

Análise da correlação do uso excessivo de ácido fólico na gravidez com o Transtorno do Espectro Autista (TEA)

Analysis of the correlation of excessive use of folic acid in pregnancy with Autistic Spectrum Disorder (ASD)

Análisis de la correlación del uso excesivo de ácido fólico en el embarazo con el Trastorno del Espectro Autista (TEA)

Recebido: 31/07/2024 | Revisado: 15/08/2024 | Aceitado: 16/08/2024 | Publicado: 21/08/2024

Larissa Martins Calça

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5948-3015>
Centro Universitário Descomplica Uniamérica, Brasil
E-mail: lari19403@gmail.com

Eduarda Zimmermann Colpo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4771-731X>
Centro Universitário Descomplica Uniamérica, Brasil
E-mail: eduarda_zimmermann@hotmail.com

Maria Eduarda Camargo Rebole

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8830-7756>
Centro Universitário Descomplica Uniamérica, Brasil
E-mail: rebolomaria3@gmail.com

Mariana Schons Villa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4345-4429>
Centro Universitário Descomplica Uniamérica, Brasil
E-mail: marianaschonsvilla@gmail.com

Tatiane Figueiredo Dias de Moura Domingos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4574-3683>
Centro Universitário Descomplica Uniamérica, Brasil
E-mail: figueiredo.tati@gmail.com

Resumo

O Transtorno Espectro Autista (TEA) é caracterizado por um distúrbio do neurodesenvolvimento com manifestações atípicas comportamentais, déficits na comunicação e nas interações sociais e padrões de comportamento repetitivos e estereotipados. O Ácido Fólico é um dos responsáveis pelo neurodesenvolvimento do feto durante a gestação, sua falta pode ocasionar complicações ou deficiências ao recém-nascido. Desta forma, este estudo tem como objetivo reunir artigos sobre o uso do ácido fólico durante o período gestacional e avaliar sua correlação com nascimentos de crianças com Transtorno do Espectro Autista. A estratégia de busca foi a seleção de artigos em português e inglês na base de dados PubMed, SciELO e ScienceDirect, durante o período de fevereiro a junho de 2024. Com base nos achados dos artigos selecionados, a ingestão correta do folato pode reduzir em até 70% a chance de o embrião desenvolver defeitos do tubo neural, os quais podem ocorrer em 1 a cada 1.000 gestações. Quando analisado o risco-benefício da suplementação com ácido fólico na dose correta, conclui-se que os benefícios da suplementação do ácido fólico se sobressaem aos possíveis malefícios.

Palavras-chave: Autismo; Ácido fólico; Folato; Gestação; Neurodesenvolvimento; Embrião.

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) is characterized by a neurodevelopmental disorder with atypical behavioral manifestations, deficits in communication and social interactions, and repetitive and stereotyped behavior patterns. Folic acid is one of those responsible for the neurodevelopment of the fetus during pregnancy, the lack of it can cause complications or disabilities in the newborn. Therefore, this study aims to gather articles on the use of folic acid during the gestational period and evaluate its correlation with births of children with Autism Spectrum Disorder. The search strategy was the selection of articles in Portuguese and English in the PubMed, SciELO and ScienceDirect databases, during the period from February to June of 2024. Based on the findings of the selected articles, correct folate intake can reduce the chance of the embryo developing neural tube defects by up to 70%, which can occur in 1 in every 1,000 pregnancies. When analyzing the risk-benefit of supplementation with folic acid in the correct dose, it is concluded that the benefits of folic acid supplementation outweigh the possible harm.

Keywords: Autism; Folic acid; Folate; Pregnancy; Neurodevelopment; Embryo.

Resumen

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) se caracteriza por un trastorno del desarrollo neurológico con manifestaciones conductuales atípicas, déficits en la comunicación y las interacciones sociales, y patrones de conducta repetitivos y estereotipados. El ácido fólico es uno de los responsables del neurodesarrollo del feto durante el embarazo, su falta puede provocar complicaciones o discapacidades en el recién nacido. Por tanto, este estudio tiene como objetivo recopilar artículos sobre el uso de ácido fólico durante el período gestacional y evaluar su correlación con los nacimientos de niños con Trastorno del Espectro Autista. La estrategia de búsqueda fue la selección de artículos en portugués e inglés en las bases de datos PubMed, SciELO y ScienceDirect, durante el período de febrero a junio de 2024. Con base en los hallazgos, de los artículos seleccionados, la ingesta correcta de folato puede reducir hasta en un 70 % las posibilidades de que el embrión desarrolle defectos del tubo neural, que pueden ocurrir en 1 de cada 1.000 embarazos. Al analizar el riesgo-beneficio de la suplementación con ácido fólico en la dosis correcta, se concluye que los beneficios de la suplementación con ácido fólico superan los posibles daños.

Palabras clave: Autismo; Ácido fólico; Folato; Embarazo; Neurodesarrollo; Embrión.

1. Introdução

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do desenvolvimento neurológico que se manifesta por comportamentos atípicos, dificuldades na comunicação e nas interações sociais, além de padrões repetitivos e estereotipados de comportamento (Secretaria de Saúde do Paraná [SESA]).

O número de pessoas diagnosticadas com autismo tem aumentado gradualmente. Em setembro de 2023, um estudo realizado por duas startups – Genial Care, a maior healthtech da América Latina especializada no cuidado e desenvolvimento de crianças com TEA, e Tismoo.me, a primeira healthtech focada na saúde integral de pessoas autistas – revelou dados sobre indivíduos com autismo e suas famílias. Segundo uma estimativa mais recente, há cerca de 6 milhões de pessoas com TEA no Brasil, com base em informações do Center for Disease Control and Prevention dos EUA, que indicam que 1 em cada 36 pessoas está no espectro autista nos Estados Unidos.

De acordo com Griesi-Oliveira (2017):

Atualmente, após várias coletas de dados e pesquisas, é possível identificar alterações genéticas que podem desencadear o autismo nas crianças, porém os testes moleculares conseguem apontar apenas 25% das alterações que levam ao distúrbio. Além disso, eventos que ocorrem na gestação, como o uso de alguns medicamentos, nutrientes e exposição a agentes tóxicos, também estão relacionados ao desenvolvimento desses transtornos.

A alimentação da gestante antes e no decorrer da gravidez tem um impacto significativo, sendo essencial para a formação adequada do embrião (Maia et al., 2019). Entre os nutrientes cruciais, destaca-se a vitamina B9. Segundo a nutróloga Tayná Athayde, especialista em nutrição esportiva, metabolismo e maternidade, no período gestacional, esta vitamina hidrossolúvel desempenha um papel vital no desenvolvimento do sistema nervoso do bebê, apoiando o fechamento do tubo neural, que se tornará o cérebro e a medula espinhal.

O ácido fólico é essencial para o crescimento celular e o desenvolvimento neurológico. A deficiência de folato, a sua má absorção ou o uso excessivo dessa vitamina podem causar problemas no desenvolvimento fetal. Durante a embriogênese, o folato é crucial para a formação do tubo neural, que dará origem ao sistema nervoso central (SNC). A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2016) recomenda uma ingestão diária de 0,4 mg (400 µg) de ácido fólico antes e durante a gravidez. Quando a suplementação é realizada corretamente e nas doses recomendadas, ela ajuda a prevenir vários defeitos do tubo neural, como anencefalia e espinha bífida, devido ao seu papel na proliferação celular e no fechamento adequado do tubo neural (Maia et al., 2019).

Este estudo tem como objetivo reunir artigos sobre o uso do ácido fólico durante o período gestacional e avaliar sua correlação com nascimentos de crianças com Transtorno do Espectro Autista.

2. Metodologia

Este artigo se trata de uma revisão narrativa, que segundo Rother, (2007), consiste em um método amplo e apropriado para descrever e discutir o desenvolvimento de determinado assunto sob o ponto de vista teórico, sendo constituído de análise da literatura na interpretação e análise crítica pessoal do autor. A estratégia de busca foi a seleção de artigos em português e inglês na base de dados PubMed, SciELO e ScienceDirect, durante o período de fevereiro a junho de 2024. Foram selecionados os descritores em saúde (DECS): autismo; ácido fólico; folato; gestação; neurodesenvolvimento e embrião.

Foram incluídos no artigo estudos com dados sobre a suplementação de ácido fólico em gestantes e sua correlação com o neurodesenvolvimento do feto, com enfoque na relação com o TEA.

3. Resultados

Os defeitos do tubo neural (DTNs) são uma preocupação significativa para a saúde pública. Isso ocorre porque o fechamento do tubo neural acontece muito cedo, até o 28º dia após a concepção, um período em que muitas mulheres ainda não têm conhecimento de sua gravidez. (Febrasgo, 2012).

O folato atua como uma coenzima em diversas reações celulares essenciais, sendo crucial para a divisão celular. Ele desempenha um papel fundamental na biossíntese de purinas e pirimidinas, o que é necessário para a formação de DNA e RNA. Assim, o crescimento acelerado e a multiplicação celular, que são aspectos centrais do desenvolvimento fetal, dependem de um suprimento adequado de folato (Maia et al., 2019).

A exposição materna ao ácido fólico e/ou a suplementos multivitamínicos antes da gravidez mostrou uma associação estatisticamente significativa com uma menor probabilidade de transtorno do espectro autista (TEA) na criança, em comparação com a ausência de exposição antes da gravidez (Levine et al, 2018).

Embora a adequação da ingestão de folato esteja ligada a redução da incidência de deficiências no tubo neural, e haja evidências de sua relação com outras malformações fetais, sugere-se que os níveis de folato podem ser parcialmente influenciados pela genética do indivíduo. Além disso, pode haver um efeito "coquetel" resultante das interações complexas entre genes, nutrientes e enzimas (Fonseca et al., 2003).

O ácido fólico desempenha um papel crucial fornecendo grupos metil necessários para os processos de metilação do DNA. Esse processo é fundamental para o desenvolvimento embrionário, e uma desregulação na quantidade de ácido fólico pode impactar negativamente o desenvolvimento do embrião, resultando em efeitos que podem persistir ao longo da vida do indivíduo (Uehara & Rosa, 2010).

A ingestão correta do folato pode reduzir em até 70% a chance de o embrião desenvolver defeitos do tubo neural, os quais podem ocorrer em 1 a cada 1.000 gestações (Sahakyan et al., 2018).

Estudos recentes apontam que existe a diminuição do risco de criança desenvolverem TEA quando, durante a gestação, há a suplementação do ácido fólico, em casos de deficiência da vitamina. Entretanto, os mesmos autores demonstraram que não houve redução do risco quando mães com deficiência de vitaminas fizeram a suplementação apenas anteriormente à concepção, e não durante a gestação (Levine et al., 2018).

De acordo com o Centro de controle e prevenção de doenças dos Estados unidos, a ingestão do ácido fólico deve iniciar um mês antes da concepção e continuar durante os três primeiros meses dela. A dose recomendada é entre 0,4mg a 4mg, dependendo do histórico familiar da gestante e do parceiro relacionado ao risco de desenvolvimento de defeitos no tubo neural. (Maia et al., 2019).

Dada a importância do ácido fólico na gestação para prevenir defeitos congênitos e complicações comuns na gravidez, muitos países ocidentais têm começado a implementar a fortificação de alimentos como uma estratégia custo-efetiva para

reduzir os efeitos adversos da deficiência de folato. A recomendação adequada para prevenir a deficiência de folato inclui uma combinação de uma dieta rica em alimentos contendo folato e a suplementação com ácido fólico. No Brasil, o Ministério da Saúde, através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), regulamentou a partir de maio de 2002 a adição de 100 microgramas de ácido fólico para cada 100 gramas de farinha de trigo e milho, além dos produtos derivados do milho comercializados no Brasil, o que deve reduzir a prevalência de deficiência que encontramos (Fonseca et al., 2003).

A homocisteína é um aminoácido considerado fator de risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana, e em níveis elevados em gestantes pode causar defeitos no fechamento do tubo neural do feto (Maia et al., 2019).

Um estudo sugere que o folato pode atuar como um fator ambiental associado ao transtorno do espectro autista (TEA), considerando os níveis de folato no sangue de crianças com traços autistas e a ingestão de ácido fólico sintético pelas gestantes. Além disso, os autores do estudo observaram que os níveis de homocisteína nas amostras de sangue dessas crianças foram elevados. (Al-Farsi et al., 2013).

Já em um estudo de caso no estado da Califórnia, os dados obtidos sugeriram que a dieta da gestante suplementada com ácido fólico, 12 semanas antes da concepção e até 4 semanas do período gestacional, reduziu os riscos do desenvolvimento de TEA (Schmidt et al, 2012).

4. Discussão

Os achados literários indicam que o transtorno do espectro autista (TEA) é caracterizado principalmente por dificuldades na comunicação e interação social. Embora o TEA tenha sido identificado há alguns anos, compreender suas causas permanece um desafio complexo. O aumento no número de casos ao longo dos anos pode ser atribuído à identificação de uma variedade crescente de fatores associados ao transtorno, esses fatores incluem mutações genéticas específicas, eventos neuronais e influências ambientais, todos os quais estão sendo considerados na tentativa de entender melhor a síndrome.

Estudos recentes têm sugerido que a utilização de ácido fólico antes e durante a gravidez pode estar relacionada ao desenvolvimento do TEA. Essa associação pode estar ligada ao papel do ácido fólico nos processos de metilação do DNA, onde ele atua como um transportador e doador de grupos de um carbono. Esses processos são fundamentais para várias funções regulatórias e metabólicas essenciais no desenvolvimento embrionário. Assim, níveis inadequados ou excessivos de ácido fólico poderiam interferir nesses mecanismos, resultando em efeitos que persistem ao longo da vida.

Nos estudos revisados não foram encontrados dados que apontem risco de desenvolvimento de Transtorno de espectro autista quando há um excesso de suplementação da vitamina B9, contudo, os resultados sobre essa relação são variados e ainda carecem de consistência e aprofundamento.

5. Considerações Finais

Analisando o uso de ácido fólico antes e durante a gestação e possivelmente sua relação com o aumento de incidência de TEA, quando se é analisado o risco-benefício da suplementação com ácido fólico na dose mínima diária, três meses antes da concepção até o final da gestação, ou continuando ao longo do período de amamentação, conclui-se que os dados apontam que os benefícios se sobressaem em relação aos possíveis malefícios. Contudo, são necessárias mais pesquisas para comprovar se a incidência de TEA pode estar relacionado ao ácido fólico, e se o tempo de uso e quantidade da vitamina influencia no desenvolvimento desse transtorno.

Em conclusão, propõe-se a realização de estudos aprofundados neste tema para apresentar clareza quanto a ligação da suplementação do ácido fólico e o TEA e possíveis métodos de prevenção à alta taxa de desenvolvimento deste transtorno em crianças, viabilizando melhores perspectivas e qualidade de vida aos indivíduos.

Referências

- Al-Farsi, Y. M., Waly, M. I., Deth, R. C., Al-Sharbati, M. M., Al-Shafae, M., Al-Farsi, O. & Ouhtit, A. (2013). Low folate and vitamin B12 nourishment is common in Omani children with newly diagnosed autism. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 29(3), 537–541. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.09.014>.
- Brätter, P., Blasco, I. N., Negretti de Brätter, V. E., & Raab, A. (1998). Speciation as an analytical aid in trace element research in infant nutrition. *The Analyst*, 123(5), 821–826. <https://doi.org/10.1039/a801284i>.
- FEBRASGO - Federação Brasileira Das Associações De Ginecologia E Obstetrícia. (2012). Recomendação sobre a suplementação periconcepcional de ácido fólico na prevenção de defeitos de fechamento do tubo neural.
- Fonseca, V. M., Sichieri, R., Basilio, L., & Ribeiro, L. V. da C.. (2003). Consumo de folato em gestantes de um hospital público do Rio de Janeiro. *Revista Brasileira De Epidemiologia*, 6(4), 319–327. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2003000400006>.
- Fraga, A. et al. (2003). *Necessidades e recomendações nutricionais na gestação*. Caderno, Centro Universitário São Camilo, 9(2), 36-49.
- Graciliano, N. G., Silveira, J. A. C. da ., & Oliveira, A. C. M. de .. (2021). Consumo de alimentos ultraprocessados reduz a qualidade global da dieta de gestantes. *Cadernos De Saúde Pública*, 37(2), e00030120. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00030120>.
- Griesi-Oliveira, K., & Sertié, A. L.. (2017). Autism spectrum disorders: an updated guide for genetic counseling. *Einstein*, 15(2), 233–238. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082017RB4020>.
- Levine, S. Z., Kodesh, A., Viktorin, A., Smith, L., Uher, R., Reichenberg, A., & Sandin, S. (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 psychiatry*, 75(2), 176–184. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4050>.
- Maia, C. S., Menezes, K. M. C. de ., Tenorio, F. das C. A. M., Queiroz, J. R. A. de ., & Maciel, G. E. de S.. (2019). Transtorno do espectro autista e a suplementação por ácido fólico antes e durante a gestação. *Jornal Brasileiro De Psiquiatria*, 68(4), 231–243. <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000251>.
- Melere, C., Hoffmann, J. F., Nunes, M. A. A., Drehmer, M., Buss, C., Ozcariz, S. G. I., Soares, R. M., Manzolli, P. P., Duncan, B. B., & Camey, S. A.. (2013). Índice de alimentação saudável para gestantes: adaptação para uso em gestantes brasileiras. *Revista De Saúde Pública*, 47(1), 20–28. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102013000100004>.
- Nasser, C., Nobre, C., Mesquita, S., Ruiz, J. G., Carlos, H. R., Prouvot, L., & Yacubian, E. M. T.. (2005). Semana da conscientização sobre a importância do ácido fólico. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, 11(4), 199–203. <https://doi.org/10.1590/S1676-26492005000400009>.
- Nutrient needs and feeding of premature infants. Nutrition Committee, Canadian Paediatric Society. (1995). *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 152(11), 1765–1785.
- Organização Mundial de Saúde (OMS). *WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience*. Geneva, 2016. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912>.
- Ray, J. G., Meier, C., Vermeulen, M. J., Boss, S., Wyatt, P. R., & Cole, D. E. (2002). Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet (London, England)*, 360(9350), 2047–2048. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11994-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11994-5).
- Rother, E. T.. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista De Enfermagem*, 20(2), v–vi. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.
- Sahakyan, V., Duellen, R., Tam, W. L., Roberts, S. J., Grosemans, H., Berckmans, P., Ceccarelli, G., Pelizzo, G. ... Sampaolesi, M. (2018). Folic Acid Exposure Rescues Spina Bifida Aperta Phenotypes in Human Induced Pluripotent Stem Cell Model. *Scientific reports*, 8(1), 2942. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21103-8>.
- Schmidt, R. J., Tancredi, D. J., Ozonoff, S., Hansen, R. L., Hartiala, J., Allayee, H., Schmidt, L. C., Tassone, F., & Hertz-Picciotto, I. (2012). Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *The American journal of clinical nutrition*, 96(1), 80–89. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.004416>.
- Secretaria de Saúde do Paraná (SESA/PR). *Transtorno do Espectro Autista (TEA)*. Brasil. <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Transtorno-do-Espectro-Autista-TEA>.
- Silva, L. de S. V. da ., Thiapó, A. P., Souza, G. G. de ., Saunders, C., & Ramalho, A.. (2007). Micronutrientes na gestação e lactação. *Revista Brasileira De Saúde Materno Infantil*, 7(3), 237–244. <https://doi.org/10.1590/S1519-38292007000300002>.
- Uehara, S. K., & Rosa, G.. (2010). Associação da deficiência de ácido fólico com alterações patológicas e estratégias para sua prevenção: uma visão crítica. *Revista De Nutrição*, 23(5), 881–894. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000500018>.
- Williams R. J. (2020). Sulfate Deficiency as a Risk Factor for Autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 50(1), 153–161. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04240-5>.