

ÁCIDO FÓLICO GESTACIONAL COMO PREVENÇÃO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

GESTATIONAL FOLIC ACID SUPPLEMENTATION AS A PREVENTION OF AUTISTIC SPECTRUM DISORDER

(Rillary Caroline de Melo Silva, Barbara Vitória dos Santos Torres, Jislene dos Santos Silva, Lindynês Amorim de Almeida, Ana Carolina Santana Vieira)

Resumo: Introdução: O Transtorno do Espectro Autista é um transtorno complexo do desenvolvimento e pode se apresentar em graus variados. Assim, há estudos que demonstraram o suplemento de ácido fólico como prevenção dos defeitos do tubo neural, incluindo esse transtorno. Objetivo: Identificar através da literatura se a suplementação de ácido fólico gestacional atua como prevenção do Transtorno do Espectro Autista na criança após nascimento. Métodos: Trata-se de uma revisão de literatura do tipo bibliográfica desenvolvida a partir de artigos selecionados no portal da Biblioteca Virtual em Saúde, nas bases *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* e *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde*, além da biblioteca eletrônica *Scientific Electronic Library Online*. Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde: Transtorno do Espectro Autista; Ácido fólico; Desenvolvimento fetal; Prevenção. Artigos disponíveis na íntegra, de 2015 a 2020 e nos idiomas inglês e português. Resultados: Foram selecionados 5 artigos. O ácido fólico gestacional previne defeitos do tubo neural e outras malformações, porém na dose recomendada de 400 µg/dia, pois níveis muito altos foram associados a risco 2,5 vezes maior de desenvolver o transtorno. Conclusões: Faz-se necessário construção de pesquisas consistentes relacionadas ao tema.

Palavras-Chave: Transtorno do Espectro Autista; Ácido fólico; Desenvolvimento fetal; Prevenção.

Abstract: Autistic Spectrum Disorder is a complex developmental disorder and can present to varying degrees. Thus, there are studies that have demonstrated folic acid supplementation as a prevention of neural tube defects, including this disorder. Objective: To identify through the literature whether gestational folic acid supplementation acts to prevent Autistic Spectrum Disorder in children after birth. Methods: This is a literature review of the bibliographic type developed from selected articles on the Virtual Health Library portal, in the bases *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* and *Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences*, in addition to the *Scientific Electronic Library Online* electronic library. Health Sciences Descriptors were used: Autistic Spectrum Disorder; Folic acid; Fetal development; Prevention. Articles available in full, from 2015 to 2020 and in English and Portuguese. Results: 5 articles were selected. Gestational folic acid prevents neural tube defects and other malformations, however at the recommended dose of 400 µg / day, as very high levels have been associated with a 2.5 times greater risk of developing the disorder. Conclusions: It is necessary to build consistent research related to the theme.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; Folic acid; Fetal development; Prevention.

INTRODUÇÃO

O autismo é definido como um transtorno complexo do desenvolvimento, do ponto de vista comportamental, com diferentes etiologias que se manifesta em graus de gravidade variados (ONZI; GOMES, 2015 apud GADIA, 2006). O termo “autismo” perpassou por diversas alterações ao longo do tempo, e atualmente é chamado de Transtorno do Espectro Autista (TEA) pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) (ONZI; GOMES, 2015).

As características do espectro são prejuízos persistentes na comunicação e interação social, bem como nos comportamentos que podem incluir os interesses e os padrões de atividades, sintomas que estão presentes desde a infância e limitam ou prejudicam o funcionamento diário do indivíduo (ONZI; GOMES, 2015).

Estima-se que o TEA afeta 1% da população e seja quatro vezes mais prevalente entre homens do que entre mulheres (GRIESI-OLIVEIRA; SERTIÉ, 2017 apud CHRISTENSEN *et al.*, 2016). Embora se acredite que fatores ambientais, como infecções ou o uso de determinados medicamentos durante a gestação, tenham papel no desenvolvimento do transtorno, estima-se que o TEA seja hereditário em cerca de 50 a 90% dos casos, o que demonstra a importância dos fatores genéticos na patogênese da doença (CHRISTENSEN *et al.*, 2016).

A compreensão dos aspectos genéticos envolvidos em uma doença fornece informações valiosas sobre o risco de recorrência, o prognóstico e as possíveis intervenções terapêuticas. Assim, todo o trabalho empreendido nas últimas décadas para entender melhor os fatores genéticos associados ao TEA melhoraram muito a precisão diagnóstica e o aconselhamento genético para o transtorno (ONZI; GOMES, 2015).

Portanto, sabe-se que vários fatores ambientais aliados com a predisposição genética contribuem para o aumento no número de casos de TEA e que o ácido fólico é importante para evitar possíveis defeitos na formação do feto, sendo um deles, relacionados no desenvolvimento neuronal (FORMIGA *et al.*, 2018).

O ácido fólico é uma vitamina encontrada, principalmente, em frutas e verduras, que possui diversas funções no organismo, entre elas, a formação de células sanguíneas, aumento da imunidade e prevenção da anemia, doenças cardiovasculares e infarto por reduzir a homocisteína e manter a saúde dos vasos sanguíneos. A suplementação dessa vitamina é constantemente

recomendada pelos médicos para as gestantes a fim de auxiliar no crescimento neuronal e neurodesenvolvimento do feto. Assim, deve haver uma intensa relação para o uso de ácido fólico antes e durante a gravidez e o risco para se desenvolver TEA na criança que irá nascer (FORMIGA *et al.*, 2018).

Portanto, o presente estudo teve como objetivo identificar através da literatura se a suplementação de ácido fólico gestacional atua como prevenção do Transtorno do Espectro Autista (TEA) na criança após nascimento.

DESENVOLVIMENTO

Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo bibliográfica desenvolvida a partir de artigos selecionados no portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nas bases *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)* e *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*, além da biblioteca eletrônica *Scientific Electronic Library Online (Scielo)* que tratassem sobre a questão norteadora de pesquisa: “A suplementação de ácido fólico gestacional atua como prevenção do Transtorno do Espectro Autista (TEA) na criança após nascimento?”

A partir disso, foram utilizados os seguintes descritores cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no sistema de metadados médicos em língua inglesa *Medical Subject Headings (MeSH)*: Transtorno do Espectro Autista; Ácido fólico; Desenvolvimento fetal; Prevenção. Assim, como critérios de seleção das fontes: artigos disponíveis na íntegra, nos anos de 2015 a 2020 e nos idiomas inglês e português. Portanto, foram excluídos: editoriais, cartas ao editor, teses, dissertações, relatórios governamentais, reflexivos estudos, relatos de casos e anais de eventos científicos (resumos).

Ademais, após o cruzamento dos descritores com o auxílio do operador booleano “AND” foram encontrados 11 artigos, dos quais 1 estava repetido. Assim, 5 artigos foram selecionados para a elaboração da revisão de literatura, já que atenderam a questão norteadora de pesquisa.

Resultados

Diante da análise dos estudos constata-se que um maior número de periódicos ressalta com mais precisão os efeitos benéficos do ácido fólico gestacional na prevenção dos defeitos do tubo neural e outras malformações (MAIA *et al.*, 2020; CASTRO *et al.*, 2016; KOREN; MOSER-SHARMAN, 2019; GUO *et al.*, 2019; SCHMIDT *et al.*, 2019).

Já relacionar o uso do suplemento antes e durante a gestação como fator desencadeante do TEA pode ter surgido devido a função do ácido fólico nos processos de metilação do DNA, servindo como depósitos de unidades de carbono. Essas reações fazem parte de vários processos regulatórios e metabólicos indispensáveis no desenvolvimento embriológico. Dessa forma, os níveis de folato poderiam interferir nesses processos, produzindo efeitos que perduram por toda a vida do indivíduo. No entanto, os resultados são controversos e inconsistentes (MAIA *et al.*, 2020).

Sabe-se que a etiologia do autismo não é clara, há evidências que sugerem um forte componente genético e a exposição a vários fatores ambientais pode estar envolvida na patogênese da doença. Estudos epidemiológicos atuais, como o projeto Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment (CHARGE), investigam o papel dos fatores ambientais e de susceptibilidade genética como as causas subjacentes do autismo. Exposição pré-natal a teratógenos, álcool e microorganismos infecciosos já foram estabelecidos na literatura como fatores associados ao aumento da incidência de autismo. A suplementação de ácido fólico na gravidez, bem como os níveis de folato na dieta e no sangue de crianças com autismo, também foi indicada como contribuinte ambiental para a incidência de TEA (CASTRO *et al.*, 2016).

Em contrapartida, o Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos recomendou que mulheres em idade fértil ingerissem 400 µg de ácido fólico diariamente. Embora a suplementação de ácido fólico em mulheres tenha se mostrado inversamente associada ao risco de ter filhos com TEA, é interessante notar que, uma década após a implementação dessa ação profilática, a incidência de autismo aumentou dramaticamente (MAIA *et al.*, 2020).

No entanto, um estudo prospectivo recente afirmou que, embora a suplementação de ácido fólico tenha sido associada à diminuição do risco de TEA, níveis muito altos de folato plasmático materno (<60,3 nmol L) foram associados a risco 2,5 vezes maior de TEA. Contudo, vários estudos examinando esta questão mostraram claramente que as doses de ácido fólico recomendadas (400mcg/d) parecem apresentar um efeito protetor contra TEA quando comparadas com mulheres

que não fazem suplementação com ácido fólico no pré-natal (KOREN; MOSER-SHARMAN, 2019).

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 superam os possíveis malefícios. Sobretudo, 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 (MAIA *et al.*, 2020).

Em outro estudo não encontraram uma ligação entre níveis mais elevados de ácido fólico no sangue materno e risco reduzido de TEA. Eles mostraram que os níveis plasmáticos maternos altos ou muito altos de folato no momento do nascimento aumentam o risco de TEA (RAGHAVAN *et al.*, 2016; RAGHAVAN *et al.*, 2018 apud GUO *et al.*, 2019).

Identificou-se que a prevalência de TEA foi de 14,1% (18) em crianças cujas mães tomaram vitaminas pré-natais no primeiro mês de gravidez em comparação com 32,7% (37) em crianças cujas mães não tomaram vitaminas pré-natais durante esse período. Crianças no grupo de vitamina pré-natal materna anterior também tiveram gravidade dos sintomas de autismo estatisticamente significativamente mais baixa e escores cognitivos mais altos. Vale ressaltar que o uso de Multivitaminas, que normalmente contêm menos de 400 µg, não foram associadas a esse risco reduzido de TEA (SCHMIDT *et al.*, 2019).

Ademais, o uso materno de vitamina pré-natal perto da concepção foi associado a uma redução no risco de TEA em irmãos mais novos de autistas, semelhante à diminuição do risco observada na população em geral. Considerando o potencial de maior suscetibilidade genética nessas famílias, esses achados, se replicados, implicam que a suscetibilidade poderia ser potencialmente superada pela manipulação ambiental (SCHMIDT *et al.*, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por conseguinte, considera-se que a maioria dos estudos demonstra importante e necessária a suplementação de ácido fólico no período pré-concepção e gestacional para evitar possíveis defeitos no tubo neural. Caso o suplemento seja utilizado em dose recomendada (400 µg)

diariamente não haverá prejuízos para a mãe e o bebê, associando também como forma de prevenção do Transtorno do Espectro Autista (TEA).

Porém os dados ainda são inconsistentes, já que essa condição não tem uma causa bem definida, sendo associada a fatores genéticos e ambientais. Portanto, o ácido fólico poderia funcionar como um contribuinte ambiental para a incidência de TEA se ingerido acima do recomendado. Esta revisão de literatura organiza os conhecimentos já existentes sobre o assunto, porém se faz necessário a construção de novas pesquisas consistentes relacionadas ao tema.

REFERÊNCIAS

CASTRO, K. *et al.* Folic acid and autism: What do we know? **Nutritional Neuroscience**, [s.l.], v.19, n.7, p.310-317, 2016. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/1476830514Y.0000000142>. Acesso em: 01 set. 2020.

FORMIGA, A. A. Uso de ácido fólico em gestantes e sua associação com o autismo. **Journal of Medicine and Health Promotion**, Patos, v.3, n.1, p.903-912, mar. 2018. Disponível em: <http://jmhp.fiponline.edu.br/pdf/cliente=13-9355809a777966238eb5f0cflfadd365.pdf>. Acesso em: 30 set. 2020.

GRIESI-OLIVEIRA, K.; SERTIE, A. L. Transtornos do espectro autista: um guia atualizado para aconselhamento genético. **Einstein**, São Paulo, v.15, n.2, p. 233-238, jun. 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082017000200233&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 02 set. 2020.

GUO, B. Q. *et al.* Association of maternal prenatal folic acid intake with subsequent risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. **Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry**, [s.l.], v.30, n.94, p.109650, ago. 2019.

KOREN, G.; MOSER-SHARMAN, S. C. **Medical Hypotheses**, v.133, p.109378, dez. 2019.

MAIA, C. S. *et al.* Transtorno do espectro autista e a suplementação por ácido fólico antes e durante a gestação. **J. bras. psiquiatr.**, Rio de Janeiro, v.68, n.4, p.231-243, dez. 2019. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852019000400231&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 01 set. 2020.

OLIVEIRA, A. M. B. C. **Perturbação do espectro de autismo**: a comunicação. Porto: [s.n.], 2009.

ONZI, F. Z.; GOMES, R. F. Transtorno do Espectro Autista: A importância do diagnóstico e reabilitação. **Caderno pedagógico**, Lajeado, v.12, n.3, p.188-199, 2015.

SCHMIDT, R. J. *et al.* Association of Maternal Prenatal Vitamin Use With Risk for Autism Spectrum Disorder Recurrence in Young Siblings. **JAMA Psychiatry**, [s.l.], v.76, n.4, p.391-398, 2019.