

A suplementação de ácido fólico na gravidez relacionada ao desenvolvimento de transtornos neurológicos infantis

Folic acid supplementation in pregnancy related to the development of childhood neurological disorders

Suplementación con ácido fólico en el embarazo relacionada con el desarrollo de trastornos neurológicos infantiles

Recebido: 01/04/2022 | Revisado: 08/04/2022 | Aceito: 14/04/2022 | Publicado: 18/04/2022

Maria Letícia Cardoso da Silva Barbosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2935-6882>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: marialeticia20151@hotmail.com

Maria Eduarda Wanderley de Barros Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4642-3282>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: eduarda.wanderley@outlook.com

Izabely Galvão Menezes Dantas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2760-2496>
Universidade Potiguar, Brasil
E-mail: izabelygdantas@gmail.com

Othon Luís Souza de Lucena

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7364-7601>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: othon1000@hotmail.com

Lucas Emanuel de Aguiar Azevedo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9026-0871>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: lucas.aguiar@estudante.ufcg.edu.br

Gabriella Avelino Montenegro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3535-4007>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: gabriella.avelino@estudante.ufcg.edu.br

Lidínês Pereira de Macêdo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8421-6527>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: lindinezpereira09@gmail.com

Césia Santos Jales

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1350-7612>
Universidade Potiguar, Brasil
E-mail: cesiasantosjales@gmail.com

Jeanyne Maria Santos Almeida Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4385-4175>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: jeanynemaria3@gmail.com

Natália Valença Cavalcante

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0428-9529>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: natalia.valencac@ufpe.br

Marcela Mayne de Almeida Sial

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3102-1002>
Faculdade Pernambucana de Saúde, Brasil
E-mail: marcelasial123@gmail.com

Felipe de Almeida Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6307-4627>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: felipekallut@outlook.com

Larissa Lima Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7682-372X>
Centro Universitário Tiradentes, Brasil
E-mail: larissalyma@hotmail.com

Resumo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que consiste em abordagens metodológicas mais amplas entre as revisões de literatura. A elaboração de levantamento metodológico para a pesquisa foi realizada no período de março de 2022, as bases de dados utilizadas foram a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), foram apresentados 27 estudos os quais passaram pela análise dos resumos e critérios de elegibilidade. Estudos demonstraram que a suplementação de ácido fólico de forma adequada beneficia tanto mãe quanto bebê, porém estudos atuais relatam que o aumento da suplementação pode gerar um aumento do risco de desenvolvimento do TEA, embora as pesquisas ainda estejam em fase inicial no campo científico, o campo de estudo está desenvolvendo rapidamente e forneceu a este estudo evidências sugestivas sobre a importância desses nutrientes. Assim, foi possível identificar a existência de um fator causal comprovadamente que leve ao autismo, acreditando que há um conjunto de fatores, sejam ambientais, genéticos, químicos ou por patologias adquiridas durante a fase gestacional.

Palavras-chave: Ácido fólico; Transtorno do espectro autista; Gravidez; Ensino em saúde.

Abstract

Thus, the present study aims to clarify the risk and benefit of using folic acid supplementation in the gestational period, and to clarify the consequences related to excessive use considered TEA as a psychopathology associated with high supplementation. This is an integrative review of the literature, which consists of broader methodological approaches among literature reviews. The preparation of a methodological survey for the research was carried out in the period of March 2022, the databases used were the Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) 27 studies were submitted which went through the analysis of the abstracts and eligibility criteria. Studies have shown that folic acid supplementation adequately benefits both mother and baby, but current studies report that increased supplementation may generate an increased risk of developing TEA, although the research is still at an early stage in the scientific field, the field of study is developing rapidly and has provided this study with suggestive evidence on the importance of these nutrients. Thus, it was possible to identify the existence of a causal factor proven to lead to autism, believing that there are a set of factors, be it environmental, genetic, chemical or by pathologies acquired during the gestational phase.

Keywords: Folic acid; Autism spectrum disorder; Pregnancy; Health teaching.

Resumen

De este modo, el presente estudio tiene por objetivo esclarecer el riesgo y el beneficio del uso de la suplementación del ácido fólico en el período gestacional, y esclarecer las consecuencias relacionadas al uso excesivo considerado el TEA como una psicopatología asociada a la suplementación elevada. Se trata de una revisión integradora de la literatura, que consiste en enfoques metodológicos más amplios entre las revisiones de literatura. La elaboración de un estudio metodológico para la investigación se realizó en el período de marzo de 2022, las bases de datos utilizadas fueron la Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) y Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) se han presentado 27 estudios que han pasado por el análisis de los resúmenes y criterios de elegibilidad. Los estudios han demostrado que la suplementación con ácido fólico beneficia adecuadamente tanto a la madre como al bebé, pero los estudios actuales informan que el aumento de la suplementación puede generar un mayor riesgo de desarrollo del TEA, Aunque las investigaciones aún están en fase inicial en el campo científico, el campo de estudio está desarrollando rápidamente y ha proporcionado a este estudio evidencias sugestivas sobre la importancia de esos nutrientes. Así, fue posible identificar la existencia de un factor causal comprobado que lleve al autismo, creyendo que hay un conjunto de factores, sean ambientales, genéticos, químicos o por patologías adquiridas durante la fase gestacional.

Palabras clave: Ácido fólico; Trastorno del espectro autista; Embarazo; Enseñanza en la salud.

1. Introdução

O período de uma gravidez que segue seu curso saudável está associado com mudanças fisiológicas significativas no sistema imunológico, pulmonar e principalmente no cardiovascular e hemodinâmico, esses eventos são responsáveis pela vasodilatação vascular sistêmica, desse modo, essas alterações são fundamentais para a sobrevivência e desenvolvimento do feto e para a saúde materna. Nesse período ocorre a elevação de duas a três vezes na necessidade de ferro, para que seja feita a síntese de hemoglobina enzimática, demanda fetal e perdas sanguíneas no momento do parto, ao mesmo tempo também há necessidade do aumento de 10 a 20 vezes nas necessidades de folato e duas vezes de vitamina B. Sendo assim, o ácido fólico representa um grande papel no período gestacional (Torres et al., 2020).

A suplementação com essa vitamina tem uma participação significativa na produção de primidinas e purinas que são de grande importância para a síntese de DNA e RNA, além de auxiliar no fechamento do tubo neural que ocorre nas primeiras semanas após a fecundação. Desse modo, as mulheres em idade fértil que apresentam uma necessidade de ácido fólico podem apresentar mais chances no desenvolvimento de defeitos no fechamento do tubo neural do feto, além de estar relacionada com o deslocamento de placenta, hipertensão na gestação, baixo peso ao nascer, parto prematuro, aborto espontâneo e doenças cardiovasculares e depressão (Torres et al., 2020).

Entretanto, novas informações e estudos publicados na última década, mostra a relação da suplementação do ácido fólico com o risco de desenvolvimento e recorrência de deficiências do tubo neural (DTN), bem como outros tipos de má formações congênitas sensíveis ao ácido fólico. Algumas pesquisas apontam que há um risco elevado de Transtorno do Espectro Autista (TEA) além de obter um desenvolvimento cognitivo prejudicado em filhos de mãe que utilizaram ácido fólico. Nem todos os países exigem que essa suplementação seja feita com ácido fólico, com o intuito de prevenir deficiências do tubo neural, porém, apesar dessa evidência os seus efeitos benéficos possuem grande potencial na redução das taxas de DTN e outras diversas anomalias. No entanto, a suplementação de ácido fólico é prioritária ao grupo de mulheres no período reprodutivo e a suplementação recomendada globalmente com uma ingestão de pelo menos 400 µg/dia a até 5 mg/dia para mulheres com alto risco (Moura, 2022).

O ácido fólico é caracterizado como uma vitamina hidrossolúvel, também chamada como folato ou vitamina M. Logo, a suplementação materna adequada de folato, auxilia no crescimento e reduz as chances de malformações congênitas. Os efeitos negativos também incluem alterações na formação do DNA e outras modificações cromossômicas. Por vezes, a quantidade ofertada mediante alimentação desse nutriente é insuficiente, tanto para a mãe quanto para o bebê, bem como, seu uso exacerbado (Sousa, Lêdo, Nascimento, Silva & Klahr, 2021). Entretanto, em meio a diversas pesquisas, o transtorno mais envolvido com o ácido foi o TEA. O processo do fechamento do tubo neural ocorre simultaneamente quando inicia o desenvolvimento de TEA (Maia, Menezes & Tenorio, 2029).

A etiologia do TEA é multifatorial, devido a influências ambientais, maternas e genéticas. Um estudo apontou a prevalência de 35% para causas genéticas e 60% a 65% para causas pré, peri e pós-natal relacionadas com o ambiente. Sabe-se que sua origem é predominantemente genética e ambiental, sendo perturbações moleculares de profunda relevância (Ribeiro, Nave, Antonucci & Batistella, 2021).

Desse modo, o presente estudo objetiva esclarecer o risco e benefício do uso da suplementação do ácido fólico no período gestacional e esclarecer quais são as consequências relacionadas ao uso excessivo, considerando o TEA como uma psicopatologia associada a suplementação elevada. Estudos como esse se faz de grande relevância para os profissionais de saúde e população em geral, pois, auxilia ao conhecimento e esclarecimento do correto manuseio do ácido fólico para a suplementação gestacional.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que consiste em abordagens metodológicas mais amplas entre as revisões de literatura (Souza et al., 2017). Essa metodologia possui como principal finalidade gerar síntese de como os resultados foram adquiridos nas pesquisas sobre uma determinada temática, de forma sistemática e ordenada concedendo assim diversas informações amplas, permitindo que os estudos experimentais e não experimentais para que seja possível a compreensão completa de um fenômeno estudado (Andrade et al., 2017).

Sendo assim, foram realizadas as etapas 1- Elaboração da pergunta norteadora; 2- Amostragem da literatura; 3- Coleta de dados; 4- Análise crítica dos estudos incluídos; 5- Discussão dos resultados; 6- Apresentação da revisão/conclusão (Souza et

al., 2010). Sendo assim, foi possível estruturar a pergunta norteadora: “Quais efeitos adversos que o excesso da ingestão de ácido fólico pode causar na gravidez”.

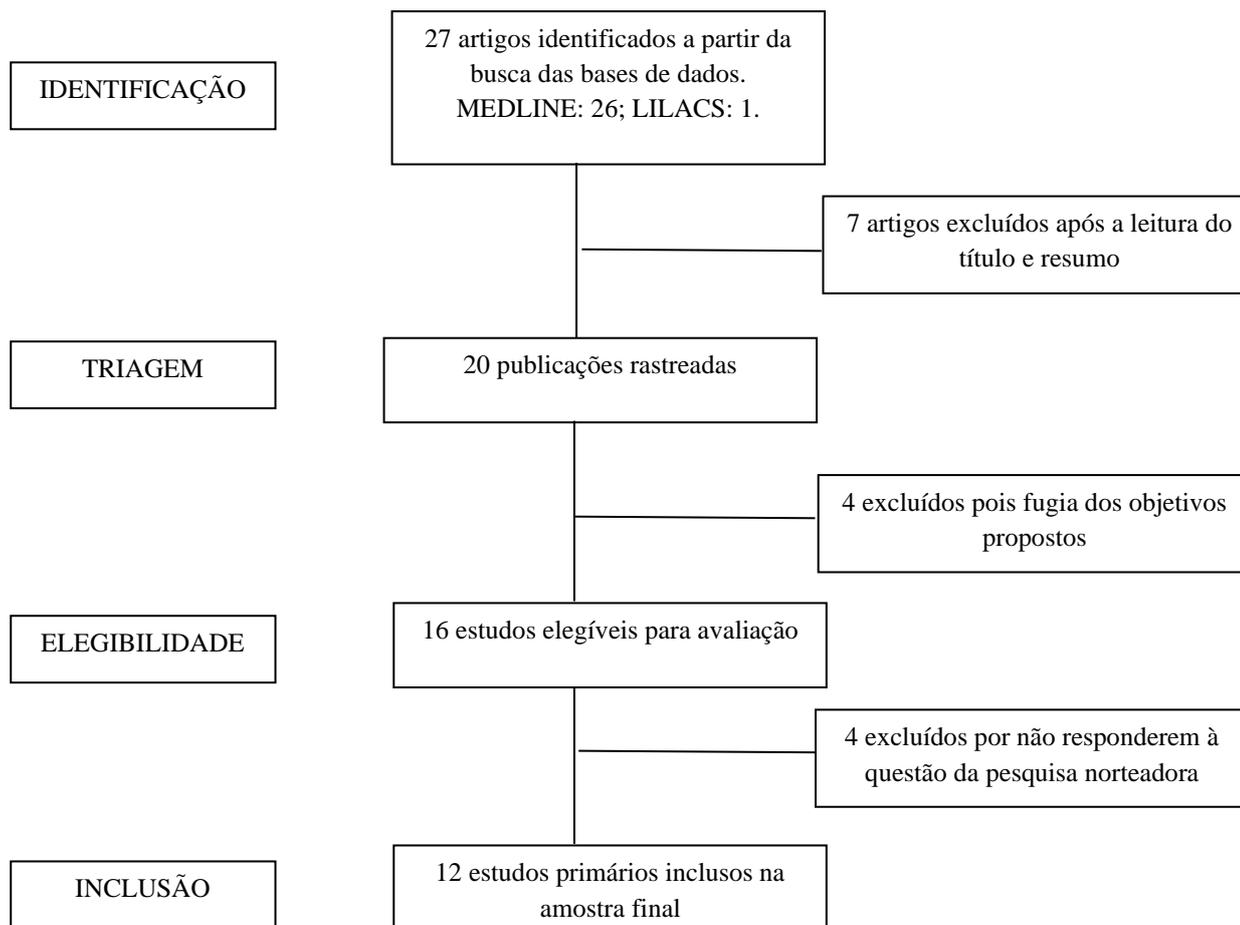
O método de pesquisa que possui relevância por realizar a busca, síntese e análise do que existe de produção sobre determinado fenômeno, além de ter como objetivo a formação de novos questionamentos sobre a temática abordada com críticas e reflexões, auxiliando assim na identificação de lacunas existentes e em seguida no avanço de novos conhecimentos (Mendes et al., 2008).

A elaboração de levantamento metodológico para a pesquisa foi realizado no período de março de 2022, as bases de dados utilizadas foram a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), utilizando os Descritores de Ciências em Saúde (DeCS), sendo eles “Ácido Fólico”, “Transtorno do Espectro Autista” e “Gravidez”, estes cruzados através do operador booleano AND. Com isso, foram apresentados 27 estudos os quais passaram pela análise dos resumos e critérios de elegibilidade.

Os critérios de inclusão adotados foram: I) estudos que respondessem à questão norteadora sobre os efeitos adversos que o excesso da ingestão de ácido fólico pode causar na gravidez, a partir da leitura do título e resumo; II) período de publicação entre os anos de 2017 a 2022; III) estar nos idiomas português, inglês ou espanhol. Os critérios de exclusão envolveram estudos duplicados e que respondessem a revisão integrativa, livros, cartas ao editor e artigos de nota prévia. Em seguida, foi selecionado o quantitativo de 12 artigos para compor o corpus de análise de artigos elegíveis.

Em seguida, a partir da leitura dos resumos foi selecionado um quantitativo de estudos relacionados à pergunta norteadora, como demonstra na Figura 1 a seguir:

Figura 1: Seleção dos estudos encontrados. Brasil, 2022.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados e Discussão

Diante a elegibilidade dos estudos seguindo seus critérios de exclusão, foi possível delimitar um *corpus* de análise o qual incluem, autores, ano de publicação, título, metodologia e resultados, a fim de estabelecer uma discussão de revisão integrativa para cumprir o objetivo da pesquisa em esclarecer e destacar as consequências vindas da suplementação excessiva do ácido fólico, objetivando uma coleta e análise atualizada dos estudos no Quadro 1 seguir.

Quadro 1. *Corpus* de análise da pesquisa, 2022.

Autoria	Título	Metodologia	Resultados
Di, Y. et al., 2021.	Maternal folic acid supplement ation prevents autistic behaviors in a rat model induced by prenatal exposure to valproic acid	Estudo experimental.	Os resultados mostram que a suplementação materna de FA em alta dose (4 mg kg ⁻¹) preveniu o atraso no crescimento e desenvolvimento, e os déficits nos comportamentos comunicativos sociais e comportamentos repetitivos, possivelmente restaurando o aumento da densidade de espinhas dendríticas e retificando a superexpressão de proteínas sinápticas associadas aos neurônios excitatórios e a menor expressão aos inibitórios. Os resultados forneceram evidências experimentais sugerindo um possível papel da suplementação materna de AF na prevenção do TEA.
FRIEL, C. et al., 2021.	Prenatal Vitamins and the Risk of Offspring Autism Spectrum Disorder: Systematic Review and Meta-	Revisão sistemática e meta-análise.	A meta-análise de suplementos multivitamínicos pré-natais envolveu 904.947 crianças (8.159 casos), e na análise geral não mostrou nenhuma associação robusta com o autismo da prole; no entanto, um risco reduzido foi observado no subgrupo de estudos observacionais de alta qualidade (RR

	Analysis		0,77, IC 95% (0,62, 0,96), $I^2 = 62,4\%$), gravidez precoce (RR 0,76, IC 95% (0,58; 0,99), $I^2 = 79,8\%$) e estudos prospectivos (RR 0,69, IC 95% (0,48, 1,00), $I^2 = 95,9\%$).
GOGOU; KOLIOS, 2019.	Nutritional Supplements During Gestation and Autism Spectrum Disorder: What Do We Really Know and How Far Have We Gone?	Revisão sistemática.	Conseguimos identificar 4 trabalhos de pesquisa básica (realizados em roedores) e 3 clínicos que atendem aos nossos critérios de seleção. Os suplementos estudados incluíram ácido fólico, ferro, multivitaminas, colina, vitamina D e ácido docosahexaenóico. A colina e o ácido fólico tiveram um impacto significativo na expressão de genes relacionados ao autismo. No entanto, do ponto de vista clínico, a administração pré-natal de folato não reduziu o risco de autismo.
KOREN; MOSER, 2019.	Does high-dose gestational folic acid increase the risk for autism? The birth order hypothesis	Estudo prospectivo	Nossa hipótese é que, como as crianças com TEA foram documentadas como muito mais propensas a serem primogênicas ou nascidas em segundo grau, e as mulheres consomem significativamente mais ácido fólico durante a primeira e a segunda gestações, a alegação de que altas doses de ácido fólico causa TEA é baseada em um fator não reconhecido anteriormente viés de ordem de nascimento.
LEVINE et al., 2018.	Association of Maternal Use of Folic Acid and Multivitamin Supplements in the Periods Before and During Pregnancy With the Risk of Autism Spectrum Disorder in Offspring	Estudo de coorte caso-controlado.	A associação entre a suplementação vitamínica materna e o risco de TEA na prole foi quantificada com riscos relativos (RRs) e seus ICs de 95% ajustando modelos de regressão de riscos proporcionais de Cox ajustados para fatores de confusão. Análises de sensibilidade foram realizadas para testar a robustez dos resultados.
MOSER, S.S. et al., 2019.	High dose folic acid during pregnancy and the risk of autism; The birth order bias: A nested case-control study	Estudo de coorte	Crianças com TEA eram mais propensas a serem primogênicas, e a ordem de nascimento foi significativamente associada ao uso de AF. Na análise multivariada, não houve diferenças estatisticamente significativas na dose cumulativa de AF entre os grupos.
SAMPAIO; MOTA, 2021.	Association of the maternal folic acid supplementation with the autism spectrum disorder: a systematic review	Revisão sistemática.	Um total de 384 artigos foi encontrado pelas estratégias de busca, dos quais 17 foram elegíveis seguindo os critérios pré-estabelecidos. Os principais achados da presente revisão apontam a suplementação materna de AG no período pré-concepcional e início da gravidez como efeito protetor em relação ao TEA, que deve ser indicada nesse período como prevenção ao problema.
TAN, M. et al., 2020.	Maternal folic acid and micronutrient supplementation is associated with vitamin levels and symptoms in children with autism spectrum disorders	Estudo qualitativo exploratório.	As crianças nascidas de mães sem ácido fólico (AF) e suplementação de micronutrientes durante a gravidez tiveram problemas de cognição social mais graves, problemas de comunicação social, maneirismos de comportamento do autismo, atrasos no desenvolvimento do comportamento adaptativo e motor grosso e problemas gastrointestinais do que crianças nascidas de mães que usaram AF e suplementos de micronutrientes ($P < 0,05$).
ZHONG, C. et al., 2020.	Maternal dietary factors and the risk of autism spectrum disorders	Revisão sistemática.	Trinta e seis estudos de nove países foram incluídos nesta revisão sistemática; estes focaram em multivitamínico ($n = 5$), vitamina pré-natal ($n = 3$), ácido fólico (AF; $n = 14$), vitamina D ($n = 11$), ácido graxo poliinsaturado ou ingestão de peixe/suplemento ($n = 7$), ferro ($n = 3$), vitamina B12 ($n = 1$), cálcio ($n = 1$), magnésio ($n = 1$) e hábitos alimentares maternos amplos ($n = 3$). No geral, a ingestão maior ou moderada de pré-natal/multivitamínico, AG e vitamina D foi associada a reduções nas chances de TEA, embora os resultados não tenham sido uniformes e haja a necessidade de esclarecer as diferenças nos achados com base nos biomarcadores versus a ingestão relatada.

Fonte: Autores (2022).

O estado nutricional materno antes e/ou durante a gravidez é um fator importante para o crescimento fetal, incluindo o desenvolvimento cerebral, e as deficiências nutricionais maternas têm sido associadas a um risco significativamente aumentado de vários resultados adversos no desenvolvimento neurológico. É indiscutível que a suplementação da dieta de mulheres durante a gravidez com micronutrientes que incluem ácido fólico (AF) para prevenir defeitos do tubo neural (DTNs) tem sido um programa de saúde pública bem-sucedido. Assim, suplementos de ácidos graxos e micronutrientes são rotineiramente recomendados para mulheres grávidas (Tan et al, 2020).

Em um estudo foi encontrado em um bando de dados computadorizado que 578.204 crianças e suas 228.555 mães, que a dose total de ácido fólico comprada doze meses antes do nascimento da criança foi maior entre as mães nulíparas (120 mg, 95% CI 48–240) do que por mulheres com uma (90 mg, 39–202), ou duas gestações (84 mg, 36–182(11)). A dose foi ainda menor entre as mulheres com 3 ou mais partos anteriores (75 mg, 36-165). Este estudo documenta fortemente a melhor adesão à suplementação de fólico durante as primeiras gestações (Koren & Moser, 2019).

Os primogênitos significativamente são mais propensos a ter níveis mais altos de exposição ao ácido fólico devido à ingestão materna substancialmente maior. Se, independentemente, o primeiro ou o segundo filho também tiver taxas mais altas de TEA devido ao “efeito de interrupção” descrito acima, a ordem de nascimento se torna uma fonte de viés descontrolado ao apoiar a visão de que altos níveis de folato podem ser a causa do TEA (Koren & Moser, 2019).

De acordo com os resultados de outro estudo, a exposição materna aos suplementos de ácidos graxos e multivitamínicos antes e durante a gravidez está associada a um risco reduzido de TEA na prole em comparação com a prole de mães sem tal exposição. A redução do risco de TEA na prole é uma consideração para a política de saúde pública que pode ser realizada pelo uso prolongado de ácidos graxos e suplementos multivitamínicos durante a gravidez (Levine et al., 2018).

A suplementação periconcepcional com ácido fólico, rotineiramente recomendado para a prevenção de defeitos do tubo neural, pode em alguns casos possuir um papel complementar na prevenção de TEA. Contudo, para que essa confirmação possa ter validade, falta o efeito por meio de estudos prospectivos em larga escala. Um tópico interessante adicional é a bioquímica relacionada ao folato em mães de crianças com transtorno do espectro do autismo. Mais especificamente, os polimorfismos do gene transportador de folato em mães podem modificar a disponibilidade intrauterina de derivados de folato alterando as trajetórias das células fetais e interrompendo o desenvolvimento neurológico normal (Gogou & Kolios, 2019).

Estudos demonstram que mães e crianças portadoras desses genótipos predispondo ao autismo se beneficiam mais da suplementação pré-natal com vitaminas em termos de redução do risco de autismo. Uma relação dose-dependente também foi observada, pois aumento da frequência de ingestão de vitaminas foi associado com redução adicional no risco de autismo (Gogou & Kolios, 2019).

Como o ácido fólico e a vitamina B12 desempenham um papel essencial nos padrões de metilação, é plausível que a exposição a altas níveis podem afetar significativamente processos fortemente dependentes sobre o status genético e epigenético, como neurodesenvolvimento, por exemplo, mielinização, sinaptogênese. De fato, a alta exposição a folato tem sido associado a comportamentos do tipo ansiedade e hiperatividade na prole (Gogou & Kolios, 2019).

De acordo com o resultado de um estudo, o TEA se caracteriza como consequência final da cascata de eventos que afetam o desenvolvimento cerebral desde a gestação até o início da vida pós-natal. Um crescente corpo de dados parece sugerir que vários fatores de risco pré-natais e perinatais estão associados ao TEA. A nutrição gestacional demonstrou ter um papel potencialmente grande no desenvolvimento patológico do autismo devido aos efeitos no desenvolvimento neurobiológico durante períodos críticos do desenvolvimento do sistema nervoso central (Tan et al, 2020; DI et al, 2021).

Com o aumento da ingestão de AF e paralelo a isso, a incidência de TEA levantaram a questão da associação e possível causa entre a exposição materna aos ácidos graxos e risco de TEA na progênie. Os resultados de estudos anteriores que examinaram esta questão foram inconsistentes com a maioria dos resultados nulos relatados. Em contraste, um estudo

recente sugeriu que altos níveis séricos de folato (>60,3 nml/L) estavam associados ao aumento do risco de TEA (Moser et al., 2019; Friel et al, 202).

Uma grande limitação da literatura atual sobre esse assunto é a dependência substancial da exposição materna autorrelatada aos ácidos graxos, em vez de usar medidas mais objetivas da ingestão de ácidos graxos. Para examinar ainda mais as possíveis associações entre o uso de suplementos de AF antes da concepção e durante a gravidez e o risco de TEA na progênie (Moser et al., 2019).

Embora as pesquisas que examinam a dieta materna em associação com o TEA tenham começado há relativamente pouco tempo, o campo está crescendo rapidamente e forneceu evidências sugestivas da importância de vários nutrientes. Mais notavelmente, a maior atenção foi dada ao papel potencial do AF com vários achados replicados apoiando uma associação protetora (Zhong et al., 2020).

4. Conclusão

Diante dos diversos estudos, é perceptível a existência de um fator causal comprovadamente que leve ao autismo, ainda não é algo concreto e definido, apenas acredita-se que existam um conjunto de fatores, dentre eles os ambientais, genéticos, químicos ou algumas patologias adquiridas durante a fase gestacional, que divergem entre os períodos pré-natais, perinatais e pós-natais tenham influência no neurodesenvolvimento do feto, podendo aparecer sintomas autísticos nos primeiros três anos de vida.

Contudo, é importante ressaltar que esses fatores descritos na pesquisa, possam ser avaliados e estudados pelos profissionais de saúde, para que essas crianças possam ser monitoradas, auxiliando dessa forma em um diagnóstico precoce desse distúrbio, a fim de trabalhar na melhora dos aspectos cognitivos, motores e comportamentais do indivíduo autista. A sugestão para possíveis estudos é que mais estudos e pesquisas sejam voltados para essa temática com a finalidade da disseminação da temática em questão.

Referências

- Andrade, S. R. Ruoff, A. B., Piccoli, T., Schmitt, M. D., Ferreira, A., & Xavier, A. C. A. (2017). O estudo de caso como método de pesquisa em enfermagem: uma revisão integrativa. *Texto & Contexto*, 24(4). <https://doi.org/10.1590/0104-07072017005360016>
- Di, Y. et al. (2021). Maternal folic acid supplementation prevents autistic behaviors in a rat model induced by prenatal exposure to valproic acid. *Food e function*, 12(10), 4544-4555. <https://doi.org/10.1039/d0fo02926b>
- Friel, C. et al. (2021). Prenatal vitamins and the risk of offspring autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 13(8), 25-58. <https://doi.org/10.3390/nu13082558>
- Gogou, M., & Kolios, G. (2019). Nutritional Supplements During Gestation and Autism Spectrum Disorder: What Do We Really Know and How Far Have We Gone? *Journal of the American College of Nutrition*, 44(60), 1-11. <https://doi.org/10.1080/07315724.2019.1635920>
- Goodrich, A. J. et al. (2017). Joint effects of prenatal air pollutant exposure and maternal folic acid supplementation on risk of autism spectrum disorder. *Autism research*, 11(1), 69-80. <https://doi.org/10.1002/aur.1885>
- Koren, G., Moser, S. S. (2019). Does high-dose gestational folic acid increase the risk for autism? The birth order hypothesis. *Medical Hypothesis*, 132. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109350>
- Levine, S. Z., Kodesh, A., & Victorin, A. (2018). Association of Maternal Use of Folic Acid and Multivitamin Supplements in the Periods Before and During Pregnancy With the Risk of Autism Spectrum Disorder in Offspring. *JAMA Psiquiatria*, 75(2), 176-184. [10.1001/jamapsychiatry.2017.4050](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4050)
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. C. P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto-Enfermagem*, 17(4), 758-764. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
- Moser, S. S., Davidovitch, M., Rotem, R. S., Chodick, G., Shalev, V., Koren, G. (2019). High dose folic acid during pregnancy and the risk of autism; The birth order bias: A nested case-control study. *Toxicologia Reprodutiva*, 89, 173-177. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.07.083>
- Moura, A. V. (2022). Uso de ácido fólico na gestação. *Revista Terra e Cultura: cadernos de ensino e pesquisa*, 38(74). <http://periodicos.unifil.br/index.php/Revistateste/article/view/2450/2067>

- Raghavan, R. et al. (2017). Maternal multivitamin intake, plasma folate and vitamin B12 levels and autism spectrum disorder risk in offspring. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 32(1), 100-111. <https://doi.org/10.1111/ppe.12414>
- Ribeiro, A. C. A., Nave, C. R., Antonucci, A. T. & Batistella, V. A. (2021). Fatores etiológicos e riscos associados ao transtorno de espectro autista: revisão bibliográfica. *Jornal Paranaense de Pediatria*, 22(1), 1-12. <https://doi.org/10.5935/1676-0166.20210016>
- Santos, F. P., Homem, C. S., Silva, J. O. M. & Amarante, J. (2019). Fatores gestacionais que podem influenciar no transtorno do espectro autista. *Ciências biológicas e de saúde Unit*, 5(3), 203-214. <https://periodicos.set.edu.br/cadernobiologicas/article/view/6722/3628>
- Sousa, L. M. M. et al. (2017). Metodologia de Revisão Integrativa da Literatura em Enfermagem. *Rev. Investigação em Enf.* 17-26.
- Souza, M. T., Silva, M. D. & Carvalho, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer? *Einstein*. 8, 102-106. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
- Tan, M. et al. (2020). Maternal folic acid and micronutrient supplementation is associated with vitamin levels and symptoms in children with autism spectrum disorders. *Toxicologia Reprodutiva*, 91, 109-115. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.11.009>
- Torres, K. S. et al. (2020). Suplementação individualizada de ferro e ácido fólico para gestantes adultas. *Research Society and Development*, 9(11), e2819119740. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i11.9740>
- Wang, M., Li, K., Zhao, D. & Li, L. (2017). The association between maternal use of folic acid supplements during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in children: a meta-analysis. *Molecular autism*, 8(51). <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0170-8>
- Zhong, C., Tessing, J., Lee, B. K., & Lyall, K. (2020). Maternal dietary factors and the risk of autism spectrum disorders: a systematic review of existing evidence. *Autism Research*, 13(10), 1634-1658.