molécula CO₂. A contribuição de HCO₃⁻ e H₂CO₃ é insignificante comparada à quantidade de moléculas de CO₂ que atravessam a placenta para o lado materno.

Em relação ao transporte placentário de água foram propostas uma *hipótese hidrostática* e uma *hipótese do controle osmótico de bicarbonato*, enquanto outros consideram que um fluxo materno sanguíneo irregular configura uma situação que favorece a aquisição fetal de água por efeitos de bombeamento nos locais de aumento da pressão osmótica. Essas hipóteses demandam mais dados para validação (Munro et al., 1983).

Nutrientes orgânicos

Glicose

A glicose é o principal substrato de energia para o metabolismo fetal e placentário em todas as espécies mamíferas estudadas. Análises da cinética do transporte placentário de glicose *in vivo* indicaram que este processo é alcançado por difusão facilitada, mediada por membros da família de proteínas transportadoras de glicose – GLUT (Smith et al., 1992; Bell e Ehrhardt, 2002; Jones et al., 2007; Donnelly e Campling, 2008).

Medições das diferenças de concentração arteriovenosa por meio das circulações uterina e umbilical têm mostrado que a placenta capta glicose do sangue materno e a libera na circulação umbilical. A quantidade de glicose distribuída na circulação umbilical é menor que a quantidade absorvida da circulação uterina; isto reflete o fato de a placenta usar a glicose como um combustível metabólico (Battaglia e Meschia, 1988).

O requisito por glicose da unidade fetoplacentária pode representar até 70% do metabolismo de glicose de ovelhas gestantes, muito disto utilizado pela placenta. O resto vai para o feto, no qual apenas 46% das necessidades energéticas fetais são satisfeitas por glicose, com 25% do catabolismo de aminoácidos e 20% de lactato; uma pequena fração também é proveniente de alanina. Enzimas gliconeogênicas no fígado de fetos ovinos permitem a estes dois últimos substratos gerar glicose adicional, embora existam relatos de que isso só ocorra quando a hipoglicemia fetal é induzida por jejum materno.

Uma grande quantidade da glicose que chega à placenta é usada por ela, enquanto apenas um terço da glicose absorvida pela placenta é transferido para o feto. Dentro da unidade fetoplacentária, parte da glicose é



convertida em lactato e um pouco é oxidado para ceder CO₂. A liberação de lactato para ambas as circulações materna e fetal pode representar até 37% da utilização de glicose placentária ovina, sendo o restante oxidado para satisfazer as necessidades energéticas da placenta. A passagem de lactato na circulação materna é presumivelmente feita pela glicose, novamente pelo modelo de gliconeogênese no fígado materno. O lactato exportado para o feto é usado como uma fonte de energia (Munro et al., 1983).

Mecanismos de transferência mediando difusão facilitada de glicose foram caracterizados em microvilos (parte materna) e membranas basais (parte fetal). Assim, a transferência placentária de glicose é dependente do gradiente de concentração de glicose no plasma materno-fetal. Este gradiente é influenciado por numerosos fatores que afetam a glicemia materna e/ou fetal, incluindo nutrição materna e condição endócrina, capacidade de crescimento fetal, e a variável, mas sempre grande, fração de captação de glicose uterina que é consumida pela placenta (Bell e Ehrhardt, 2002).

Bertolini et al. (2004) realizaram comparações sistemáticas entre placentas derivadas de embriões *in vivo* e *in vitro*, em diferentes etapas do desenvolvimento, para verificar se as anormalidades fisiológicas e do desenvolvimento podem ser detectadas durante a gestação. Seus estudos indicaram que ocorre um aumento na oferta de glicose em gestações oriundas de embriões produzidos *in vitro*, assim como um aumento do crescimento fetal ao final da gestação. Por ocorrer maior concentração de frutose em conceptos aos 180 dias, provenientes de produção *in vitro*, subentende-se que mais glicose é convertida em frutose pelo tecido placentário. Essas diferenças na capacidade de transferência placentária podem ser causadas por uma perda de restrição placentária ao crescimento fetal, induzida pelo atraso inicial do crescimento do concepto, mas sua real natureza ainda precisa ser averiguada.

As várias isoformas da família das glicoproteínas exibem características cinéticas, localização e especificidade tecidual diferentes; seis membros da família GLUT têm sido identificados em nível de RNAm na placenta humana. Curiosamente, na gestação humana normal, o modelo de expressão das isoformas GLUT no sinciotrofoblasto é marcadamente diferente no início da gestação comparado à gestação a termo. Considera-se que GLUT 1 é altamente expressa na barreira placentária durante a gestação, GLUT 3 e as isoformas sensíveis à insulina – GLUT 4 e 12 – são expressas em nível proteico no sincício apenas na gravidez precoce. A termo, a expressão placentária de proteínas GLUT 3 e 4 é restrita às células do endotélio e estroma, respectivamente. Sugere-se que o transporte através da membrana basal é o passo limitante para o transporte transplacentário de glicose (Jones et al., 2007).

Aminoácidos

As concentrações de aminoácidos livres no sangue fetal são mais elevadas do que no sangue materno de várias espécies de mamíferos, levando ao conceito de transporte ativo ou facilitado de L-aminoácidos através da placenta. Esta capacidade da placenta em subtrair aminoácidos da circulação materna tem sido documentada em cobaias, humanos, ovelhas e vacas. As concentrações de muitos aminoácidos livres no trofoblasto são maiores que no sangue materno ou fetal. Como no caso de outros tecidos dos mamíferos, alguns aminoácidos não essenciais (ácidos glutâmicos e aspárticos, glicina e alanina) são encontrados em concentração consideravelmente mais elevada na placenta que no plasma materno ou fetal, devido à sua fácil síntese intracelular de metabolismo geral intermediário (Munro et al., 1983).

A transferência de aminoácidos através do sinciotrofoblasto envolve mecanismos de transporte mediado nos microvilos e na membrana basal e possivelmente difusão. A análise do processo é complexa e incompleta devido ao grande número de aminoácidos, à sobreposição da especificidade dos mecanismos de transporte e à utilização dos aminoácidos para nutrição do próprio trofoblasto (Smith et al., 1992).

A maioria dos aminoácidos captados pela placenta é transportada contra um gradiente de concentração materno-fetal, implicando o uso de energia dependente, processo de transporte ativo. Estudos de vesículas plasmáticas isoladas preparadas de trofoblastos humanos e de roedores têm confirmado que a placenta transporta ativamente aminoácidos usando sistemas previamente descritos para membranas plasmáticas em outros tecidos. Esses sistemas são classificados como sódio-dependentes ou sódio-independentes; e sobre sua preferência por aminoácidos neutros, ácidos (catiônicos) ou básicos (aniônicos), levando a seis grupos fundamentais: A, ASC, L (ou I), y+, β e sistemas transportadores de glicina. Nem todos os sistemas estão presentes sobre as mesmas membranas, e parece existir uma grande variedade de transportadores sobre a face materna da membrana dos microvilos (Battaglia e Renault, 2001).

Os transportadores podem ser inibidos por álcool e/ou nicotina (Donnelly e Campling, 2008).

Transportadores nas duas membranas devem agir ajustados para levar a concentração da transferência de aminoácidos da mãe para o feto. O gradiente de sódio fisiológico conduz os sistemas sódio-dependentes das duas membranas plasmáticas rumo à captação de aminoácidos das circulações materna e fetal dentro do sincício (Smith et al., 1992).

Pode-se inferir que muitas das proteínas transportadoras de aminoácidos clonados em outros tecidos são expressas e funcionais na placenta. Porém, relativamente poucas dessas proteínas são clonadas a partir de tecido placentário, e a explicação molecular dos sistemas de transporte placentário de aminoácidos, em termos de



regulação, expressão diferencial de diversas proteínas transportadoras nas membranas celulares trofoblásticas está em seu desenvolvimento inicial (Bell e Ehrhardt, 2002).

O transporte placentário de aminoácidos que é nutricionalmente importante é a rede de entrada na circulação fetal (a captação umbilical). Essa taxa de entrada é uma função de transporte através das membranas celulares, o efeito da concorrência entre os aminoácidos para o transporte, particularmente através da superfície fetal do trofoblasto, e seu metabolismo e interconversão dentro da placenta. O resultado desses fluxos interativos é que o relacionamento entre concentração materna e fornecimento fetal de um aminoácido difere para cada aminoácido. Para alguns aminoácidos, há fluxos bidirecionais relativamente grandes em ambas as superfícies maternas e fetais da placenta. Esses fluxos podem ser mensurados *in vivo* utilizando-se metodologia de isótopos estáveis (Battaglia, 2002; Cleal e Lewis, 2008).

As concentrações da maior parte dos aminoácidos, particularmente alguns aminoácidos essenciais, são maiores no feto do que no plasma materno (notados em ratos, ovelhas e humanos), consistentes com o transporte ativo de aminoácidos através da placenta. O transporte ativo *in vivo* de aminoácidos através do trofoblasto envolve três passos fundamentais: (1) captação da circulação materna através das microvilosidades da membrana; (2) transporte através do citoplasma do trofoblasto; e (3) transporte fora do trofoblasto através da membrana basal na circulação umbilical. Este transporte é regulado por meio de sistemas de proteínas transportadoras sobre ambas as membranas do trofoblasto.

Um importante aspecto da capacidade placentária de transporte relaciona-se à área total de superfície placentária na qual o transporte pode ocorrer. As concentrações de aminoácidos maternos circulantes também têm um papel importante na influência da capacidade placentária de transporte dessas substâncias e, finalmente, determinam o fornecimento fetal de aminoácidos. Estudos com ovelhas demonstram notáveis diferenças para as taxas de *clearance* placentário para aminoácidos essenciais; nos quais o *clearance* é mais rápido para valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, e metionina, com diferenças em seus fluxos transplacentários diretamente atribuídos às diferenças em suas concentrações no plasma materno (Regnault et al., 2005).

Ácidos graxos

A capacidade placentária para transporte materno-fetal de ácidos graxos de cadeias curtas e longas e de seus cetoácidos derivados varia amplamente entre as espécies. Por exemplo, a placenta epiteliochorial de ruminantes e suínos geralmente aparenta ser muito menos permeável para ácidos graxos do que a placenta hemocorial dos roedores, lagomorfos e humanos (Battaglia e Meschia, 1988). A dieta materna parece ser a fonte de grandes quantidades de ácidos graxos essenciais nos lipídios fetais de cobaias e coelhos, enquanto sua ausência do tecido fetal adiposo no ovino confirma dados que rotulam que os ácidos graxos não atravessam a placenta ovina (Munro et al., 1983).

Ácidos graxos essenciais são componentes vitais das membranas, sendo requeridos para o crescimento e metabolismo celular. Lipoproteínas maternas podem ser captadas pela placenta diretamente via receptores de lipoproteínas específicos ou receptores “varredores”; ou os ácidos graxos podem ser gerados por atividade de lipase placentária, especialmente lipoproteínas lipases nos microvilos da membrana. Dentro do citoplasma sincicial, proteínas ligantes de ácidos graxos livres podem ser esterificadas β -oxidadas ou transportadas para a vascularização fetal por proteínas de transporte de ácidos graxos ou por difusão (Donnelly e Campling, 2008).

O colesterol é um componente estrutural de todas as membranas celulares e é o precursor de esteroides e ácidos biliares, sendo requerido para proliferação e diferenciação celular. Durante a gestação há uma grande demanda por colesterol pela placenta, e a adrenal fetal sintetiza grandes quantidades de hormônios esteroides (estrogênio, progesterona e glicocorticoides) a fim de manter o crescimento rápido e o desenvolvimento do feto. Apesar de todas as células terem capacidade para síntese de corticoides endógenos, uma demanda adicional é principalmente abrangida por colesterol derivado de lipoproteínas maternas. O metabolismo materno muda para acelerar a quebra de depósitos de gordura. Concentrações plasmáticas elevadas de colesterol total, triglicérides, fosfolipídios, colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL) são observadas durante o segundo e terceiro trimestres de gestação em humanos (Fuchs e Ellinger, 2004).

O colesterol usado pela placenta para síntese de hormônios vem do plasma materno. O trofoblasto da placenta humana carrega receptores com alta afinidade por lipoproteínas ricas em colesterol de baixa densidade no plasma materno. O colesterol é captado por endocitose e é estocado como ésteres de colesterol a uma taxa regulada pela quantidade de progesterona sintetizada a partir de colesterol livre, unindo, assim, a síntese de esteroides com uma suplementação adequada de colesterol livre. Administração de colesterol marcado isotopicamente para coelhos ou primatas subumanos e para mulheres grávidas mostrou que o feto recebe algum colesterol de fonte materna. Durante o desenvolvimento cerebral, há um requerimento considerável de colesterol, e em ratos tem-se comprovado que este esteroide é continuamente sintetizado ao longo da gestação. Portanto, é incerto se a aquisição de colesterol materno tem alguma função importante para o feto, com exceção do fornecimento de substrato para a biossíntese de hormônios esteroides da placenta. Finalmente, a colina livre está presente em alta concentração na placenta e é absorvida pelo plasma materno, onde está em concentração muito



menor, por um mecanismo de difusão facilitada sódio-independente (Munro et al., 1983).

Vitaminas solúveis em água

Todas as vitaminas solúveis em água atravessam a placenta (Munro et al., 1983).

Ascorbato

Vitamina C, sob condições fisiológicas, existe em uma forma oxidada (dehidroascorbato) ou reduzida (ascorbato). Dehidroascorbato é absorvido mais rapidamente pelas vesículas dos microvilos da membrana do sincitiotrofoblasto e fragmentos placentários que o ascorbato. A captação é independente de sódio, e têm sido relatadas evidências tanto a favor como contra sua mediação pelo transporte placentário de glicose. O dehidroascorbato que entra no sincitiotrofoblasto placentário é a forma mais útil de ascorbato metabolizado e liberado na circulação fetal (Smith et al., 1992). A presença de ácido ascórbico na placenta em altas concentrações no vilos coriônico é relatada na literatura há longa data. Alguns autores observaram uma queda na concentração de ácido ascórbico conforme a placenta amadurece. Ácido ascórbico é transportado contra um gradiente de concentração por um saturável sistema de transporte ativo, que requer energia (Munro et al., 1983).

Folato

O transporte de folato foi amplamente estudado na placenta perfundida da cobaia. A captação ocorre em ambos os lados da placenta por alta afinidade de transportadores sódio-independentes, os quais podem ser inibidos por 5-metiltetrahidrofolato (principal forma no plasma), mas não pelo metotrexato. Um transporte putativo de proteínas foi identificado em homogeneizados de vilos placentários humanos e pode estar associado a duas proteínas de membrana homólogas associadas ao folato, que foram clonadas. Essas proteínas podem resultar de células diferentes, ou de localizações de membrana, ou de possível contaminação pelo tecido materno (Smith et al., 1992).

Riboflavina

A baixa capacidade dos sistemas de transporte de riboflavina foi investigada na placenta humana perfundida; e a transferência é mais rápida na direção materno-fetal do que fetal-materna. A riboflavina concentrada na placenta está parcialmente metabolizada em FAD (dinucleótido de flavina-adenina) e FMN (mononucleótido de flavina), dois cofatores enzimáticos essenciais no funcionamento de enzimas importantes em diversas vias metabólicas. Estes estudos demonstram que a transferência de riboflavina através da placenta humana é mediada e sugere a possibilidade de um transportador nos microvilos da membrana do sincitiotrofoblasto capaz de concentrar riboflavina contra um gradiente de concentração. A saída de riboflavina para a circulação fetal pode ser impulsionada por um gradiente de concentração entre o citoplasma sincicial e a circulação fetal. O transporte placentário de tiamina tem muitas características do transporte placentário de riboflavinas (Smith et al., 1992).

Em condições de ingestão (entrada) de vitamina B₆ marginal, a placenta humana aparenta manter concentrações normais de B₆, apesar de a concentração no sangue fetal cair. Assim, a administração de vitamina B₆ em mulheres com baixas concentrações dessa vitamina no sangue materno eleva a concentração placentária dela, mas não consegue elevar as concentrações fetais dessa vitamina.

Receptores de ácido fólico foram relatados em vilos humanos. A placenta exibe atividade de dihidrofolato redutase, a qual pode implicar que se pode produzir metiltetrahidrofolato para o feto. Mulheres grávidas com baixas concentrações de folato sanguíneo também exibem baixas concentrações de folato placentário e no plasma fetal, as quais respondem à administração de folato oral.

Finalmente, a vitamina B₁₂ é absorvida pela placenta através de receptores de membrana de glicoproteínas específicas. No soro materno, a vitamina B₁₂ é transportada vinculada às transcobalaminas I e II. Algumas proteínas transportadoras aceitam vitamina B₁₂ absorvida do intestino e transferem para tecidos periféricos. Receptores semelhantes sobre a placenta também podem vincular transcobalamina II e aceitar vitamina B₁₂. Em adição, a placenta influencia o metabolismo de vitamina B₁₂ indiretamente, através de um aumento na secreção de fatores intrínsecos no estômago durante a gestação, um efeito causado pelo lactogênio placentário (Munro et al., 1983).

Vitaminas solúveis em lipídios

Vitamina A

A vitamina A normalmente é transportada no sangue como um complexo de retinol e proteínas plasmáticas de ligação de retinol. Estudos em macacos e ratos indicaram que proteínas maternas de ligação ao retinol atravessam a placenta. A placenta humana expressa receptores de superfície que se unem às proteínas ligadas ao retinol, e o fluxo transplacentário dos complexos de proteínas de ligação de retinol pode ser o principal caminho para o transporte de vitamina A através da placenta no início da gestação. A produção de



proteínas fetais de ligação de retinol ocorre no final da gestação. Um segundo mecanismo proposto para o transporte placentário de vitamina A são as proteínas maternas de ligação de retinol que se unem aos seus receptores e liberam retinol no sincitiotrofoblasto sem a proteína ser interiorizada. A placenta, então, forma um éster de retinol que é secretado na circulação fetal como lipoproteína. Esta hipótese é sustentada pelas altas concentrações de retinol encontradas em lipoproteínas na circulação fetal de macacos. Similarmente, uma fração considerável de retinol é esterificada pela placenta humana e subsequencialmente liberada não esterificada *in vitro* (Smith et al., 1992).

Cálcio

Durante a gestação, o feto adquire todo seu cálcio da circulação materna para seu desenvolvimento. Este íon é ativamente transportado através da placenta da circulação materna para a fetal; conseqüentemente, a concentração total de cálcio no plasma fetal excede a da mãe num grande número de espécies mamíferas; especialmente durante a parte final da gestação. Vários mecanismos estão associados ao transporte de cálcio fetal. O papel de muitas proteínas ligantes de cálcio tem sido identificado. Muito menos claros são os papéis da vitamina D, do estrogênio e do hormônio paratireoide. As concentrações de 1,25-dihydroxyvitamina D aumentam durante o terceiro trimestre, e a vitamina D é sintetizada na placenta. Além disso, é possível que a vitamina D aumente a síntese de várias proteínas ligantes de cálcio (Moreau et al., 2002a; Abrams, 2007).

Esta transferência ativa de cálcio *in vivo* é realizada pela camada placentária do sincitiotrofoblasto. Citotrofoblastos isolados de placentas humanas a termo sofrem diferenciação espontânea, *in vitro*, morfológica e bioquimicamente para sincitiotrofoblasto. Moreau et al. (2002b) caracterizaram o potencial de captação de cálcio e a expressão de vários canais de cálcio pelo trofoblasto humano durante diferenciação *in vitro* por até seis dias. Secreção de hCG (marcador específico de diferenciação) e captação de cálcio pelos trofoblastos aumentaram gradualmente em função dos dias de cultura. Ambas, secreção de hCG e captação de cálcio, alcançaram o nível máximo no quarto dia de cultivo e declinaram no quinto e no sexto dia. A expressão gênica das proteínas transportadoras de cálcio CaT1 e CaT2 foram reveladas por PCR (Polimerase Chain Reaction) em citotrofoblastos a fresco isolados de placentas humanas a termo. As concentrações de CaT1 e CaT2 aumentaram gradualmente durante a cultura, atingindo um máximo entre o segundo e terceiro dias de cultivo, indicando que o padrão de expressão de CaT1 e CaT2 se correlaciona com a captação de cálcio ao longo da diferenciação. Esta correlação providencia evidências circunstanciais sobre o papel dessa família de canais na captação basal de cálcio pelo sincitiotrofoblasto (Moreau et al., 2002a).

Grandes quantidades de cálcio são requeridas para suportar a mineralização do esqueleto fetal em crescimento (particularmente no terceiro trimestre – 7 mmol por dia ou 25-30 gramas), bem como para contribuir para muitas funções celulares, incluindo crescimento celular, liberação de neurotransmissores e sinais de transdução. Concentrações de cálcio total e iônico no cordão umbilical excedem aquelas do sangue materno, indicando que a transferência placentária de cálcio é um processo ativo (Smith et al., 1992; Donnelly e Campling, 2008).

Estudos em ovelhas demonstraram que um processo de placentação inadequada, causada pela remoção cirúrgica prévia da maioria das carúnculas uterinas, leva ao nascimento de fetos abaixo do peso considerado normal. Nutrição inadequada da ovelha, especialmente de proteínas, também leva ao baixo peso dos fetos ao nascimento. Entretanto, se apenas a absorção de macronutrientes for deficiente, o esqueleto materno é que se torna exaurido para um adequado suplemento de cálcio e fosfato para o feto satisfazer a demanda do esqueleto em crescimento. A deficiência de vitamina D também pode limitar o acúmulo *in utero* do mineral nos ossos fetais (Abrams, 2007).

A influência das glândulas paratireoides do feto sobre o transporte placentário de cálcio é estudada e evidenciada há anos. Por exemplo, Care (1986) mostrou que as glândulas paratireoides do feto ovino secretam uma substância capaz de estimular a transferência placentária de cálcio para o feto. Seus estudos sugeriram que a secreção dessa substância é diminuída pela hipercalemia fetal.

Em equinos, o cálcio é transferido pelas células areolares fetais. Calbindina, 9CBP, aparenta ser um marcador confiável para transporte ativo de cálcio em uma variedade de células. Na placenta equina é encontrada apenas nas glândulas maternas e nas células areolares fetais e é distribuída uniformemente em ambos, citoplasma e nucleoplasma, mas é ausente em todas as organelas. Esta localização é análoga àquela encontrada em glândulas maternas e trofoblasto intercotiledonário de ruminantes. Dos 100 dias de gestação a termo, 9CBP é achada apenas no citoplasma de glândulas maternas e é distribuída uniformemente no citoplasma e nucleoplasma das aréolas das células trofoblásticas, mas excluída de todos os compartimentos de membrana, tais como: mitocôndrias, complexo de Golgi e vesículas de transporte pinocitótico.

Sugere-se que o transporte transcelular de cálcio é, portanto, baseado na difusão facilitada, não no método vesicular seguido pelo ferro nas moléculas de uteroferrina, com 9CBP fornecendo ambas as funções de transferência e sequestro para os íons de cálcio transientes. Estes resultados mostram que a placenta equina tem sistemas de transporte com distribuição regional restrita, similar àquelas mostradas em placentas de ruminantes (Wooding et al., 2000; Allen, 2001; Allen e Stewart, 2001).



Ferro

Na placenta, a captação de ferro é através de receptores de transferrina, seguida de endocitose, acidificação das vesículas e liberação do ferro dentro do citosol, e transferência através da membrana basolateral. Transferrina diférrica é a mais importante fonte de ferro e é produzida na placenta pelos vilos do citotrofoblasto e sinciotrofoblasto, além de ser produzida pelos hepatócitos maternos. O sinciotrofoblasto placentário difere de outros epitélios polarizados, visto que controla o transporte de ferro unidirecional na direção apical para basal (isto é, materno-fetal) através de transferrina e receptores de transferrina na membrana apical. Muitos dos genes envolvidos na transferência de ferro através da placenta foram identificados, e, em graus diferentes, seus mecanismos de regulação clarificados, mas ainda há questões e enigmas não respondidos. Por exemplo, apesar de o canal de ferro DMT1 (agora formalmente conhecido como *slc11a2*) ser essencial para a captação de ferro no intestino, camundongos *knockout*, os quais não têm a proteína *slc11a2*, aparentemente têm transferência de ferro normal através da placenta. Assim, não está completamente definido se DMT1 está envolvida na placenta, nem como ocorre este envolvimento, uma vez que o exemplo dos camundongos “knockout” sugere fortemente que existam mecanismos alternativos de transferência de ferro na placenta.

O gene relacionado com a sobrecarga de ferro para hemocromatose (*Hfe*) é expresso na placenta em ambos os níveis proteicos e de RNAm. Ele é encontrado no sinciotrofoblasto em proporções bastante altas, predominantemente sobre a membrana apical. Dados mostram que esta proteína está intimamente associada com receptores de transferrina; mas esta situação precisa ser estudada mais profundamente. Ferro no desenvolvimento do feto é acumulado contra um gradiente de concentração, o que não é surpresa tendo em vista o mecanismo de absorção, e, no caso de deficiência materna de ferro, a placenta pode proteger o feto significativamente. Assim, a placenta pode adaptar-se à deficiência de ferro ou sobrecarga dele, regulamentando as proteínas que estão envolvidas no transporte e armazenamento do mineral (McArdle, 2008).

Na placenta hemocorial, transferrina carregada de ferro no sangue materno se torna vinculada a receptores de membrana na superfície do sincício. Este complexo é, então, internalizado por pinocitose, e, dentro das células, as vesículas são processadas. O ferro é liberado e estocado como ferritina, por meio da qual ele subsequentemente entra na circulação fetal por mecanismos que envolvem um transportador de metal bivalente, um transportador ferro-regulado e oxidase de cobre. A pró-transferrina, assim, retorna à superfície materna do trofoblasto, onde está disponível para repetir o ciclo (Smith et al., 1992; Schröder 1995; Donnelly e Campling, 2008).

Nas placentas epitélio e endoteliocorial, considera-se que existam regiões hemófagas (distintas das áreas de troca) completas nas quais células vermelhas maternas intactas são capazes de penetrar no interior das células trofoblásticas. Neste ponto, as células maternas são divididas por fagossomos e lisossomos, e seu ferro é liberado no citoplasma e estocado como ferritina ou passa diretamente para dentro dos capilares fetais.

Finalmente, nas espécies como os suínos, o ferro é absorvido de secreções de glândulas uterinas especializadas, que contêm uteroferrina como molécula de transferência. Assim, há pelo menos três mecanismos fundamentalmente diferentes de transporte de ferro, nos quais estruturas anatômicas distintas facilitam as funções (Schröder, 1995).

Estudos sobre a transferência de ferro através da placenta felina indicam que as concentrações férricas nas membranas placentárias e no fígado fetal de felinos são altas, mostrando a importância desses órgãos na estocagem de ferro. A concentração de ferro na placenta fetal é muito menor que nas membranas fetais, no fígado e no baço. A taxa média de transferência de ferro através da placenta em gatos é estimada em 5 ug/dia. (Baker e Morgan, 1973). Mesmo que se assuma que a taxa de transferência de ferro seja constante durante os 63 dias do período gestacional, a soma total de ferro transferido para cada feto é de apenas 300 ug. Este valor é bem menor que o total de ferro presente em gatos recém-nascidos, estimado em 6 mg/100 g de tecido livre de gordura. O aumento com a gestação na concentração de ferro sérico fetal e o grau de saturação de transferrina fetal são similares, mas menos marcados que as mudanças observadas em humanos e coelhos. O decréscimo de ferro no soro materno e o aumento de ferro no soro fetal com o avanço da gestação resultam num gradiente de concentração positivo para a transferência de ferro da circulação materna para a fetal, como observado em outras espécies a termo. A quantidade de ferro captado pela placenta felina e pelo feto é consideravelmente menor que aquela observada em humanos, coelhos e cobaias. Isso se correlaciona bem com a captação de transferrina muito menor na placenta felina que na placenta de coelhos. Há um aumento gradual com o tempo em ambos os espaços de albumina e transferrina na placenta felina. Isto pode refletir numa passagem não específica de proteínas plasmáticas maternas através de capilares da parede da placenta ou captação pelos capilares do endotélio. As células do endotélio caracteristicamente contêm numerosas vesículas e espaços que se comunicam abertamente com os capilares maternos. Esses espaços providenciam uma grande superfície de absorção e são preenchidos com um precipitado semelhante a proteínas. Entretanto, os espaços de transferrina aumentam a uma taxa ligeiramente maior que o espaço de albumina, devido à maior permeabilidade do endotélio à transferrina ou à ligação de transferrina em excesso de albumina, como encontrado nas placentas de coelhos e cobaias. Por isso, parece que ambas, transferrina e albumina, passam mais devagar dentro ou através das células endoteliais da placenta, mas ligeiramente mais transferrina é captada que albumina. Portanto, parece provável que a lenta taxa



de absorção de transferrina pela placenta na gata limita a disponibilidade de transferrina plasmática vinculada ao ferro para a placenta e, por conseguinte, esta forma de ferro para transferência pela placenta para o feto. Essas baixas taxas de captação de ferro e transferrina podem ser inteiramente devido à restrição de uma barreira adicional imposta pelos capilares do endotélio materno separando o complexo ferro-transferrina do plasma materno das células trofoblásticas.

Estudos histológicos e ferrocinéticos indicam que a transferência placentária do plasma materno fornece todo o ferro acumulado pelo feto de humanos, ratos, coelhos e cobaia. Isto não é verdade em felinos; dois pontos podem ser considerados, a saber, a fonte imediata de ferro transferido para o feto e a via de transferência. A transferrina ligada ao ferro do plasma materno não é a fonte do ferro transferido aos fetos felinos, porque, mesmo após o ferro ser quase completamente limpo do plasma materno, a transferência de ferro calculada do total de ferro nos fetos proveniente da placenta pode chegar a menos de 5% da média diária de acúmulo de ferro pelos fetos (Baker, e Morgan, 1973).

A fonte alternativa mais provável de ferro são os eritrócitos maternos. A rota de transferência do ferro é incerta. Há evidências sugestivas de que as membranas fetais, em vez da placenta, podem estar envolvidas, pois a concentração de ferro é muito maior nas membranas fetais que na placenta. Assim, conclui-se que o endotélio materno da placenta felina atua como uma barreira para a captação de transferrina plasmática ligada ao ferro. Como resultado, a taxa de transferência de ferro para os fetos pelo plasma materno é inadequada para ser responsável por sua taxa de acúmulo de ferro, e outras fontes, como eritrócitos maternos, devem fornecer o ferro para os fetos (Baker, e Morgan, 1973). Pereira et al. (2010) estudaram a placenta de bubalinos e concluíram que tanto as áreas hemófagas dos placentomas quanto as aréolas da interface entre cório e glândulas endometriais são importantes sítios de transferência de ferro materno para tecidos fetoplacentários durante a gestação da referida espécie.

Perspectivas quanto às pesquisas em modelos animais e trocas nutricionais placentárias

A nutrição correta e completa do feto é vital para o seu crescimento e desenvolvimento ideal. A capacidade de transporte placentário de nutrientes está intimamente ligada ao abastecimento de nutrientes para o feto.

Os mecanismos e pequenos detalhes envolvidos no transporte placentário de nutrientes maternos para o feto são muito importantes e estão em expansão contínua, sendo necessários estudos frequentes para descobertas e entendimentos de tais mecanismos.

Deve-se levar em conta que a considerável variação na placentação em espécies mamíferas é um ponto importante quando modelos animais são usados para estudos da função placentária de transferência de nutrientes maternos para o feto. Por exemplo, o acesso direto do sangue à superfície placentária das placentas hemocoriais proporciona oportunidades de absorção de substâncias diferentes e mais efetivas do que as encontradas nas placentas epiteliocoriais e sinepitielocoriais, uma vez que nas duas últimas o suprimento sanguíneo é separado da porção fetal da placenta por um número variado de camadas celulares.

Os equídeos representam muitos contrastes às normas em termos de fisiologia fundamental e mecanismos essenciais de gestação. Assim, pesquisas mais estreitas relativas à transferência nutricional materno-fetal através da placentação são necessárias.

As mudanças no metabolismo materno durante a gestação são complexas, e elas certamente influenciam no desenvolvimento fetal. Em adição, a má nutrição materna também influencia a função placentária de transferência de nutrientes. É descrito na literatura que muitos distúrbios em vida pós-natal, durante a infância ou fase adulta do indivíduo, têm origem durante o crescimento fetal. Assim, quanto mais detalhes forem conhecidos sobre a transferência nutricional de elementos pela mãe para o feto através da barreira placentária, maiores serão as chances para prevenção e tratamento desses distúrbios ainda na vida intrauterina.

O conhecimento mais profundo dos mecanismos e da regulação do transporte de aminoácidos em humanos e modelos animais é necessário para o entendimento das causas da restrição intrauterina de crescimento, devido à sua importância em gestações humanas.

Em linhas gerais, é necessário um conhecimento mais profundo sobre os mecanismos de transferência placentária dos principais nutrientes captados pelo feto, tais como ferro, cálcio, glicose, aminoácidos, ácidos graxos e algumas vitaminas, em várias espécies animais. Tal conhecimento é importante para avanços na clínica médica veterinária bem como para aperfeiçoamento do uso de modelos animais em estudos voltados ao bem-estar e à saúde de humanos.

Referências bibliográficas

- Abrams SA.** In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D 1-4. *Am J Clin Nutr*, v.85, suppl.2, p.S604-S607, 2007.
- Allen WR.** Fetomaternal interactions and influences during equine pregnancy. *Reproduction*, v.121, p.513-527, 2001.



- Allen WR, Stewart F. Equine placentation. *Reprod Fertil Dev*, v.13, p.623-634, 2001.
- Assis Neto AC, Santos ECC, Pereira FTV, Miglino MA. Initial development of bovine placentation (*Bos indicus*) from the point of view of the allantois and amnion. *Anat Histol Embryol*, v.38, p.341-347, 2009.
- Baker E, Morgan EH. Placental iron transfer in the cat. *J Physiol*, v.232, p.485-501, 1973.
- Battaglia FC. *In vivo* characteristics of placental amino acid transport and metabolism in ovine pregnancy: a review. *Placenta*, suppl. A, p.S3-S8, 2002.
- Battaglia FC, Renault THR. Placental transport and metabolism of amino acids. *Placenta*, v.22, p.145-161, 2001.
- Battaglia F, Meschia G. Fetal nutrition. *Annu Rev Nutr*, v.8, p.43-61, 1988.
- Bell WA, Ehrhardt A. Regulation of placental nutrient transport and implications for fetal growth. *Nutr Res Rev*, v.15, p.211-230, 2002.
- Bertolini M, Moyer AL, Mason JB, Batchelder CA, Hoffert KA, Bertolini LR, Carneiro GF, Cargill SL, Famula TR, Calvert CC, Sainz RD, Anderson GB. Evidence of increased substrate availability to *in vitro*-derived bovine fetuses and association with accelerated conceptus growth. *Reproduction*, v.128, p.341-354, 2004.
- Björkman N. Placentação. In: Dellman H, Broun EM (Ed.). *Histologia veterinária*. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 1982. p.279-294.
- Björkman N, Dantzer V, Leiser R. Comparative placentation in laboratory animals: a review. *Scand J Lab Anim Sci*, v.16, p.130-158, 1989.
- Care AD. Placental transfer of calcium to ovine fetus and its regulation. *Proc Nutr Soc*, v.46, p.321-329, 1986.
- Cetin I, Alvino G. Intrauterine growth restriction: implications for placental metabolism and transport: a review. *Placenta*, suppl. A, S77-S82, 2009.
- Cleal JK, Lewis RM. The mechanisms and regulation of placental amino acid transport to the human foetus. *J Neuroendocrinol*, v.20, p.419-426, 2008.
- Cunningham JG. *Tratado de fisiologia veterinária*. 2.ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 1999. 528p.
- Donnelly L, Campling G. Functions of the placenta. *Anaesth Intensive Care Med*, v.9, p.124-127, 2008.
- Fuchs R, Ellinger I. Endocytic and transcytotic processes in villous syncytiotrophoblast: role in nutrient transport to the human fetus. *Traffic*, v.5, p.725-738, 2004.
- Godfrey KM, Barker DJP. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr*, v.71, suppl. 7, p.S1344-S1352, 2000.
- Gudmundsson S, Dubiel M, Sladkevicius P. Placental morphologic and functional imaging in high-risk pregnancies. *Semin Perinatol*, v.33, p.270-280, 2009.
- Haggarty P, Allstaff S, Hoad G, Ashton J, Abramovich DR. Placental nutrient transfer capacity and fetal growth. *Placenta*, v.23, p.86-92, 2002.
- Jones HN, Powell TL, Jansson T. Regulation of placental nutrient transport: a Review. *Placenta*, v.28, p.763-774, 2007.
- Leiser R, Kaufmann P. Placental structure: in a comparative aspect. *Exp Clin Endocrinol*, v.102, p.122-134, 1994.
- McArdle HJ, Andersen HS, Jones H, Gambling J. Copper and iron transport across the placenta: regulation and interactions. *J Neuroendocrinol*, v.20, p. 427-431, 2008.
- Moreau R, Daoud G, Bernatchez R, Simoneau L, Masse A, Lafond J. Calcium uptake and calcium transporter expression by trophoblast cells from human term placenta. *Biochim Biophys Acta*, v.1564, p. 325-332, 2002a.
- Moreau R, Hamel A, Daoud G, Simoneau L, Lafond J. Expression of calcium channels along the differentiation of cultured trophoblast cells from human term placenta. *Biol Reprod*, v.67, p. 1473-1479, 2002b.
- Munro HN, Pilistine SJ, Fant ME. The placenta in nutrition. *Ann. Rev. Nutr.*, v.3, p.97-124, 1983.
- Pereira FTV, Braga FC, Burioli KC, Kfoury Jr, Oliveira L, Papa P, Carvalho AF, Ambrósio CE, Bazer FW, Miglino MA. Transplacental transfer of iron in the Water Buffalo (*Bubalus bubalis*): uteroferrin and erythrophagocytosis. *Reprod Domest Anim*, v.45, p.907-914, 2010.
- Regnault TRH, Friedman JE, Wikenning RB, Anthony RV, Hay Jr WW. Fetoplacental transport and utilization of amino acids in IUGR: a review. *Placenta*, suppl. A, p.S52-S62, 2005.
- Riquelme G. Placental chloride channels: a review. *Placenta*, v.30, p.659-669, 2009.
- Rosso P. Nutrition and maternal-fetal exchange. *Am J Clin Nutr*, v.34, p.744-755, 1981.
- Schröder HJ. Comparative aspects of placental exchange functions. *Eur J Obstet Gynecol*, v.63, p.81-90, 1995.
- Smith CH, Moe AJ, Ganapathy V. Nutrient transport pathways across the epithelium of the placenta. *Annu Rev Nutr*, v.12, p.183-206, 1992.
- Wooding FBP, Morgan G, Fowden AL, Allen WR. Separates sites and mechanisms for placental transport of calcium, iron and glucose in the equine placenta. *Placenta*, v.21, p.635-645, 2000.