

Associação entre suplementação de ácido fólico na gravidez e risco de transtorno do espectro do autismo: Uma Revisão Integrativa

Ana Eliza Riola Chemin¹, Kerol Martiniano Porcelli ¹, José Eduardo Felipe Souza Santos², Alana Sales Guimarães³, Angelica Rodrigues Mendes Medeiros⁴, Gabriel de Moura Lima⁵, Lana Nicolle Gomes Bernardo Saraiva⁶, Maria Julia Gomes Ferreira Santos⁷, Maria Vitória Lopes Cordeiro⁷, Rafael Leituga de Carvalho Cavalcante⁸, Ariane Abreu Tsutsumi⁹, Marina Silva Prado⁹

REVISÃO INTEGRATIVA

RESUMO

Esta revisão integrativa analisa a associação entre a suplementação de ácido fólico durante a gravidez e o risco de Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) em crianças. A busca incluiu artigos publicados na última década, resultando na seleção de oito estudos epidemiológicos e clínicos relevantes. Os resultados indicam uma tendência consistente de que a suplementação de ácido fólico, tanto antes quanto durante a gravidez, está associada a um menor risco de TEA na prole. No entanto, algumas variações foram observadas em relação ao momento e à duração da suplementação, bem como em diferentes populações estudadas. Esta revisão destaca a importância da suplementação de ácido fólico como uma possível medida preventiva para o TEA e ressalta a necessidade de mais pesquisas para elucidar completamente essa relação e suas implicações clínicas.

Palavras-chave: Ácido fólico; Gravidez; Transtorno do Espectro do Autismo (TEA); Suplementação.



Associations between folic acid supplementation during pregnancy and risk of autism spectrum disorder: An Integrative Review

ABSTRACT

This integrative review examines the association between folic acid supplementation during pregnancy and the risk of Autism Spectrum Disorder (ASD) in children. The search included articles published in the last decade, resulting in the selection of eight relevant epidemiological and clinical studies. The findings indicate a consistent trend that folic acid supplementation, both before and during pregnancy, is associated with a lower risk of ASD in offspring. However, some variations were observed regarding the timing and duration of supplementation, as well as in different populations studied. This review highlights the importance of folic acid supplementation as a potential preventive measure for ASD and underscores the need for further research to fully elucidate this relationship and its clinical implications.

Keywords: Folic acid; Pregnancy; Autism Spectrum Disorder (ASD); Supplementation.

Instituição afiliada –

Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE)
Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL)
Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT)
Universidad del Pacífico (UPACIFICO)
Centro Universitário de Valença (UNIFAA)
Universidade de Rio Verde (UniRV)
Universidade de Marília (UNIMAR)
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)
Faculdade São Leopoldo Mandic (FSLM)

Dados da publicação: Artigo recebido em 03 de Abril e publicado em 23 de Maio de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n5p1689-1699>

Autor correspondente: Ana Eliza Riola Chemin - anaelizachemin@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

Os transtornos do espectro autista (TEA) são condições complexas de neurodesenvolvimento caracterizadas por dificuldades na comunicação, interação social e comportamentos repetitivos (Chen et al., 2023) . A etiologia dos TEA é multifatorial, envolvendo uma combinação de fatores genéticos e ambientais, incluindo a nutrição materna durante a gestação. O ácido fólico, uma vitamina do complexo B, é essencial para o desenvolvimento fetal, desempenhando um papel crucial no crescimento rápido do tecido e na divisão celular . A suplementação de ácido fólico durante a gravidez é amplamente recomendada para prevenir defeitos do tubo neural (Hoxha et al., 2021).

Estudos sugerem que a suplementação de ácido fólico materno pode influenciar o risco de desenvolvimento de TEA, relataram que a suplementação pré-natal de ácido fólico poderia ter um efeito benéfico na redução do risco de TEA, embora resultados opostos também tenham sido observados (Hoxha et al., 2021). A dieta materna pré-natal, incluindo a ingestão de ácido fólico, encontraram associações entre o uso adequado de suplementos vitamínicos e uma menor probabilidade de desenvolvimento de TEA em crianças . No entanto, os resultados dos estudos ainda não são conclusivos e variam de acordo com os métodos utilizados para medir a ingestão de nutrientes (Zhong et al., 2020; Castro et al., 2016).

As investigações associam a ingestão de ácido fólico periconcepcional associado a uma redução no risco de TEA, especialmente em casos com variantes genéticas que afetam o metabolismo do folato. Essas descobertas sugerem que a ingestão adequada de ácido fólico durante o período periconcepcional pode ser particularmente benéfica para mães e crianças com determinadas predisposições genéticas (Schmidt et al., 2012). No entanto, a relação entre a suplementação de ácido fólico durante a gestação e o risco de TEA ainda não está totalmente elucidada. Estudos adicionais com amostras maiores e períodos de observação mais longos são necessários para esclarecer essa relação e informar melhor as recomendações de saúde pública (Schmidt et al., 2012; Zhong et al., 2020).

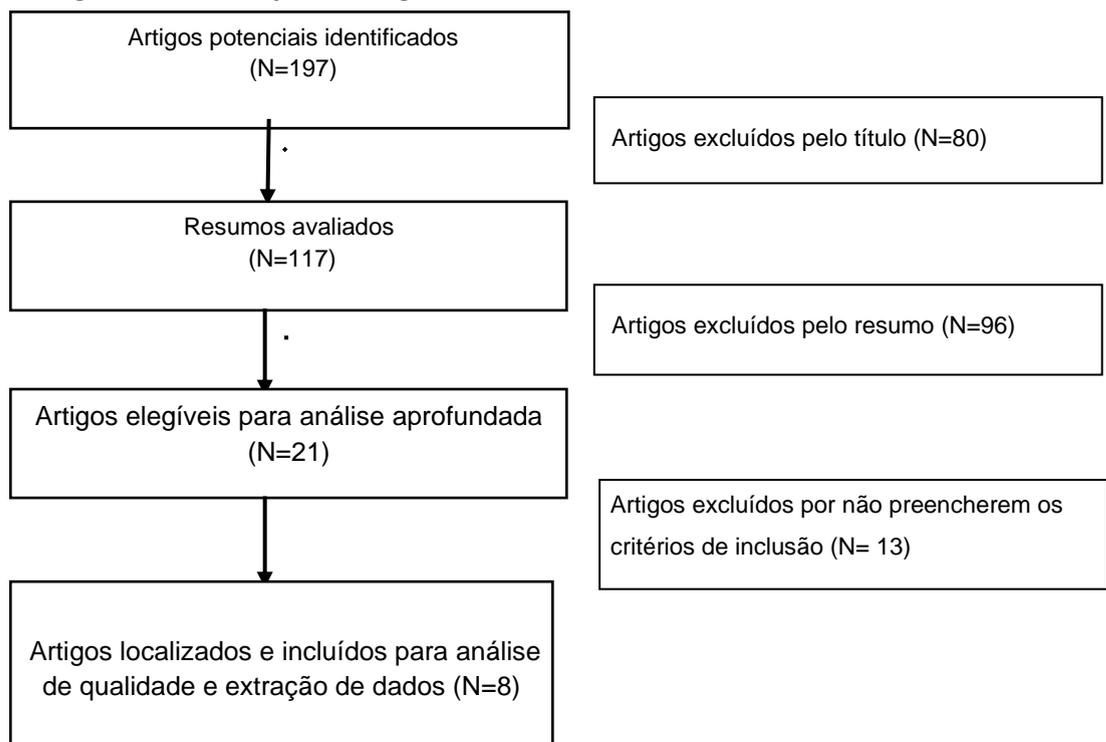
O objetivo desta revisão integrativa da literatura científica é examinar a relação

entre a suplementação de ácido fólico durante o período gestacional e o risco de desenvolvimento de transtorno do espectro autista (TEA) em crianças.

METODOLOGIA

A revisão integrativa sobre o tema da associação entre suplementação de ácido fólico durante a gravidez e o risco de TEA. envolveu uma busca abrangente de artigos publicados na última década. Inicialmente, foram identificados 197 artigos na base de dados como PubMed. Após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, oito artigos foram selecionados para análise de acordo com o processo de análise (**Figura 1.0**). Os critérios de inclusão consideraram estudos epidemiológicos, clínicos e revisões sistemáticas que examinaram a relação entre suplementação de ácido fólico durante a gravidez e o risco de TEA em crianças. A análise dos artigos incluiu uma síntese qualitativa dos resultados, destacando as principais descobertas, tendências e lacunas na literatura. Essa metodologia permite uma compreensão abrangente do estado atual do conhecimento sobre o tema, fornecendo insights valiosos para práticas clínicas e futuras pesquisas.

Figura 1.0 Fluxograma da distribuição dos artigos encontrados e selecionados.



Fonte:

RESULTADOS

Os estudos revisados mostram uma tendência geral de que a suplementação materna de ácido fólico, especialmente quando iniciada antes ou durante o início da gravidez, está associada a um risco reduzido de TEA na prole. No entanto, há variações nos resultados baseadas em diferenças metodológicas, populações estudadas e períodos de suplementação. A suplementação contínua de ácido fólico parece ser uma estratégia preventiva potencialmente eficaz contra o TEA, embora a eficácia possa depender de fatores adicionais como a presença de medicações antiepilépticas ou o planejamento da gravidez.

Quadro 1.0 - Síntese dos estudos selecionados sobre a associação entre suplementação materna de ácido fólico e TEA.

Estudo	Objetivo	Métodos	Resultados
Levine et al. (2018)	Examinar a associação entre o uso materno de ácido fólico e multivitamínicos antes e durante a gravidez e o risco de TEA na prole.	Estudo de coorte de caso-controle com 45.300 crianças israelenses.	Redução significativa do risco de TEA com a suplementação de ácido fólico e multivitamínicos antes (RR=0,39) e durante a gravidez (RR=0,27).
Wang et al. (2017)	Reavaliar a relação entre o ácido fólico e o risco de TEA.	Meta-análise de 12 artigos, totalizando 4.514 casos de TEA.	Suplementação com ácido fólico durante a gravidez reduz o risco de TEA (RR=0,77).



Associação entre suplementação de ácido fólico na gravidez e risco de transtorno do espectro do autismo: Uma Revisão Integrativa

Chemin et. al.

Jiang et al. (2024)	Investigar a relação entre suplementação de ácido fólico durante períodos pré-concepcional e pré-natal e o risco de TEA.	Estudo transversal com 6.049 crianças na China.	Risco significativamente menor de TEA com suplementação contínua de ácido fólico pré-concepcional e pré-natal (OR=2,88 para ausência de suplementação).
Chen et al. (2024)	Examinar a relação entre gravidez não intencional, suplementação de ácido fólico e TEA.	Estudo com 6.005 crianças na China.	Gravidez não intencional associada a maior risco de TEA; associação mais forte em ausência de suplementação de ácido fólico (OR=2,75).
Nishigori et al. (2022)	Avaliar a relação entre suplementação pré-natal de ácido fólico e TEA em descendentes de 3 anos.	Estudo de coorte com 96.931 participantes no Japão.	Nenhuma associação significativa entre suplementação de ácido fólico pré ou pós-concepção e TEA.
Bjørk et al. (2018)	Explorar se a suplementação de ácido fólico reduz o risco de traços autistas em crianças expostas a DEAs in utero.	Estudo de coorte norueguês com 104.946 mães.	Risco de traços autistas maior em crianças expostas a DEAs sem suplementação de ácido fólico (AOR=5,9 aos 18 meses).
Zhou et al. (2024)	Discutir a aplicação de ácido fólico na detecção e tratamento de distúrbios do neurodesenvolvimento.	Revisão de métodos de calibração de FA.	FA é uma coenzima importante na síntese de purinas e pirimidinas.



Brieger et al. (2022)	Examinar o uso materno de vitaminas pré-natais e ácido fólico no primeiro mês de gravidez e a associação com TEA.	Coorte de gravidez de risco com 191 crianças.	Uso de vitamina pré-natal não significativamente associado ao TEA (OR=0,70).
-----------------------	---	---	--

Fonte:

Discussão

Levine et al. (2018) exploraram a associação entre a suplementação de ácido fólico e multivitamínicos antes e durante a gravidez e o risco de TEA. Este estudo de coorte em Israel incluiu 45.300 crianças, encontrando que a exposição materna a ácido fólico e/ou multivitamínicos tanto antes quanto durante a gravidez estava associada a uma redução significativa no risco de TEA. As análises mostraram que a suplementação materna antes da gravidez reduziu o risco de TEA em 61%, enquanto a suplementação durante a gravidez reduziu o risco em 73%.

De forma complementar, a meta-análise conduzida por Wang et al. (2017) revisou 12 artigos e 16 estudos, abrangendo 4.514 casos de TEA, e concluiu que a suplementação de ácido fólico durante a gravidez está associada a uma redução significativa no risco de TEA. As associações foram consistentes entre populações asiáticas, europeias e americanas, sugerindo que a suplementação de ácido fólico pode ser benéfica independentemente da etnia.

Jiang et al. (2024) realizaram um estudo transversal na China, incluindo 6.049 crianças de 16 a 30 meses de idade, para investigar a relação entre a suplementação de ácido fólico materno e o risco de TEA na prole. Os resultados mostraram que as mães que não consumiram suplementos de ácido fólico durante o período pré-natal apresentaram um risco significativamente maior de ter descendentes com TEA em comparação com aquelas que foram expostas a suplementos de ácido fólico. Além disso, mães que usaram consistentemente suplementos de ácido fólico desde o período pré-concepcional até o pré-natal tiveram um risco menor de TEA em seus filhos em comparação com aquelas que nunca usaram suplementos de ácido fólico. Estes achados sugerem que a suplementação contínua de ácido fólico, especialmente durante o período pré-natal, é crucial para a redução do risco de TEA.

Chen et al. (2024) exploraram as associações entre gravidez não intencional,



suplementação de ácido fólico pré-concepcional e pré-natal, e o risco de TEA. Este estudo incluiu 6.005 crianças de sete cidades em seis províncias da China. Os resultados indicaram que a gravidez não intencional foi positivamente associada ao TEA e que essa associação foi mais forte entre crianças de mães que não usaram suplementos de ácido fólico pré-concepcional e pré-natal. Os achados destacam a importância da suplementação de ácido fólico para reduzir o risco de TEA, especialmente em casos de gravidez não intencional.

Ambos os estudos corroboram a importância da suplementação de ácido fólico durante os períodos pré-concepcional e pré-natal para reduzir o risco de TEA na prole. Jiang *et al.* (2024) demonstraram que a falta de suplementação de FA durante o período pré-natal aumenta significativamente o risco de TEA, enfatizando a importância de uma suplementação contínua. Por outro lado, Chen *et al.* (2024) destacaram a interação entre gravidez não intencional e a falta de suplementação de ácido fólico, indicando um risco aumentado de TEA em tais circunstâncias.

Por outro lado, o estudo de Nishigori *et al.* (2022) obteve resultados que indicaram a não associação significativa entre o uso de suplementos de ácido fólico, quer antes quer após a concepção, e a incidência de TEA na prole. O estudo analisou dados do Japan Environment and Children's Study, examinou a associação entre a suplementação de ácido fólico pré-natal e a incidência de TEA em crianças de 3 anos de idade. Este estudo incluiu 96.931 participantes com gravidez única e classificou-os em três grupos com base no tempo de início da suplementação de ácido fólico: pré-concepção, pós-concepção e não usuários.

As evidências mostraram que a suplementação de ácido fólico periconcepcional estava associada a uma redução significativa no risco de traços autistas em crianças expostas a a medicamentos antiepilépticos no útero. A análise mostrou que o risco de traços autistas era significativamente maior em crianças cujas mães não usaram suplementos de ácido fólico, em comparação com aquelas cujas mães tomaram esses suplementos (Bjørk *et al.*, 2018).

Zhou *et al.* (2024) justifica a importância do ácido fólico não apenas no desenvolvimento neurofisiológico, mas também em métodos de calibração e detecção molecular. O estudo sugere que desempenha um papel crucial na síntese de purinas e pirimidinas, que são fundamentais para o desenvolvimento do sistema nervoso. A pesquisa enfatiza a utilização de métodos de calibração para entender melhor as funções do ácido fólico e sua potencial aplicação na prevenção e tratamento de distúrbios neurodesenvolvimentais, incluindo TEA.

De acordo com Brieger *et al.* (2022), que investigaram a associação entre o uso de vitaminas pré-natais e a ingestão suplementar de ácido fólico durante o primeiro mês de gravidez em uma coorte de alto risco, encontraram que o uso de vitaminas pré-natais não estava significativamente associado ao risco de TEA, embora a ingestão de ácido fólico pudesse ser uma



medida preventiva útil. No entanto, o tamanho da amostra limitado e a possibilidade de confusão residual indicam a necessidade de mais pesquisas para confirmar esses achados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências sugerem que a suplementação pré-natal de ácido fólico pode reduzir o risco de Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) na prole, especialmente quando iniciada antes ou durante o início da gestação. A continuidade da suplementação ao longo do período pré-natal parece ser crucial para obter os benefícios na prevenção do TEA. Embora haja variações nos resultados entre os estudos, a tendência geral aponta para uma associação positiva entre a ingestão materna de ácido fólico e um menor risco de TEA nas crianças. No entanto, são necessárias mais pesquisas para entender completamente os mecanismos subjacentes e estabelecer protocolos ideais de suplementação.

REFERÊNCIAS

Bjørk M, et al. Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero [published correction appears in *JAMA Neurol.* 2018 Apr 1;75(4):518]. *JAMA Neurol.* 2018;75(2):160-168.

Brieger KK, et al. The Association of Prenatal Vitamins and Folic Acid Supplement Intake with Odds of Autism Spectrum Disorder in a High-Risk Sibling Cohort, the Early Autism Risk Longitudinal Investigation (EARLI). *J Autism Dev Disord.* 2022;52(6):2801-2811.

Castro K, et al. Folic acid and autism: What do we know?. *Nutr Neurosci.* 2016;19(7):310-317.

Chen Q, et al. Associations of unintended pregnancy with autism spectrum disorders and the modification of folic acid supplements. *Autism Res.* 2024;17(1):172-181.

Chen WX, et al. Autistic clinical profiles, age at first concern, and diagnosis among children with autism spectrum disorder. *Front Psychiatry.* 2023;14:1211684.

Crider K,, et al. Folic acid supplementation and malaria susceptibility and severity among people taking antifolate antimalarial drugs in endemic areas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;2(2022):CD014217.



Hoxha B, et al. Folic Acid and Autism: A Systematic Review of the Current State of Knowledge. *Cells*. 2021;10(8):1976.

Jiang Y, et al. Examining associations of folic acid supplements administered to mothers during pre-conceptional and prenatal periods with autism spectrum disorders in their offspring: insights from a multi-center study in China. **Front Public Health**. 2024;12:1321046.

Levine SZ, et al. 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**. 2018;75(2):176-184.

Nishigori H, et al. Prenatal folic acid supplementation and autism spectrum disorder in 3-year-old offspring: the Japan environment and children's study. **J Matern Fetal Neonatal Med**. 2022;35(25):8919-8928.

Schmidt RJ, et al. 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. **Am J Clin Nutr**. 2012;96(1):80-89.

Wang M, et al. The association between maternal use of folic acid supplements during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in children: a meta-analysis. **Mol Autism**. 2017;8:51.

Zhong C, et al. Maternal Dietary Factors and the Risk of Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review of Existing Evidence. **Autism Res**. 2020;13(10):1634-1658.