
O papel do folato na patogenia de algumas doenças.

Marilena OSHIRO; Angélica Marchini de SOUZA; Lina SHINOHARA
Instituto Adolfo Lutz, Divisão de Patologia, Seção de Hematologia

O folato é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B (B9), constituída por uma estrutura básica composta por um núcleo pteridina, uma molécula de ácido paraminobenzóico e um ou diversos resíduos de ácido glutâmico. Sintetizado por plantas superiores e microorganismos é amplamente distribuído na natureza, principalmente em vegetais de folhas verdes, leveduras e órgãos parenquimatosos, como fígado e rim. Em menor concentração é encontrado em frutas cítricas, feijão, nozes, batata, ovos e leite. Possui características fotossensíveis e termolábeis, fazendo com que cerca de 90% do seu conteúdo dietético seja comprometido pelo cozimento prolongado.

O folato participa de diversas reações metabólicas, dentre elas na formação do DNA e do RNA através da biossíntese de purinas e pirimidinas e, na formação da metionina através do metabolismo da homocisteína. Age na forma de coenzima ou de substrato nestas reações, de modo que o folato absorvido, é metabolizado à forma de tetraidrofolato e posteriormente à metiltetraidrofolato. A forma tetraidrofolato serve como substrato para a síntese de purinas e de pirimidina e para a conversão da serina a glicina, enquanto que a forma metiltetraidrofolato, serve como doador do grupo metil para a homocisteína para formar a metionina.

Vários estudos têm relacionado o papel do folato na patogenia de diversas doenças. Anemia, doenças cardiovasculares, processos tromboembólicos, defeitos de tubo neural, doenças neuropsiquiátricas, complicações gestacionais, defeitos congênitos e cânceres são algumas delas. Os mais recentes estão relacionados com a mutação do gene da metileno tetraidrofolato redutase (MTHFR), uma das enzimas-chaves do metabolismo do folato. São conhecidas duas mutações: a C677T e a A1298C; a primeira confere uma termolabilidade e tem atividade enzimática diminuída de aproximadamente 35% nos heterozigotos e de 70% nos homozigotos, a segunda não confere termolabilidade e apresenta diminuição de atividade em menor extensão em relação a C677T.

Indivíduos com mutação no gene da MTHFR e ou deficientes de folato apresentam níveis elevados de homocisteína, que é um fator de risco para doenças vascular coronariana, cerebral ou periférica e para trom-

bose venosa. Apesar da grande quantidade de dados epidemiológicos a favor da relação entre hiperhomocistemia e o aumento do risco para essas doenças, os mecanismos são parcialmente compreendidos. Porém, sabe-se que a suplementação com ácido fólico diminui o nível de homocisteína no sangue, sugerindo uma possível função desta vitamina na prevenção, não só das doenças arteroscleróticas e aterotrombóticas, como também em outras doenças que estão implicadas à hiperhomocistemia, como osteoporose, defeitos do desenvolvimento e retardo mental em crianças.

A relação entre o folato e o risco e prevenção de cânceres vem sendo bastante estudada. Tem-se encontrado evidências que o folato pode influenciar nos processos carcinogênicos através dos seguintes mecanismos: alteração na síntese, reparo e estabilidade do DNA, gerando mutações; redução da metilação do DNA, provocando alteração no mecanismo epigenético, ou seja, descontrolando a expressão gênica; e na ativação de proto-oncogenes. Porém, deve-se ressaltar que o risco de desenvolver câncer não se deve apenas ao folato, outros fatores podem estar associados como os ambientais, os genéticos, o consumo de álcool e fumo, com também estar associado com deficiências de outras vitaminas como as B₁₂ e B₆.

A deficiência de folato, de um modo geral, pode ser decorrente da ingestão inadequada (baixo consumo de fontes alimentares ou perda da vitamina no cozimento); absorção prejudicada (drogas, diarreias crônicas, antagonistas do ácido fólico); e por demanda aumentada como na gestação e no crescimento. A primeira manifestação clínica de uma deficiência prolongada é o surgimento de uma anemia megaloblástica, manifestada pela presença de megaloblastos na medula óssea e de macrovalócitos no sangue periférico, decorrentes da falha na duplicação do DNA.

Na gestação a deficiência de folato está associada a várias desordens como: deslocamento de placenta, abortos de repetição, parto prematuro, recém nascidos com baixo peso, anemia megaloblástica, hemorragia pós parto e mal formação congênita, como a fenda palatina e os defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN).

Embora tenha-se comprovado a eficácia da suplementação de folato na redução da incidência das do-

enças de defeitos de fechamento do tubo neural, como anencefalia, espinha bífida e encefalocele, os mecanismos desta relação ainda são desconhecidos. Há suposições que esta vitamina teria a capacidade de modificar a expressão de um gene que leva ao defeito genético. A incidência mundial de DFTN varia entre 1-5 por 1000 nascimentos e no Brasil, estima-se em 1,6/1000 nascimentos.

Fortificar alimentos com ácido fólico foram as medidas preventivas que vários países tomaram para reduzir a incidência de DFNTs. Nos Estados Unidos, cereais são fortificados desde 1998 e houve redução de DFNTs em torno de 40%. Na Costa Rica resultou num efetivo impacto na saúde pública, pois além da redução de 74% no número de DFNTs, houve uma redução de deficiência de folato em torno de 87%.

No Brasil, o Ministério da Saúde e a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) através da Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002, tornou obrigatória a fortificação das farinhas de trigo e milho com ácido fólico e ferro, a partir de junho de 2004. Cada 100g de farinha deverá conter 150mcg de ácido fólico e 4,2mg de ferro. Com isso, tanto as farinhas vendidas diretamente ao consumidor, quanto aquelas utilizadas como matéria-prima pelas indústrias na fabricação de outros produtos, deverão apresentar maior quantidade de ácido fólico e ferro em sua formulação final.

Com tal medida, espera-se que a incidência de deficiência de folato, de ferro e os índices de DFNTs diminuam significativamente. Sabe-se que a prevalência de deficiência de folato é mais elevada em pessoas idosas, lactentes e mulheres grávidas. Porém, no Brasil faltam dados epidemiológicos desse índice na população em geral. Num levantamento realizado no Instituto Adolfo Lutz - Divisão de Patologia - Seção de Hematologia, com dados da rotina no período de 2000 a 2003, encontrou-se

um índice de 6,1% de mulheres grávidas com baixa quantidade de folato sérico. No Rio de Janeiro foi visto que há uma prevalência alta (51,3%) de deficiência de folato na dieta das mulheres grávidas, considerando ingestão abaixo de 600mcg/dia, que é a quantidade de folato recomendado pela RDA (Recommended Dietary Allowances), neste grupo de mulheres. Em outro estudo realizado na cidade de São Paulo, foi observado que 44% das mulheres não usuárias de contraceptivos hormonais apresentavam níveis de folato intra-eritrocitário reduzidos.

A RDA tem recomendado uma ingestão de 600mcg de folato na gestação, sendo que 400mcg devem ser adquiridas através da suplementação vitamínica e o restante da dieta alimentar. Para a prevenção dos DFTNs, vários pesquisadores recomendam o consumo de 400 a 500 mcg de ácido fólico diariamente, desde três meses antes da concepção até a décima segunda semana da gestação, em razão da formação do tubo neural ocorrer nas primeiras semanas de gestação. Recomendações maiores, entre 4 a 5mg de ácido fólico, são dadas às mulheres com antecedentes de DFTNs, visando prevenir a recorrência.

Embora sejam desconhecidos os mecanismos bioquímico e genético pelo qual o desequilíbrio do metabolismo do folato predispõe ao desenvolvimento de anormalidades e doenças, bem como o efeito protetor desta vitamina em diversas patologias, a fortificação de alimentos pode ser considerada uma medida importante de saúde pública, pois poderá beneficiar a população em geral na prevenção e ou na redução de anemia, de doenças cardiovasculares, de processos tromboembolíticos, defeitos congênitos, complicações gestacionais e cânceres. Nos países em que tal medida de fortificação foi implantada há quase uma década, os resultados tem sido efetivos, porém ainda não se sabe os efeitos a longo prazo desse programa de fortificação para assegurar os benefícios esperados.