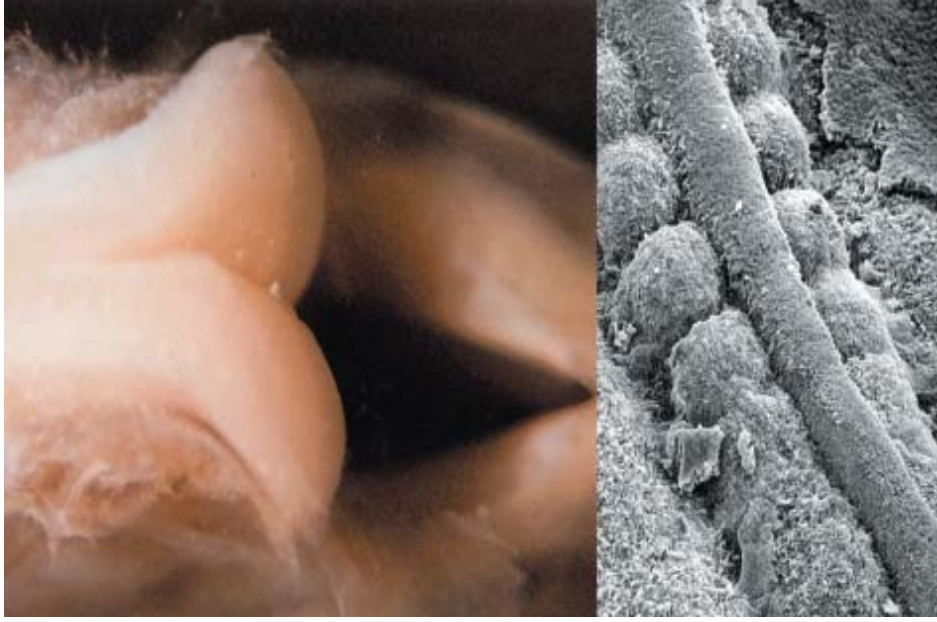

11

Ácido Fólico na Prevenção dos Defeitos de Fechamento de Tubo Neural

Roberto Muller

Capítulo 11

Ácido Fólico na Prevenção dos Defeitos de Fechamento de Tubo Neural

Roberto Muller

INTRODUÇÃO

Defeitos de Fechamento de Tubo Neural formam um grupo de doenças no qual o Tubo Neural não conseguiu completar a neurulação completa e onde um ou mais envoltórios do Tubo Neural estão incompletos. Na maioria das vezes esta falha resulta na exposição de uma porção do Tubo Neural ao nível da superfície corporal.

A causa mais comum dos Defeitos de Fechamento de Tubo Neural é multifatorial, ou seja, uma falha na interação gene-meio ambiente. Entretanto, eles também podem estar presentes em várias doenças monogênicas.

EMBRIOLOGIA DO TUBO NEURAL

O sulco neural se forma no estágio 8 (18° dia após a ovulação). Apesar de o processo de fechamento ser descrito como semelhante ao fechamento de um zíper, na realidade, as evidências apontam para múltiplos pontos de fechamento simultâneos. No estágio 10 (22° dia) ocorre o primeiro fechamento, na região cervical do romboencéfalo, na região cervical superior, ou em ambas. O neuroporo fecha de maneira bidirecional, no estágio 11 e o neuroporo caudal, no estágio 12. O fechamento do Tubo Neural, assim, ocorre em quatro ou cinco locais e a morfologia final do defeito de fechamento do Tubo Neural no ser humano dependeria de qual dos locais de fechamento foi afetado.

METABOLISMO DO ÁCIDO FÓLICO

Ácido Fólico e Folato são os principais sinônimos, respectivamente, para o ácido pteroil-glutâmico e para o ácido pteroil-glutamato, moléculas com várias cadeias laterais glutâmicas. Estes compostos estão envolvidos, como coenzimas, em uma série de reações críticas de transferência 1-carbono, incluindo aquelas envolvidas na biossíntese das purinas, pirimidinas, serinas e metioninas, além da degradação da histidina.

O ser humano depende totalmente de fontes dietéticas de folatos: vegetais de folhas verdes, fígado e rins. Ao chegar à luz intestinal, os poliglutamatos devem ser hidrolizados para serem absorvidos e, então, passam à circulação sob a forma de monoglutamatos. Ao chegar no interior da célula,

o monoglutamato deve ser novamente convertido à forma de poliglutamato para, então, tomar parte em várias reações celulares.

O PAPEL DO ÁCIDO FÓLICO NOS DEFEITOS DE FECHAMENTO DO TUBO NEURAL

Estudos em ratos tem sugerido que a causa básica dos Defeitos de Fechamento do Tubo Neural é um defeito metabólico na síntese de DNA que afeta a replicação celular, levando a uma morfogênese neural anormal.

Dados epidemiológicos levantam a possibilidade de uma relação de fatores dietéticos e a ocorrência dos Defeitos de Fechamento de Tubo Neural. Em 1964, Hilbard postulou a existência de uma ligação entre a deficiência de ácido fólico da dieta e malformações fetais. Vários estudos, na década de 80, indicaram a deficiência de ácido fólico como fator causal, enquanto que outros estudos não conseguiram demonstrar essa associação. Por outro lado, existem vários relatos associando o uso de antagonistas do ácido fólico ao nascimento de crianças com defeito de fechamento do tubo neural, enquanto que o tratamento com ácido fólico reduzem a ocorrência de defeitos de fechamento do tubo neural em certas raças de animais susceptíveis.

Em 1981, Smithells chamou a atenção para a associação entre a suplementação preconcepcional com multivitamínicos contendo ácido fólico e uma redução significante no risco de recorrência de Defeitos de Fechamento do Tubo Neural. Mulheres que receberam suplementação num período que compreendia, pelo menos, um mês antes e um mês após a concepção tiveram uma taxa de recorrência de 0,6% comparada com 5% entre as que não foram suplementadas.

Em 1991, o Grupo de Pesquisas Multicêntricas Controladas em Vitaminas publicou os resultados de uma pesquisa com a suplementação com 4 mg diários de ácido fólico, que mostrou um efeito protetor de 72%, com uma diminuição de 3,5% para 1% no risco de recorrência para defeitos do tubo neural. No ano seguinte, Czeizel e Dudás obtiveram resultados semelhantes na Hungria. Czeizel também demonstrou que a administração de 0,8 mg diários de ácido fólico, pelo menos 28 dias antes da concepção, até o segundo período de falha menstrual, foi eficaz em reduzir significantemente a ocorrência dessa malformação.

Dessa maneira, nesse mesmo ano, o Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos e, no ano seguinte, o Comitê de Teratologia Clínica do Colégio Canadense de Médicos Geneticistas passaram a recomendar a suplementação de 0,4 ou 0,8 mg diários de ácido fólico, na época periconcepcional, para mulheres que nunca tiveram um filho com defeito de fechamento do tubo neural, e 4 mg diários para as que já tiverem tido um filho portador dessa doença.

A partir de então, muitos trabalhos têm aparecido na literatura. Uma revisão dos últimos anos mostra que parece existir uma unanimidade entre os autores sobre a necessidade em se prescrever o ácido fólico para a prevenção da recorrência dos defeitos de fechamento do tubo neural. Entretanto, este não é o caso quando se fala na prevenção da ocorrência.

Não parecem haver dúvidas quanto ao efeito protetor do ácido fólico para as mulheres que não tiveram filhos com defeito de fechamento do tubo

neural. Entretanto, a forma de se fazer a suplementação vitamínica continua sendo objeto de discussão. Enquanto alguns autores recomendam a adição de ácido fólico aos alimentos, apontando uma relação custo-benfício positiva, outros apontam para o contrário, sugerindo que o ácido fólico seja administrado na forma de complexos vitamínicos. Por outro lado, alguns autores advertem para o fato de que a administração indiscriminada de ácido fólico à população poderia corrigir a anemia megaloblástica na deficiência de cobalamina, impedindo, assim, o seu diagnóstico, porém não evitando sua principal complicação, que é a neuropatia por deficiência de cobalamina, a qual se instala tardiamente e, após certo tempo, passa a ser irreversível. Essa medida, portanto, ao diminuir a incidência de um problema, acabaria por aumentar outro.

De qualquer forma, enquanto não se realiza uma discussão ampla, com a participação de todas as especialidades envolvidas, para a definição de uma estratégia populacional para a prevenção dos Defeitos de Fechamento do Tubo Neural, é fundamental que toda mulher que já tenha tido um filho portador de algum Defeito de Fechamento do Tubo Neural seja suplementada, durante seu período fértil, com 4 mg diários de ácido fólico. Parece-nos prudente, também, a administração diária de 0,8 mg de ácido fólico, sob a forma de algum multivitamínico, para aquelas que nunca tiveram um filho com defeito de fechamento do tubo neural, no sentido de se prevenir a ocorrência desse conjunto de malformações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centers for Disease Control and Prevention - Recommendations for the use of folic acid to reduce number of spina bifida cases and other neural tube defects. JAMA, 269(10): 1233-1238, 1993;
2. CZEIZEL, AE - Folic Acid in The Prevention of Neural Tube Defects. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 20(1): 4-16, 1995;
3. DUDÁS L, Rockenbauer M, Czeizel, AE - The effect of preconceptional multivitamin supplementation on the menstrual cycle. Arch Gynecol. Obstet. 256: 115-123, 1995;
4. HOOK, EB e Czeizel, AE - Can terathanasia explain the protective effect of folic-acid supplementation on birth defects? Lancet, 350 (9076):513-5, 1997;
5. MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. Lancet, 338: 131-137, 1991;
6. NORMAN, MG; McGillivray, BC; Loçousck, DK; Hill, A e Poskitt, KJ. Neural tube Defect par I - Embriology, Causes, Genetic Counseling and Antenatal Diagnosis in "Congenital Malformations of the Brain - Pathological, Embriological, Clinical, Radiological and Genetic Aspects - Oxford University Press, 1995 pp.105-115;
7. HUNTER, A G. - Brain and Spinal Cord-Disorders of the Neural Tube Closure in Stevenson, RE , Hall, J.G. and Goodman, RM (cols.) - Human Malformations and Related Anomalies vol II Oxford University Press, 1993, pp. 109-137;
8. O'RAHILLY, R. & Müller, F. - Human Embriology and Teratology 2nd. Ed. - Wiley-Liss, Inc., 1996;
9. ROSE, N.C. e Mennuti, MT - Periconceptional Folate Supplementation and Neural Tube Defects. Clin. Obstet. Gynecol. 37(3): 605-20, 1994;
10. ROSENBLATT, DS - Inherited disorders of folate transport and metabolism in Scriver, CR; Beandets, AL; Sly, W.S> and Valle, D - The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease vol II , pp. 3111-3128, Mc Graw-Hill, 1995;
11. SELLER, M.J. - Recent developments in the understanding of the aetrology of neural tube defects. Clin. Dysmorphol. 4(2): 93-104, 1995;
12. STEEGERS-Theunissen, R.P. - Folate Metabolism and Neural Tube Defects: A Review Eur. J.Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 61(1): 39-48,1995;
13. SMITHELLS RW, Sheppard S, Wild J, Schorach CJ. Prevalence of neural tube defect recurrences in Yorkshire: final report. Lancet 2: 498-499, 1989;
14. VANALLEN MI, Fraser FC, Dallaire L, Allanson J, McLeod DR, Andermann E, Friedmann JM - Recommendations on the use of folic acid supplementation to prevent the recurrence of neural tube defects. Can. Med. Assoc. J.149(9):1239-43, 1993.