



Relação entre ácido fólico e o transtorno do espectro autista

Ana Beatriz Vieira de Oliveira¹; <https://orcid.org/0009-0003-7949-5148>

Anna Julia Antunes Chaves¹; <https://orcid.org/0009-0008-1951-514X>

Maria Gabriela de Moraes Raymundo¹; <https://orcid.org/0009-0005-8949-0898>

Mariana Araújo Faria¹; <https://orcid.org/0009-0001-7575-6377>

Sérgio Elias Vieira Cury¹; <https://orcid.org/0000-0002-9847-2318>

1 - UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, RJ.

anabeatrizvieiraa@gmail.com

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma alteração complexa do neurodesenvolvimento humano, caracterizado por deficiências sociais e de comunicação, hipersensibilidade sensorial com dificuldades de adaptação a mudanças inesperadas, bem como interesses restritos e comportamentos repetitivos.

Objetivo: o objetivo do presente estudo é o de contribuir no esclarecimento de dúvidas sobre a participação ou não do ácido fólico, na etiologia do TEA. **Métodos:** Foram realizadas buscas eletrônicas nas bases de dados virtuais BIREME e Retrieval System Online (PubMed/MEDLINE), incluindo artigos publicados em inglês, espanhol e português. Foram utilizados os uni-termos autismo, autism spectrum disorder e folic acid, e com o uso dos operadores booleanos “AND” e “OR”, observando-se o período dos últimos 10 anos. **Resultados:** Após a avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, 23 artigos foram selecionados para o estudo do ácido fólico, onde a maioria concluía que são necessárias mais pesquisas nessa temática, correlacionando o uso de ácido fólico com o transtorno do espectro autista. **Conclusão:** Diante da revisão proposta, pode-se concluir, com ressalvas, que o ácido fólico participa na etiologia de desenvolvimento do TEA.

Palavras-chave: Autismo. Transtorno do espectro autista. Ácido fólico.



INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro do autista (TEA) é uma alteração complexa do neurodesenvolvimento humano, caracterizado por deficiências sociais e de comunicação, hipersensibilidade sensorial com dificuldades de adaptação a mudanças inesperadas, bem como interesses restritos e comportamentos repetitivos (Hoxha *et al.*, 2012; Christensen *et al.*, 2019). Segundo a Organização Mundial de Saúde (2023) estima-se que uma em cada 100 crianças possui a alteração (Zeidan *et al.*, 2022; WHO, 2023).

As causas ainda são desconhecidas, mas existem evidências científicas disponíveis que sugerem que muitos fatores podem contribuir para a probabilidade de uma criança desenvolver o transtorno, incluindo fatores ambientais e genéticos (WHO, 2023).

As modificações dependentes da epigenética no cérebro, como a morfologia e conectividade dos neurônios, ocorrem mais frequentemente durante a gravidez e no período perinatal (Dominguez-Salas *et al.*, 2011; Hoxha *et al.*, 2012).

Entre os fatores de risco ambientais mais frequentemente considerados para a alteração, e que podem influenciar o metabolismo materno, está a nutrição (Dominguez-Salas *et al.*, 2011).

O Ácido Fólico é uma vitamina do grupo B solúvel em água, naturalmente presente em uma ampla variedade de alimentos em diferentes concentrações. É um nutriente essencial que suporta múltiplas funções, sendo que diferentes formas participam de diferentes reações importantes, como metilação e replicação de DNA, além de ser um cofator em uma infinidade de reações de carbono, com influência direta na biossíntese e manutenção epigenética (Ducker; Rabinowitz, 2017; Tisato *et al.*, 2021).

Os níveis reduzidos de ácido Fólico estão ligados às condições como doenças neurológicas e cardiovasculares, e um risco aumentado para o TEA (Moat *et al.*, 2004; Bailey; Berry, 2005; Djukic, 2007).

Pesquisas têm sido realizadas sobre a possível relação entre a presença de ácido fólico circulante antes ou durante a gravidez, seu metabolismo e o aparecimento de TEA, isso devido à participação que o mesmo exerce nas células cerebrais em desenvolvimento, síntese de DNA, formação de neurotransmissores e mielinização, sendo que ainda existem muitos resultados conflitantes sobre o assunto.



O objetivo do presente estudo é o de contribuir no esclarecimento de dúvidas sobre a participação ou não do ácido fólico, na etiologia do TEA.

METODOLOGIA

Foram realizadas buscas eletrônicas nas bases de dados virtuais BIREME e Retrieval System Online (PubMed/MEDLINE), incluindo artigos publicados em inglês, espanhol e português. Foram utilizados os uni-termos autism, autism spectrum disorder e folic acid, e com o uso dos operadores booleanos “AND” e “OR”, observando-se o período dos últimos 10 anos. Artigos anteriores a esse prazo, mas que foram considerados importantes devido ao seu conteúdo, também foram utilizados.

REVISÃO DE LITERATURA

Historicamente, a origem do TEA era um assunto pouco divulgado, e sua causa era atribuída à uma situação dolosa ocasionada por pais ou responsáveis (Bialer; Voltolini, 2022).

O autismo tem sido classificado em três níveis distintos: o Nível 1, chamado Síndrome de Asperger, conhecido como autismo leve, mais comum em pessoas do sexo masculino e quando não identificada na infância em sua fase adulta pode desenvolver quadros de ansiedade e depressão com maior facilidade (Souza; Gonçalves; Cunha, 2019; Araújo *et al.*, 2022). O nível 2, conhecido como autismo moderado, é caracterizado pelo fato de que os portadores desse tipo de autismo possuem um nível pouco mais grave de deficiência nas relações sociais possuindo alguns sinais característicos como dificuldade interação e na comunicação verbal e não verbal (Souza; Gonçalves; Cunha, 2019). O nível 3, é o transtorno autista propriamente dito, é caracterizado como autismo severo podendo perder habilidade de comunicação, interação social e linguística, com poucas chances de recuperação, as pessoas diagnosticadas com esse grau de autismo, necessitam ainda mais de suporte (Zanom *et al.*, 2017; Araújo *et al.*, 2022).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2014), pesquisas estimam uma prevalência média global de 62/10.000. Sendo assim, uma em cada cem criança tem o transtorno do espectro autista. Estimativas apontam que o continente americano e/ou europeu apresenta maior incidência de casos.



Ribeiro (2022) documentou uma maior prevalência na América do Norte, coletando dados por meio de registro. Os dados indicam um aumento da incidência do transtorno autista nas últimas décadas, concluindo que é necessário monitorar quantas crianças e adolescentes são afetados pelo TEA.

No Brasil, há poucos estudos epidemiológicos, entretanto, acredita-se que exista mais de 2 milhões de pessoas afetadas pelo TEA.

Paula *et al.* (2019) em um estudo piloto apresentaram resultados preliminares sobre a prevalência do Transtorno Global do Desenvolvimento na América do Sul. Tal estudo foi realizado em uma cidade no Sudeste do Brasil, em que 1470 crianças entre 7 e 12 anos de idade e foram identificados apenas 4 casos de transtornos globais do desenvolvimento, ou seja, 2,7 casos por 1.000 crianças.

A Sociedade Brasileira de Pediatria (2019) identificou uma série de sinais clínicos sugestivos de Transtorno do Espectro Autista (TEA) no primeiro ano de vida, incluindo perda de habilidades já adquiridas, falta de resposta a estímulos sociais, baixo contato ocular, pouca vocalização, falta de resposta ao nome, entre outros. Estes sinais podem indicar a necessidade de avaliação e intervenção precoce para crianças em risco de TEA.

O metabolismo do ácido fólico está associado a muitos processos bioquímicos, que por sua vez, apoiam funções celulares importantes como proliferação celular, respiração mitocondrial e regulação epigenética. Não surpreendentemente, seu metabolismo anormal tem sido associado a uma série de alterações (Zheng; Cantley, 2019).

Maia *et al.* (2020) realizaram uma revisão de literatura em que aborda o ácido fólico como sendo a forma sintética do folato, sendo a diferença entre eles existência de apenas um próton. Essa vitamina é importante na formação do DNA, RNA e na multiplicação celular, sendo essencial para a formação fetal. Em casos da insuficiência dessa substância, alterações cromossômicas podem acontecer e isso se relaciona com o TEA.

Raghavan *et al.* (2018) realizaram um estudo no intuito de examinar a associação prospectiva entre suplementação multivitamínica durante a gravidez e medidas de biomarcadores dos níveis plasmáticos maternos de ácido fólico e vitamina B12 ao nascimento, e o risco de Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) da criança. No estudo foram incluídos 1.257 pares (mãe e filho), acompanhados desde o



nascimento e durante toda a infância no Boston Medical Center (EUA). Os dados de diagnóstico utilizados para o TEA foram obtidos a partir dos registros médicos eletrônicos. Os autores concluíram que houve uma relação entre o consumo de multivitamínicos maternos e risco de TEA. Níveis plasmáticos maternos extremamente elevados de AF e vitamina B12 ao nascimento foram associados ao risco de TEA.

É controverso a relação da suplementação com altas doses de ácido fólico, segundo pesquisas apontam que o ácido fólico pode ser um fator ambiental que provoca o transtorno, se analisados os níveis de folato na sorologia de mães de crianças autistas, e a quantidade ingerida pela sua forma sintética. O fechamento do tubo neural ocorre no mesmo tempo em que pode ocorrer e desencadear o desenvolvimento do TEA, fato analisado durante essas duas últimas décadas, onde aconteceram várias campanhas e alertas para a suplementação pelo ácido fólico, levando em conta os níveis altos de homocisteína em sangue de crianças portadoras (CRUZ *et al.*, 2021, p11)

Cabral e Lourenço (2023) verificaram que o ácido fólico é um nutriente essencial e que sua deficiência causa complicações neurológicas. A vitamina B9 é crucial no período gestacional devido a sua relação com a hematopoese no organismo fetal. Os autores concluíram que a suplementação materna de ácido fólico no momento da concepção estava associada a um menor risco de desenvolver transtorno autista.

DISCUSSÃO

Um fato observado é que em quase a totalidade dos artigos aqui incluídos, não diferenciando-se os que encontraram associação ou não da participação do AF na gênese do TEA, sempre apareceu a mensagem final informando da necessidade de novos estudos para se confirmar os achados. Tamanho de amostras variadas, variáveis geográficas ou mesmo calibragem nos estudos, podem ter contribuído para o fato.

As deficiências de neurodesenvolvimento na comunicação, interação social e cognição prejudicam seriamente o funcionamento diário das pessoas com TEA, dificultando seu desenvolvimento, aprendizado educacional e comportamento social, impõem um enorme fardo emocional e econômico às famílias, exigindo dedicação de tempo quase que integral, especialmente em contextos onde o acesso aos serviços e



ao apoio são inadequados. No mundo, a maioria dos indivíduos com esse transtorno, bem como suas famílias, não recebem nenhum cuidado dos sistemas de saúde ou de assistência social.

Os artigos foram agrupados em duas categorias: a) ácido fólico como proteção contra TEA; b) aumento do risco do TEA pelo uso excessivo de ácido fólico.

Levine *et al.*, em 2018, examinaram as associações do uso materno de ácido fólico durante a gravidez com o risco de desenvolvimento do transtorno do espectro autista. Em suas pesquisas constataram que a exposição materna ao ácido fólico durante a gestação está associada a um risco reduzido de TEA.

Silva, em 2020, apontou que o ácido fólico traz um efeito benéfico para a formação do feto, reduzindo até 70% do transtorno autista.

Cabral e Lourenço, em 2023, verificaram que o ácido fólico é essencial e desempenha um papel importante no desenvolvimento embrionário, portanto concluíram que a suplementação materna de ácido fólico no momento da concepção estava associada a um menor risco de desenvolver transtorno autista.

Em 2022, Mills *et al.* Constataram que a maioria dos relatórios conclui que o uso do folato protege contra o TEA em doses adequadas e que os efeitos adversos acontecem pelo uso excessivo da mesma, visto que o seu uso tem importância reforçada pela relação com o fechamento do tubo neural.

Raghavan *et al.*, realizou uma pesquisa no Boston Medical Center com mães e filhos sendo acompanhados durante a infância, medindo o folato de plasma materno após o nascimento. Concluiu que altos níveis de ácido fólico foram relacionados com riscos de desenvolvimento do TEA.

CONCLUSÕES

Diante da revisão proposta, pode-se concluir, com ressalvas, que o ácido fólico participa na etiologia de desenvolvimento do TEA.

Pelo que foi observado nos trabalhos analisados, é importante destacar que o assunto é por demais controverso, e ainda carece de novos estudos e novas descobertas.



REFERÊNCIAS

ARAÚJO, M.F.N. et al. Autismo, níveis e suas limitações: uma revisão integrativa da literatura. **PSCR**, v.02, n. 05, p.8-20, 2022.

BAILEY, L.B.; BERRY, R.J. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage. **Am. J. Clin. Nutr** v. 81, p. 213S–1217S, 2005.

BIALER, M.; VOLTOLINI, R. Autismo: história de um quadro e o quadro de uma história. **Psicologia em Estudo**, v. 27, p. e45865, 2022.

CABRAL, P.; LOURENÇO, T. A suplementação por ácido fólico como causa do transtorno do espectro autista (TEA): Análise de evidências. **Rev Multi Nord Min** v. 7. N. 1, p. 1- 15, 2023.

CASTRO, K. Folic acid and autism: What do we know? **Nutr Neuroscib** v. 19, n. 7, p. 319-7, 2016.

CHRISTENSEN, D.L. et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 4 years-Early Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, Seven Sites, United States, 2010, 2012, and 2014. **MMWR Surveill. Summ.** N. 68, p. 1–19, 2019.

DJUKIC, A. Folate-Responsive Neurologic Diseases. **Pediatr. Neurol** v. 37, p. 387–97, 2007.

DOMINGUEZ-SALAS, P. et al. Maternal nutritional status, C1 metabolism and offspring DNA methylation: A review of current evidence in human subjects. **Proc. Nutr. Soc** n. 71, p. 154–65, 2011.

DUCKER, G.; RABINOWITZ, J.D. One-Carbon Metabolism in Health and Disease. **Cell Metab** n. 25, p. 27–42, 2017.

HOXHA B. et al. Folic Acid and Autism: A Systematic Review of the Current State of Knowledge. **Cells** v. 10, n. 8, p. 1976, 2021.

MAIA, C.S. et al. Transtorno do espectro autista e a suplementação por ácido fólico antes e durante a gestação Autism spectrum disorder and folic acid supplementation before and during pregnancy. **J Bras Psiquiatr** v. 68, n. 4, 231-43, 2019.

MOAT, S.J. et al. Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. **J. Nutr. Biochem** v. 15, p. 64–79, 2004.

NASSER, C. Semana da Conscientização Sobre a Importância do Ácido Fólico. **J Epilepsy Clin Neurophysiol** v. 11, n. 4, p. 199-203, 2005.

OZÓRIO, A.; ALMEIDA, J. Suplementação com ácido fólico entre gestantes no extremo Sul do Brasil: prevalência e fatores associados. **Ciência & Saúde Coletiva** v. 22, n. 2, p. 535-42, 2017.



RAGHAVAN, R. et al. Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B12 Levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. **Paediatr Perinat Epidemiol** v. 32, n. 1, p. 100-11, 2018.

SBP – Sociedade Brasileira de Pediatria. Manual de Orientação - **Transtorno do Espectro do Autismo**, 2019. Disponível em [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21775c-MO_-_Transtorno do Espectro do Autismo.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21775c-MO_-_Transtorno_do_Espectro_do_Autismo.pdf). |Acesso em: 30/03/2024.

SILVA, J.B.M. A correlação do excesso de ácido fólico na gestação e o transtorno do Espectro Autista (TEA). **Rev Cient Multidiscip Núcleo Conh** v. 9, n. 12, p.152-66, 2020.

SOUZA, A. R.; GONÇALVES, D. M.; CUNHA, D.R. **Transtorno do espectro autista: uma introdução**. Anais do Seminário Científico e Cultural da AJES Faculdade do Norte de Mato Grosso, p. 1-4, 2019.

TISATO, V. et al. Genetics and Epigenetics of One-Carbon Metabolism Pathway in Autism Spectrum Disorder: A Sex-Specific Brain Epigenome? **Genes** v. 12, p. 782, 2021.

VIRK, J. et al. Preconceptional and prenatal supplementary folic acid and multivitamin intake and autism spectrum disorders. **Autism** v. 20, n. 6, p. 710-8, 2016.

WHO – World Health Organization. Autismo. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders?gad_source=1&gclid=EAIaIQobChMIvNuYI9ethQMVB2JIAB2CoQhUEAA YASAAEgLZW_D_BwE. Acesso em 06/04/24.

ZEIDAN, J. et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. **Autism Research** 2022 March. *Autism Research* v 15: p. 778-90, 2022.

ZHENG, Y.; CANTLEY, L. C.

Toward a better understanding of folate metabolism in health and disease **Exp. Med** v. 16, n. 2, p. 253–66, 2019.

ZANON, Regina Basso et al. Diagnóstico do autismo: relação entre fatores contextuais, familiares e da criança. **Psicol. teor. prat.**, São Paulo , v. 19, n. 1, p