

**A SUPLEMENTAÇÃO POR ÁCIDO FÓLICO COMO CAUSA DO
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA): ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS**

**FOLIC ACID SUPPLEMENTATION AS A CAUSE OF AUTISM SPECTRUM
DISORDER(ASD): EVIDENCE ANALYSIS**

Patrícia Espanhol Cabral

Enfermeira, professora e coordenadora; Alfa Unipac Aimorés, Brasil

Email: patyespanholmaria@gmail.com

Thábita Vicente Lourenço

Graduanda em Enfermagem, Alfa Unipac Aimorés, Brasil

Email: thabitavicente@outlook.com

RESUMO

O transtorno do espectro autista está condicionado a um grupo de condições que gera prejuízo no comportamento social e na comunicação. O presente artigo traz uma pesquisa bibliográfica, exploratória, que buscou analisar evidências sobre a suplementação por ácido fólico como causa do Transtorno do Espectro do Autismo (TEA). O principal achado foi que o uso materno de suplementos de ácido fólico na época da concepção foi associado a um menor risco de transtorno autista. As exposições ambientais podem influenciar o desenvolvimento do cérebro durante diferentes estágios, incluindo formação e fechamento do tubo neural, diferenciação e migração celular, formação de estruturas como colunas corticais, sinaptogênese e mielinização. Esse achado não estabelece uma relação causal entre o uso de ácido fólico e o transtorno autista, mas fornece uma justificativa para replicar as análises em outras amostras do estudo e investigar fatores genéticos e outros mecanismos biológicos que podem explicar a associação inversa.

Palavras chave: Autismo; Gravidez; Suplementação; Ácido fólico.

ABSTRACT

Autism spectrum disorder is caused by a group of conditions that cause impairment in social behavior and communication. This article presents an exploratory bibliographical research, which sought to analyze evidence on folic acid supplementation as a cause of Autism Spectrum Disorder (ASD). The main finding was that maternal use of folic acid supplements at the time of conception was associated with a lower risk of autistic disorder. Environmental exposures can influence brain development during different stages, including neural tube formation and closure, cell differentiation and migration, formation of structures such as cortical columns, synaptogenesis,

and myelination. This finding does not establish a causal relationship between folic acid use and autistic disorder, but it does provide a rationale for replicating the analyzes in other study samples and investigating genetic factors and other biological mechanisms that may explain the inverse association.

Keywords: Autism; Pregnancy; Supplementation; Folic acid.

1. INTRODUÇÃO

O presente artigo traz uma pesquisa bibliográfica, exploratória, que buscou analisar evidencias sobre a suplementação por ácido fólico como causa do Transtorno do Espectro do Autismo (TEA), que é considerado um grupo de doenças heterogêneas do neurodesenvolvimento em que três aspectos principais são caracteristicamente afetados: atrasos significativos nas habilidades de linguagem e comunicação (comunicação verbal e não verbal), distúrbios de linguagem quando se desenvolve, alterações significativas nas relações sociais recíprocas comportamento, repertório limitado e estreito de interesses e comportamentos (relações sociais) e presença de rotinas e comportamentos repetitivos, como arrumar objetos obsessivamente ou seguir rotinas muito específicas que levam a comportamentos estereotipados e restritos com um espectro clínico que varia de alterações leves a graves.

As exposições ambientais podem influenciar o desenvolvimento do cérebro durante diferentes estágios, incluindo formação e fechamento do tubo neural, diferenciação e migração celular, formação de estruturas como colunas corticais, sinaptogênese e mielinização. O ácido fólico tem se posicionado como um nutriente essencial na dieta de gestantes, pois demonstrou prevenir defeitos de fechamento do tubo neural quando administrado antes e durante o primeiro trimestre de gestação (SILVA *et al*, 2021).

Entende-se que a vitamina B9 é, por sua vez, essencial para a adequada formação, crescimento e manutenção de várias estruturas do sistema nervoso central, razão pela qual outros possíveis benefícios foram encontrados, como a redução do risco de distúrbios graves de linguagem e atenção, esquizofrenia, desfechos do desenvolvimento neurológico, pré-eclâmpsia, baixo peso ao nascer e parto prematuro (BARBOSA *et al*, 2020).

As deficiências dietéticas são particularmente comuns durante a gravidez devido ao aumento das demandas metabólicas colocadas na unidade

fetoplacentária e demonstraram influenciar o desenvolvimento estrutural e funcional. Com base nessas observações e no interesse de encontrar fatores etiológicos para múltiplos problemas neurológicos e, portanto, medidas preventivas, estudos têm sido realizados com o objetivo de determinar o benefício do consumo de ácido fólico em filhos de mães que recebem essa intervenção antes e durante a gestação (BARBOSA *et al*, 2020).

Certos achados estruturais e funcionais foram documentados em pacientes com TEA. Dentre elas, destacam-se as alterações na síntese de serotonina; atividade cerebral diferente da de pessoas saudáveis; diminuição das células de Purkinje em nível cerebelar, alteração anatômica nos lobos frontal e temporal com presença de colunas neuronais mais numerosas, porém menores e menos compactas, e alterações mesencefálicas e neocorticais.

Todos os processos fisiopatológicos deste distúrbio neurológico ainda são completamente desconhecidos e, portanto, algumas hipóteses explicativas têm sido propostas. Atualmente, essa doença é considerada o resultado de uma combinação de fatores genéticos e ambientais que alteram o desenvolvimento normal do sistema nervoso centra. O componente genético é sustentado pelo aumento do risco de TEA entre irmãos e pela estreita associação com certas doenças como síndrome do X frágil, alterações no braço longo do cromossomo 15, síndrome de San Filippo, síndrome de Smith-Magenis, fenilcetonúria, síndrome de Angelman e síndrome de Smith -Síndrome de Lemli-Opitz (SILVA *et al*, 2021).

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 O ESPECTRO AUTISTA

Os transtornos do espectro do autismo são um grupo de condições. Eles são caracterizados por algum grau de prejuízo no comportamento social e na comunicação. Outras características são padrões atípicos de atividades e comportamentos, como dificuldade em mudar de uma atividade para outra, foco em detalhes e reações incomuns a sensações (BARBOSA *et al*, 2020).

As habilidades e necessidades das pessoas com autismo são variáveis e podem mudar ao longo do tempo. Enquanto algumas pessoas com autismo são

capazes de viver de forma independente, outras têm deficiências graves que requerem cuidados e apoio ao longo da vida. O autismo geralmente afeta a educação e as oportunidades de trabalho. Além disso, as demandas de cuidado e apoio às famílias podem ser significativas. As atitudes da sociedade e o apoio das autoridades locais e nacionais são fatores importantes que determinam a qualidade de vida das pessoas com autismo.

Tan *et al* (2020), afirma que as características do autismo podem ser detectadas em crianças pequenas, mas muitas vezes o autismo não é diagnosticado até muito mais tarde. Pessoas com autismo geralmente têm comorbidades, incluindo epilepsia, depressão, ansiedade, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e comportamentos desafiadores, como distúrbios do sono e automutilação. O nível de funcionamento intelectual é extremamente variável e pode variar de profundo comprometimento a habilidades cognitivas superiores.

Estima-se que uma em cada 160 pessoas em todo o mundo tenha transtorno do espectro do autismo. Esta estimativa é apenas uma média e a prevalência relatada varia consideravelmente entre os estudos. No entanto, vários estudos bem controlados relatam taxas significativamente mais altas. A prevalência desses distúrbios em muitos países de baixa e média renda ainda é desconhecida (CRUZ *et al*, 2021).

2.1.1 Causas

Com base na ciência disponível, provavelmente existem muitos fatores que tornam uma criança mais propensa a transtornos do espectro do autismo, incluindo fatores ambientais e genéticos. Os dados epidemiológicos disponíveis mostram conclusivamente que não há relação causal entre a vacina contra o sarampo-caxumba-rubéola e os transtornos do espectro do autismo. Estudos anteriores que sugeriam a existência de tal vínculo, na verdade, apresentavam falhas metodológicas significativas (BARBOSA *et al*, 2020).

Também não há evidências de que qualquer uma das vacinas infantis possa aumentar o risco de distúrbios do espectro do autismo. A revisão dos dados disponíveis sobre a ligação potencial entre o tiomersal usado como conservante e adjuvantes de alumínio em vacinas inativadas e o risco de

transtornos do espectro do autismo indicou claramente que as vacinas não aumentaram o risco de transtornos do espectro do autismo (MIRZA e SHARMA, 2019).

2.1.2 Avaliação e gestão

Existe uma vasta gama de intervenções, desde a primeira infância e ao longo da vida, que podem otimizar o desenvolvimento, a saúde, o bem-estar e a qualidade de vida das pessoas com autismo. O acesso precoce a intervenções psicossociais baseadas em evidências pode melhorar as habilidades de comunicação e o comportamento social de crianças com autismo. Recomenda-se que o desenvolvimento da criança seja monitorado como parte dos cuidados materno-infantis de rotina (MIRZA e SHARMA, 2019).

Dentro desse contexto, como afirma Cruz *et al* (2021), é importante que, uma vez diagnosticado um transtorno do espectro autista, crianças, adolescentes e adultos com autismo e seus cuidadores recebam informações, serviços, encaminhamento para serviços especializados e suporte prático com base nas necessidades e preferências individuais em mudança. As necessidades de saúde das pessoas com autismo são complexas e requerem uma gama de serviços integrados, incluindo serviços de promoção da saúde, cuidados e reabilitação. É importante que o setor da saúde colabore com outros setores, como educação, emprego e ação social.

Intervenções para pessoas com autismo e outras deficiências de desenvolvimento devem ser projetadas e realizadas com a participação dessas pessoas. Seus cuidados devem ser acompanhados de medidas tomadas em nível comunitário e social para tornar seu ambiente físico mais acessível, seu ambiente social mais acolhedor e mentalidades mais solidárias (MIRZA e SHARMA, 2019).

Todos, incluindo aqueles com autismo, têm o direito de desfrutar do mais alto padrão possível de saúde física e mental. E, no entanto, as pessoas com autismo muitas vezes enfrentam estigma e discriminação. Por exemplo, eles podem ser injustamente privados de cuidados de saúde, acesso à educação e oportunidades de participar da vida de suas comunidades (SILVA *et al*, 2021).

Barbosa *et al* (2020), afirma que pessoas com autismo têm os mesmos problemas de saúde que a população em geral. No entanto, eles também podem precisar de cuidados de saúde especiais por causa de seu transtorno do espectro autista ou outras condições concomitantes. Eles podem ser mais vulneráveis a doenças crônicas não transmissíveis devido a fatores de risco comportamentais, como falta de atividade física ou dieta inadequada e correm maior risco de violência, trauma e abuso.

As pessoas com autismo devem poder acessar os serviços de saúde para receber cuidados gerais de saúde como o restante da população, incluindo serviços de promoção e prevenção da saúde e tratamento de condições agudas e crônicas. No entanto, suas necessidades de saúde são menos bem atendidas do que as da população em geral. Eles também são mais vulneráveis em emergências humanitárias. Um obstáculo comum é o mal-entendido e a concepção errônea do autismo por parte dos cuidadores (MIRZA e SHARMA, 2019).

2.2 SUPLEMENTAÇÃO POR ÁCIDO FÓLICO

No início da década de 1990, as autoridades de saúde dos EUA começaram a recomendar que todas as mulheres que tentassem conceber deveriam tomar 400 microgramas (0,4 mg) de ácido fólico diariamente para prevenir defeitos do tubo neural em fetos. A medida é considerada uma das grandes histórias de saúde pública do último meio século. Mas um novo estudo sugere que altos níveis de vitamina em mulheres grávidas podem colocar as crianças em maior risco de desenvolver autismo na idade adulta. Embora existam alguns estudos em contrário, mostrando que níveis adequados de ácido fólico podem reduzir o risco de autismo.

A gravidez está frequentemente associada à diminuição das reservas corporais de alguns nutrientes, principalmente em mulheres jovens, de baixo nível socioeconômico, múltiparas e de baixa ingestão alimentar, o que pode levar a deficiências nutricionais específicas; entre eles ácido fólico, ferro e vitamina B12 (SILVA *et al*, 2021).

O ácido fólico é uma vitamina hidrossolúvel, cuja função mais importante é servir como coenzima em diferentes vias metabólicas. Essa vitamina

desempenha um papel relevante durante a gravidez, pois é responsável pelo aumento da síntese de ácidos nucléicos, devido ao aumento de suas demandas em resposta ao rápido crescimento tecidual, devido ao crescimento uterino, ao desenvolvimento da placenta, à expansão do volume sanguíneo e do crescimento fetal. A importância do estudo do ácido fólico reside no fato de que esta vitamina é um elemento essencial para a hematopoiese durante o crescimento corporal per se do organismo e durante a gravidez. Sua deficiência causa defeitos do tubo neural, como: espinha bífida, anencefalia, inencefalia, encefalocefalia e sirenomelia (SAMPAIO *et al*, 2021).

O folato (vitamina B-9) é importante na formação de glóbulos vermelhos e para o crescimento e função celular saudável. O nutriente é crucial durante o início da gravidez para reduzir o risco de defeitos congênitos do cérebro e da coluna vertebral.

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)

O folato é encontrado principalmente em vegetais folhosos verde-escuros, feijões, ervilhas e nozes. Frutas ricas em folato incluem laranjas, limões, bananas, melões e morangos. A forma sintética do folato é o ácido fólico. É um componente essencial das vitaminas pré-natais e está em muitos alimentos fortificados, como cereais e massas (MIRZA e SHARMA, 2019).

Uma dieta sem alimentos ricos em folato ou ácido fólico pode levar a uma deficiência de folato. A deficiência de folato também pode ocorrer em pessoas que têm condições, como doença celíaca, que impedem o intestino delgado de absorver nutrientes dos alimentos (síndromes de má absorção) (LIU *et al*, 2019).

A deficiência nutricional de folato tem ampla distribuição mundial com diferentes graus de gravidade, sendo a forma subclínica a mais prevalente em gestantes. Além disso, deve-se considerar a baixa biodisponibilidade dessa vitamina nos alimentos, bem como suas perdas que podem chegar a 50% durante o preparo comercial ou caseiro de alimentos, devido a práticas inadequadas de cozimento; com os quais os requisitos da gravidez não podem

ser cobertos. Isso favorece o desenvolvimento da deficiência, comprometendo seriamente a saúde da mãe e o crescimento do filho.

É importante destacar que, para o Brasuk, os dados sobre a contribuição dietética do folato não constam da Tabela de Composição de Alimentos para Uso Prático, para a qual é muito difícil estimar essa contribuição, a menos que o conteúdo das Tabelas seja usado. estrangeiros, o que em qualquer caso gera inconsistências nas estimativas.

O ácido fólico é uma vitamina B. O corpo o utiliza para produzir novas células. Pense em pele, cabelo e unhas. Essas e outras partes do corpo produzem novas células todos os dias. O ácido fólico é a forma sintética (o que significa que geralmente não ocorre naturalmente) de folato que é usada em suplementos e alimentos fortificados, como arroz, macarrão, pão e alguns cereais matinais (TAN *et al*, 2020).

2.2.1 O neurodesenvolvimento é influenciado pela metilação do ácido desoxirribonucleico

Documentação de problemas em áreas centrais do TEA, como comunicação, socialização e atenção em crianças <12 meses de idade apoia a noção de que a interrupção dos processos de neurodesenvolvimento durante o período pré e perinatal pode contribuir para o TEA. Em particular, as modificações epigenéticas durante a periconcepção são cada vez mais reconhecidas como tendo implicações duradouras no desenvolvimento em relação ao TEA (MAIA *et al*, 2020).

Um processo epigenético especialmente relevante e crucial para o neurodesenvolvimento é a metilação do DNA, que influencia a expressão gênica através da metilação de resíduos de citosina em dinucleotídeos CpG. A metilação do DNA depende da disponibilidade de doadores de metil na dieta, como folato, colina e metionina, que estão inter-relacionados através do metabolismo de um carbono. Mudanças na disponibilidade de folato ou outros doadores de metil podem afetar a capacidade de metilação do DNA, com potenciais consequências no desenvolvimento neurológico (SCHMIDT *et al*, 2017).

Durante o período periconcepcional, os padrões de metilação do genoma (com exceção de genes impressos) são estabelecidos pela primeira vez, começando com a desmetilação do DNA materno e paterno, seguida pela remetilação do genoma combinado. A desmetilação ocorre no embrião pré-implantação e geralmente é completada pelo estágio de mórula de 16 ou 32 células, cerca de 4 dias após a fertilização. Os níveis de metilação aumentam acentuadamente durante o estágio de blastocisto, cerca de 5 dias após a fertilização. Assim, mesmo antes que uma gravidez possa ser confirmada, uma alta concentração de doadores de metil na dieta é necessária para estabelecer padrões epigenéticos nas células do embrião em desenvolvimento (LIU *et al*, 2019).

Outra janela crítica ocorre durante o início da gravidez, na qual o cérebro começa a se desenvolver rapidamente. No primeiro mês de gestação, o sistema nervoso central começa a se formar com a neurogênese e migração celular ocorrendo no prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo. A neurogênese na maioria das estruturas corticais e subcorticais ocorre entre 5 e 25 semanas de gestação. O desenvolvimento de redes de neurônios funcionais requer altas concentrações de doadores de metil para diferenciação celular, pois a metilação do DNA é essencial para a viabilidade celular individual (TAN *et al*, 2020).

Modificações precoces na metilação do DNA que fazem com que as células cerebrais em desenvolvimento se desviem da diferenciação adequada podem resultar em reduções ou expansões irreversíveis de pools de neurônios. Conseqüentemente, a desregulação epigenética durante o período em que a organização cerebral se desenvolve pode resultar em alterações na conectividade cerebral) (VAN ELST *et al*, 2014).

2.3 ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS

O TEA é uma causa de transtornos mentais infantis no mundo, causando grandes danos à saúde física e mental das crianças, não existindo atualmente nenhum medicamento de tratamento especial. A etiologia e a patogênese do TEA são complexas, estudos anteriores descobriram que alguns fatores perinatais, como doenças da gravidez, uso inadequado de medicamentos e

idade dos pais, podem estar relacionados ao risco de TEA em seus filhos, mas o mecanismo específico é desconhecido (MAIA *et al*, 2020).

Silva *et al* (2021, p11), afirma em sua pesquisa que:

[...] o que podemos concluir é que o uso do ácido fólico durante a gestação, se usados na dosagem adequada e recomendada de 400 microgramas, tem efeito protetor quanto ao desenvolvimento de autismo, algo que todos os estudos concordam, e, portanto, não é um fator de risco. A Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM), com base nesses estudos, se posiciona a favor do uso de ácido fólico nas mesmas recomendações realizadas pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) e pelo American College of Medical Genetics (ACMG), ou seja, o consumo de 400 microgramas por dia, idealmente já iniciando um mês antes da gestação, seguindo até o terceiro mês da gestação, que além de ter seu efeito protetor confirmado já é comprovadamente seguro para a mãe e o bebê.

Estudos recentes descobriram que mães com concentrações mais baixas de ácido fólico no sangue durante a gravidez são mais propensas a ter TEA em seus filhos, sugerindo que a deficiência de ácido fólico durante a gravidez pode aumentar o risco de TEA em crianças. Estudos anteriores confirmaram que o ácido fólico, como carreador de um carbono, está envolvido no processo de metilação gênica e é um elemento importante na síntese de nucleotídeos no corpo humano.

Em concordância com o tópico 2.1.1, Sampaio *et al* (2021, p13), afirma que:

No que concerne ao uso de ácido fólico antes e durante a gestação e sua possível relação com o aumento da incidência do TEA, um maior número de periódicos ressalta com mais precisão seus efeitos benéficos na prevenção dos defeitos do tubo neural e outras malformações. Sendo assim, quando se analisa o risco-benefício da suplementação com ácido fólico na dose mínima diária de 0,4 mg (= 400 µg), dois a três meses antes da concepção até o final da gestação, ou continuando ao longo do período de amamentação, conclui-se que os benefícios sobrepujam os possíveis malefícios. No entanto, mais pesquisas devem ser realizadas na tentativa de comprovar se o tempo e a quantidade do uso dessa vitamina podem estar implicados no desenvolvimento do TEA.

A quantidade de ácido fólico pode induzir a proliferação de células-tronco neurais embrionárias e promover sua neurogênese. A metadiferenciação e aumentar a expressão do receptor $\beta 1$ do ácido γ -aminobutírico (tipo A) (GABRB1) para promover o desenvolvimento do sistema nervoso fetal, por outro lado, a deficiência de ácido fólico pode interromper a metilação normal do DNA e afetar a normalização da função dos genes e, em seguida, afetar o

desenvolvimento do sistema nervoso fetal, o que pode aumentar a suscetibilidade das crianças ao TEA (CRUZ *et al*, 2021).

Além disso, vários estudos em casa e no exterior também confirmaram que a terapia adjuvante com ácido fólico em crianças com TEA pode melhorar suas deficiências de comunicação cognitiva e de linguagem. Com base nisso, vários estudos no país e no exterior tentaram verificar a associação entre a suplementação materna de ácido fólico durante a gravidez e o risco de TEA em seus filhos, mas os resultados são inconsistentes. Um grande estudo norueguês descobriu que a suplementação de ácido fólico durante a gravidez pode reduzir significativamente o risco de TEA em crianças (FERREIRA, 2016).

O uso de suplementos de ácido fólico foi associado a maior nível socioeconômico e padrões de comportamento materno mais conscientes da saúde na amostra do estudo. Não podemos excluir a possibilidade de que alguma porção da associação inversa represente confusão residual não medida. No entanto, se a confusão residual fosse substancial, esperaríamos encontrar uma redução do risco associado ao uso de suplemento de óleo de peixe também, porque o uso de óleo de peixe estava associado às mesmas características parentais na amostra do estudo. Não foi observada tal redução de risco.

Também se espera que a associação inversa entre o uso de ácido fólico e o risco de transtorno autista persistisse no meio da gravidez (semana 22), o que não aconteceu. Não houve evidência de confusão residual nas análises ajustadas para doença materna e medicação, o que pode refletir o fato de as gestantes da coorte serem geralmente saudáveis e com baixas proporções de uso de medicamentos durante a gravidez. Não temos dados sobre transtornos psiquiátricos mais raros, mas acreditamos que é improvável que tais transtornos tenham tido alguma influência significativa (MAIA *et al*, 2020).

Evidências emergentes de estudos epidemiológicos (SILVA *et al*, 2021; BARBOSA *et al*, 2020) apoiam a noção de que o status de folato materno regulado por fatores dietéticos e genéticos no início da gravidez pode influenciar o risco de transtornos do espectro do autismo (TEA).

Grande parte da literatura existente sobre este tópico está sujeita a limitações, como potencial confusão por comportamentos saudáveis e outros fatores dietéticos, e exposição avaliada dentro de janelas de exposição limitadas. Como as evidências existentes são inconclusivas, mais pesquisas ainda

precisam ser conduzidas para verificar essa hipótese. A avaliação completa do estado funcional do folato materno durante os períodos pré e periconcepcional requer medição biológica de folato, vitamina B12 e homocisteína e variantes genéticas envolvidas no metabolismo de um carbono e mecanismos epigenéticos. Além de uma avaliação mais completa do estado funcional do folato materno, é necessária uma consideração cuidadosa de possíveis fatores de confusão (FERREIRA, 2016).

Além dos efeitos na metilação do DNA, o estado do folato pode influenciar o neurodesenvolvimento por meio de várias outras vias. Mutações no gene do receptor de folato 1 (FOLR1) que codifica o receptor de folato α (FR α) foram associadas a hipomielinização grave no cérebro de pacientes afetados . . Como a captação celular de folato metabolizado (MTHF) é mediada por FR α (juntamente com outras proteínas), mutações funcionais no FOLR1 também resultam em deficiência sistêmica de folato (CRUZ *et al*, 2021).

Além disso, o ciclo do folato está periféricamente envolvido na criação de fosfolípidios essenciais (por exemplo, fosfatidilcolina) e neurotransmissores (por exemplo, serotonina). Portanto, a disponibilidade reduzida de doadores de metil na dieta durante as principais janelas de exposição pode interferir na produção desses elementos críticos do neurodesenvolvimento (VAN SADELHOFF *et al*, 2019).

Descobriu-se que crianças com TEA exibem função serotoninérgica desregulada, bem como níveis mais baixos de fosfatidilcolina no plasma, em comparação com crianças com desenvolvimento típico. Finalmente, como o folato também está envolvido na síntese de DNA, a deficiência de folato pode resultar em reparo deficiente do DNA, induzindo danos ao DNA e morte neuronal. Isso é consistente com o trabalho demonstrando que a deficiência dietética de FA materno em camundongos afeta o desenvolvimento do neocórtex e outras regiões do cérebro, reduzindo o número de células progenitoras por meio de sua influência na mitose e apoptose celular (MAIA *et al*, 2020).

Embora uma revisão abrangente examinando folato e neurodesenvolvimento alterado esteja além do escopo deste artigo, outros autores revisaram essa literatura em detalhes (CRUZ *et al*, 2021).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ácido fólico é uma vitamina B essencial e desempenha um papel importante no desenvolvimento embrionário. A deficiência de ácido fólico pode causar distúrbios no desenvolvimento do cérebro fetal, que por sua vez afeta o desenvolvimento do sistema nervoso após o nascimento, e está intimamente relacionado com a incidência de TEA em crianças. Nos últimos anos, a relação entre o estado nutricional materno de ácido fólico durante a gravidez e o risco de TEA em seus filhos tem recebido muita atenção. Muitos estudos em casa e no exterior mostraram que a suplementação de ácido fólico durante a gravidez pode reduzir o risco de TEA em seus filhos.

No entanto, alguns estudos relataram que a suplementação de ácido fólico durante a gravidez não foi significativamente associada ao risco de TEA em crianças. Os resultados inconsistentes de estudos anteriores podem estar relacionados a fatores como diferentes tamanhos de amostra e diferenças étnicas entre os estudos.

Nosso principal achado foi que o uso materno de suplementos de ácido fólico na época da concepção foi associado a um menor risco de transtorno autista. Esse achado não estabelece uma relação causal entre o uso de ácido fólico e o transtorno autista, mas fornece uma justificativa para replicar as análises em outras amostras do estudo e investigar fatores genéticos e outros mecanismos biológicos que podem explicar a associação inversa.

4. REFERÊNCIAS

BARBOSA, Douglas Ferreira Rocha et al. Uso do ácido fólico no pré-natal e sua associação com o transtorno do espectro autista. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 6, p. 17663-17667, 2020.

CRUZ, Isabela Chaves Lira et al. O desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista está relacionado com a suplementação de altas doses de ácido fólico no período periconcepcional?. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 16, p. e88101623392-e88101623392, 2021.

FERREIRA, Natércia Vieira Ribeiro. Estado nutricional em crianças com transtorno do espectro autista. 2016.

LIU, Simeng et al. Microbiota intestinal alterada e ácidos graxos de cadeia curta em crianças chinesas com transtorno do espectro do autismo. **Relatórios científicos** , v. 9, n. 1, pág. 1 a 9 de 2019.

MAIA, Carina Scanoni et al. Transtorno do espectro autista e a suplementação por ácido fólico antes e durante a gestação. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 68, p. 231-243, 2020.

MIRZA, Roohi; SHARMA, Bhupesh. Benefícios do fenofibrato no fenótipo pré-natal do transtorno do espectro do autismo induzido por ácido valpróico em ratos. **Boletim de pesquisa do cérebro** , v. 147, p. 36-46, 2019.

SAMPAIO, Adalberto Cruz et al. Associação da suplementação materna de ácido fólico com o transtorno do espectro do autismo: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Ginecologia e Obstetrícia** , v. 43, n. 10, pág. 775-781, 2021.

SCHMIDT, Rebecca J. et al. Combined prenatal pesticide exposure and folic acid intake in relation to autism spectrum disorder. **Environmental health perspectives**, v. 125, n. 9, p. 097007, 2017.

SILVA, Rillary Caroline et al. ÁCIDO FÓLICO GESTACIONAL COMO PREVENÇÃO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA. **Gep News**, v. 5, n. 1, p. 107-112, 2021.

TAN, Mei et al. A suplementação materna de ácido fólico e micronutrientes está associada a níveis e sintomas de vitaminas em crianças com transtornos do espectro do autismo. **Toxicologia Reprodutiva** , v. 91, p. 109-115, 2020.

VAN ELST, Kim et al. Food for thought: dietary changes in essential fatty acid ratios and the increase in autism spectrum disorders. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 45, p. 369-378, 2014.

VAN SADELHOFF, Joris HJ et al. O eixo intestino-imune-cérebro nos transtornos do espectro do autismo; foco em aminoácidos. **Fronteiras em endocrinologia** , v. 10, p. 247, 2019.