

## TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA E A SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO FÓLICO ANTES E DURANTE A GESTAÇÃO

Karina Maria Campello de Menezes (1); Carina Scanoni Maia (2); Barbara Gislayne Rodrigues da Silva Ferreira (3); Gyl Everson de Souza Maciel; Juliana Pinto de Medeiros (5)

<sup>1,2,3,4,5,6</sup>Universidade Federal de Pernambuco; [karinamcmenezes@hotmail.com](mailto:karinamcmenezes@hotmail.com); [carina.scanoni@gmail.com](mailto:carina.scanoni@gmail.com); [babigislayne@gmail.com](mailto:babigislayne@gmail.com); [gyl\\_everson@hotmail.com](mailto:gyl_everson@hotmail.com); [jupinto2@gmail.com](mailto:jupinto2@gmail.com);

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio neurológico que tem como características a dificuldade na comunicação e interação social. Embora nem todos os mecanismos da sua etiopatogênese sejam completamente conhecidos, pesquisas apontam que a ingestão de determinados nutrientes como, por exemplo, o ácido fólico, durante o desenvolvimento embrionário, podem estar relacionados com o referido transtorno. Sendo assim, objetiva-se verificar se há de fato, uma correlação entre a suplementação de ácido fólico, tanto antes da concepção quanto durante a gestação, com o desenvolvimento do transtorno do Espectro Autista. Para tanto, buscas de periódicos publicados nos últimos 15 anos foram realizadas para compor essa revisão, abordando também outros aspectos como o histórico do transtorno, sua epidemiologia e informações bioquímicas sobre o ácido fólico, e seu importante papel na embriogênese, como promover o fechamento do tubo neural. A palavra "autismo" tem origem antiga, sendo citada pela primeira vez em 1906, apesar de ter sido bastante diferente do que se conhece hoje. Com o passar do tempo, outros médicos e pesquisadores vêm procurando respostas para o desenvolvimento deste transtorno. Sendo o ácido fólico uma vitamina essencial para o desenvolvimento intra-uterino, e que o mesmo é relevante para a formação do sistema nervoso, pesquisas mostram que processos de metilação de DNA, os quais envolvem o ácido fólico, podem ter relação com o TEA, no entanto, outros trabalhos afirmam que o ácido fólico previne-o. Sendo assim, mais pesquisas são necessárias no intuito de confirmar essa provável relação.

**Palavras-chave:** Ácido fólico; Transtorno do Espectro Autista; Embriogênese;

### Introdução

A palavra “autismo” foi inserida no meio científico no ano de 1906 por Plouller, um médico com especialidade em psiquiatria<sup>1</sup>. Contudo, esta palavra apenas passou a ser relevante e a ser relacionada, em parte, com o que conhecemos hoje por meio dos médicos Leo Kanner em 1943, que descreveu os casos de forma sistemática<sup>2</sup>, e Hans Asperger em 1944, que descreveu o autismo de forma semelhante a Kanner, apesar de algumas divergências<sup>3</sup>. Apesar de estes médicos serem os mais conhecidos na história do autismo, muitos outros, incluindo mulheres médicas e pesquisadores, tiveram grande importância para o conhecimento do autismo. Este é o caso da ucraniana Grunya Sukhareva<sup>4</sup> e a holandesa Ida Frye<sup>5</sup>, cujas pesquisas já citavam o autismo antes mesmo de Kanner e Asperger, na década de 1930.

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno relacionado ao desenvolvimento humano que afeta a comunicação e a interação, além de habilidades sociais, do indivíduo. Este

transtorno é comumente descoberto aos três anos de idade, mas pode ser descoberto antes também, sendo observados os sinais clínicos ao longo do crescimento da criança, quando se notam os padrões de interação da mesma<sup>6</sup>.

No ano de 2010 constatou-se que havia cerca de 52 milhões pessoas com o TEA<sup>7</sup>. Este transtorno afeta mais indivíduos do sexo masculino do que do sexo feminino (apesar dele ser, normalmente, mais severo no segundo grupo) em uma proporção de quatro homens para cada mulher<sup>8</sup>.

O TEA pode ter diversas causas, dentre elas causas genéticas descobertas a partir de testes moleculares. Contudo, as causas principais que levam ao desenvolvimento do TEA podem ser provenientes do ambiente. Como é um transtorno do desenvolvimento, exposição a agentes tóxicos durante a gestação, ou ingestão de determinados nutrientes, como o ácido fólico, tanto antes quanto durante a gestação, pode levar a criança a desenvolver o TEA<sup>9</sup>.

O ácido fólico é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B que, dentre outras importâncias, é mais conhecido pelo seu papel desempenhado no fechamento do tubo neural. Pode-se encontrar esta vitamina em alimentos industrializados que os enriquecem com intuito de suprir a demanda do organismo, principalmente durante a gestação, principalmente porque a forma natural do ácido fólico é o folato, o qual é encontrado em pequenas quantidades nas folhas verdes, por exemplo<sup>10</sup>.

Sabendo que o ácido fólico é indispensável para o fechamento do tubo neural, que é o precursor do sistema nervoso central (SNC), recomenda-se que a dose diária ingerida desta vitamina seja de 400 µg (0,4 mg)<sup>11</sup>, sendo a fortificação de alimentos obrigatório em 40 países, incluído o Brasil<sup>12</sup>. Isto faz com que a proliferação celular funcione de maneira correta, prevenindo, assim, que a criança desenvolva defeitos do tubo neural (DTN), como meroanencefalia e espinha bífida, por exemplo<sup>13</sup>. Uma ingestão adequada desta vitamina pode reduzir em até 70% a probabilidade de a criança desenvolver DTN, os quais podem ocorrer em uma a cada 1.000 gestações<sup>14</sup>.

Logo, sabendo que o ácido fólico tem influência no desenvolvimento do sistema nervoso, e tendo em vista que o TEA é um distúrbio que afeta milhões de pessoas no mundo todo, este trabalho visa analisar se existe uma ligação entre a ingestão do ácido fólico antes e durante a gravidez, com o desenvolvimento deste transtorno.

## **Metodologia**

Para a realização deste trabalho, cujo desenvolvimento ocorreu no período de novembro de 2017 a abril de 2018, foi feita uma busca por artigos científicos publicados a partir de 2012, porém utilizando, também, alguns artigos mais antigos como forma de complementar o conteúdo do trabalho. A busca foi baseada nos idiomas português e inglês, sendo temas relacionados, em sua maioria, ao Transtorno do Espectro Autista, e a suplementação de ácido fólico, no período do desenvolvimento intra-uterino.

Desta forma, foram utilizadas as seguintes plataformas de busca de trabalhos científicos: Scientific Electronic Library Online (SciELO) (<http://www.scielo.org>), Google Acadêmico (<http://scholar.google.com>) e PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). As palavras-chave utilizadas na pesquisa, tanto em português quanto em inglês, foram: autismo, transtorno de espectro autista, folato, ácido fólico, ácido fólico e gestação, desenvolvimento do sistema nervoso embrionário. Este trabalho foi desenvolvido com base em 29 referências.

## Resultados e Discussão

Dos 48 artigos localizados, 29 se enquadraram com os objetivos da pesquisa e, portanto, compuseram essa revisão.

O TEA pode ter diversas causas, tanto provenientes de fatores ambientes e genéticos. Por exemplo, entre irmãos, a frequência em que o TEA ocorre é maior<sup>15</sup>. Embora isto possa ser devido a fatores proveniente de um ambiente compartilhado por ambos<sup>16</sup>, outros estudos sugerem que os fatores que envolvem os genes devam ser mais creditados<sup>17</sup>. Um exemplo disso é a mutação no gene fragile X mental retardation 1 (FMR1), que causa a Síndrome do X Frágil, e pode estar associada com características do autismo. Além disso, pode haver também relação entre síndrome de Rett com TEA, dando destaque à pacientes do sexo feminino<sup>18</sup>.

Outro fator genético que pode estar relacionado com o TEA são as alterações que ocorrem nos genes *de novo*, que estão ligados a funções no sistema nervoso, como a motilidade dos neurônios e o desenvolvimento sináptico<sup>19</sup>. Isto foi sugerido devido ao fato de que a variação no número de cópias (CNV) pode afetar o funcionamento das sinapses e processos neuronais<sup>20</sup>.

O ácido fólico é a forma sintética do folato. Ele foi criado em forma de monoglutamato para que sua absorção ocorresse mais rapidamente. Apesar de o folato ser um poliglutamato, o mesmo

circula na corrente sanguínea na forma de monoglutamato. Enquanto dentro da célula, é importante que o folato esteja como poliglutamato para que o mesmo não seja perdido para o meio extracelular. Além disso, o folato participa de importantes processos metabólicos e regulatórios no organismo, que é o caso do processo de metilação do DNA, já que ele é responsável pela doação de grupos metil. Por esta razão, quando ocorre uma baixa de folato no organismo, pode ocorrer o aumento de um aminoácido conhecido como homocisteína<sup>21</sup>.

Os processos de metilação são essenciais durante o desenvolvimento embrionário; logo isto sugere que os padrões de metilação que ocorrem durante este período podem ser afetados pelo ácido fólico, gerando efeitos em longo prazo na vida de um indivíduo<sup>10</sup>.

Várias pesquisas relatam sobre a importância do ácido fólico durante o desenvolvimento do SNC, destacando sua ação no fechamento do TN. Principalmente porque há indícios de que níveis elevados de homocisteína na corrente sanguínea da gestante podem contribuir para que haja maior risco de a criança desenvolver DTN<sup>22</sup>. Ademais, alguns estudos recentes revelam uma provável relação entre a suplementação de ácido fólico, antes e durante a gravidez, com o desenvolvimento do TEA, inclusive relacionando com os níveis de homocisteína.

Um estudo dos estudos encontrados aponta que o ácido fólico pode ser considerado um fator ambiental relevante que leva ao desenvolvimento do TEA. Isto se dá caso seja levado em consideração o nível de folato presente na corrente sanguínea de crianças com traços autistas, relacionando-o com a ingestão da sua forma tanto natural quanto sintética pela gestante. Além disso, os autores também apontam para o relevante fato de que os níveis de homocisteína encontrado em amostras de sangue obtidas por meio destas crianças foram altos<sup>23</sup>.

No estado da Califórnia, num estudo de caso desenvolvido neste local, os autores afirmam que a alimentação da gestante com a suplementação de ácido fólico fazendo parte da mesma, em um período de 12 semanas antes da gravidez e até quatro semanas do período gestacional, foi bastante importante na redução dos riscos de a criança desenvolver TEA<sup>24</sup>. Um estudo similar foi desenvolvido na Noruega. A suplementação com esta vitamina na dieta da mulher foi feita quatro semanas antes da concepção até a oitava semana de gravidez, mostrando, também, que há diminuição nos riscos de desenvolvimento de TEA<sup>25</sup>. Contudo, num outro estudo realizado na Dinamarca não foi observada uma redução significativa nos riscos de a criança desenvolver o transtorno após a mãe ter ingerido o ácido fólico em período prévio e posterior à concepção<sup>26</sup>.

Ainda, recentemente, outro estudo foi desenvolvido e este aponta que não só existe como se mantém a redução do risco de desenvolvimento do TEA na criança quando, ao longo do período gestacional, a dieta da mãe é suplementada com ácido fólico e multivitamínicos, mesmo que a ela apresente em seu organismo deficiência de outras vitaminas. Por outro lado, os mesmos autores que realizaram este estudo apontam que não foi observado redução neste risco quando mães com deficiência de vitaminas inseriram o ácido fólico na alimentação em momentos anteriores à concepção, e não durante a o desenvolvimento do embrião<sup>27</sup>.

Já no caso de mães que não possuem deficiência de vitaminas, a suplementação de ácido fólico e multivitamínicos reduziram os riscos de a criança vir a desenvolver o TEA. Vale ressaltar que este resultado foi obtido, inclusive, no caso de a mulher iniciar a inserção desta vitamina dois anos antes do momento em que ela deseja engravidar. Contudo, apesar de os resultados apontarem para os benefícios do ácido fólico em relação ao TEA, os autores deste estudo mostram que é necessário que mais pesquisas sejam desenvolvidas no futuro para averiguar se esta redução se deve, de fato, à ingestão do ácido fólico e outras vitaminas<sup>27</sup>.

Em um estudo que teve início em 2003 e conclusão em 2009, foi observado que o gene da relacionado à enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) pode apresentar a mutação c677t. Esta mutação é um polimorfismo que está relacionado ao aumento da concentração de homocisteína. Desta forma, os autores mostram que a ingestão do ácido fólico deva ser elevada o sistema nervoso seja formado e desenvolvido de forma satisfatória. Por isto, o resultado deste trabalho mostra que é importante que a quantidade ingerida desta vitamina esteja em uma média maior do que 600 µg por dia, e não abaixo dela, para que os riscos de a criança desenvolver TEA sejam mais reduzidos ainda<sup>24</sup>.

Em alguns países, não é obrigatória a inserção de ácido fólico em alimentos industrializados. Além disso, estes países definem um limite de consumo diário desta vitamina, sendo este definido em 1mg por dia, e a dose mínima recomendada para se evitar DTN, por exemplo, é de 0,4 mg (400 µg). Logo, se ocorre uma limitação na quantidade de ácido fólico ingerido, pode não haver diminuição no caso de DTN e do número de casos de TEA. Então, para que ocorra a diminuição de ambos os casos, é necessário que estes locais passem a extinguir o limite, e enriquecessem os alimentos com ácido fólico<sup>28</sup>.

É importante destacar também que, para que a quantidade diária recomendada desta vitamina seja obtida para que haja o funcionamento correto do organismo, tanto a forma sintética quanto a forma natural devem ser inseridas na alimentação<sup>29</sup>.

## Conclusão

Mesmo sendo “autismo” um termo antigo, e os sinais clínicos, que incluem dificuldade na comunicação e interação social, terem sido identificados há muitas décadas, ainda não se sabe ao certo, por sua complexidade, quais seriam, confirmadamente, as principais causas do Transtorno do Espectro Autista. Além disso, apesar de parecer que o número de casos de indivíduo tenha aumentado consideravelmente ao longo do tempo, isto pode ser atribuído às novas características inseridas no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Ainda, o desenvolvimento deste transtorno vem sendo, também, relacionado cada vez mais a fatores genéticos, como mutações no gene responsável pela Síndrome do X Frágil e *genes de novo*, relacionados a eventos neuronais e sinápticos, além de fatores ambientais como poluição e ingestão de nutrientes durante a gravidez, por exemplo, vêm sendo atribuídos ao TEA. No que concerne ao uso de ácido fólico, tanto antes quanto durante a gestação e, sua provável ligação com o aumento da incidência do TEA, um número consideravelmente alto de periódicos ressaltam com mais precisão seus efeitos benéficos na prevenção dos DTN e outras malformações.

Portanto, quando é analisado o risco-benefício da suplementação com ácido fólico antes da concepção até algumas semanas de gestação, conclui-se que os benefícios sobressaem-se aos possíveis malefícios. Contudo, mais pesquisas e análises devem ser realizadas na tentativa de comprovar se não só o tempo, mas também as quantidades do uso dessa vitamina na dieta da gestante, podem estar implicadas no desenvolvimento do TEA.

## Referências

1. DIAS, Sandra. Asperger y su síndrome en 1944 y en la actualidad. **Rev. latinoam. psicopatol. fundam.**, São Paulo , v. 18, n. 2, p. 307-313, June 2015 . Available from
2. HARRIS, James C. The origin and natural history of autism spectrum disorders. **Nature neuroscience**, v. 19, n. 11, p. 1390, 2016.

3. ROBISON, John E. Kanner, Asperger, and Frankl: A third man at the genesis of the autism diagnosis. **Autism**, v. 21, n. 7, p. 862-871, 2016.
4. MANOUILENKO, Irina; BEJEROT, Susanne. Sukhareva—prior to Asperger and Kanner. **Nordic journal of psychiatry**, v. 69, n. 6, p. 1761-1764, 2015.
5. DRENTH, Annemieke. Rethinking the origins of autism: Ida Frye and the unraveling of children's inner world in the Netherlands in the late 1930s. **Journal of the History of the Behavioral Sciences**, v. 54, n. 1, p. 25-42, 2018.
6. MELLO, Ana Maria S. **Autismo: guia prático**. 8. ed. São Paulo: AMA; Brasília: CORDE, 2016.
7. BAXTER, Amanda J. et al. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. **Psychological medicine**, v. 45, n. 3, p. 601-613, 2015.
8. ELSABBAGH, Mayada et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. **Autism Research**, v. 5, n. 3, p. 160-179, 2012.
9. GRIESI-OLIVEIRA, Karina; SERTIÉ, Andréa Laurato. **Transtornos do espectro autista: um guia atualizado para aconselhamento genético**.
10. NAZKI, Fakhira Hassan; SAMEER, Aga Syed; GANAIE, Bashir Ahmad. Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. **Gene**, v. 533, n. 1, p. 11-20, 2014
11. DIRETRIZ, O. M. S. **Suplementação diária de ferro e ácido fólico em gestantes**. **Genebra: Organização Mundial da Saúde**, 2013.
12. MABERLY, Glen F.; STANLEY, Fiona J. Mandatory fortification of flour with folic acid: an overdue public health opportunity. **The Medical Journal of Australia**, v. 183, n. 7, p. 342-343, 2005.
13. MOUSSA, Hind N. et al. **Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks**. 2016.
14. SAHAKYAN, Vardine et al. Folic Acid Exposure Rescues Spina Bifida Aperta Phenotypes in Human Induced Pluripotent Stem Cell Model. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 2942, 2018.
15. VOLKMAR, Fred et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 53, n. 2, p. 237-257, 2014.
16. FRAZIER, Thomas W. et al. A twin study of heritable and shared environmental contributions to autism. **Journal of autism and developmental disorders**, v. 44, n. 8, p. 2013-2025, 2014.
17. TICK, Beata et al. Heritability of autism spectrum disorders: a meta - analysis of twin studies. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 57, n. 5, p. 585-595, 2016.

18. SCHAEFER, G. Bradley; MENDELSON, Nancy J. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. **Genetics in Medicine**, v. 15, n. 5, p. 399, 2013.
19. IOSSIFOV, Ivan et al. De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. **Neuron**, v. 74, n. 2, p. 285-299, 2012.
20. ZOGBHI, Huda Y. Postnatal neurodevelopmental disorders: meeting at the synapse?. **Science**, v. 302, n. 5646, p.826-830, 2003.
21. RICHMOND, Rebecca C. et al. The long-term impact of folic acid in pregnancy on offspring DNA methylation: follow-up of the Aberdeen Folic Acid Supplementation Trial (AFAST). **International Journal of Epidemiology**, 2018.
22. RATAN, Simmi K. et al. Evaluation of the levels of folate, vitamin B12, homocysteine and fluoride in the parents and the affected neonates with neural tube defect and their matched controls. **Pediatric surgery international**, v. 24, n. 7, p. 803, 2008.
23. AL-FARSI, Yahya M. et al. Low folate and vitamin B12 nourishment is common in Omani children with newly diagnosed autism. **Nutrition**, v. 29, n. 3, p. 537-541, 2013.
24. SCHMIDT, Rebecca J. 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—. **The American journal of clinical nutrition**, v. 96, n. 1, p. 80-89, 2012.
25. SURÉN, Pål et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. **Jama**, v. 309, n. 6, p. 570-577, 2013.
26. STRØM, M. et al. Folic acid supplementation and intake of folate in pregnancy in relation to offspring risk of autism spectrum disorder. **Psychological medicine**, v. 48, n. 6, p. 1048, 2018.
27. LEVINE, Stephen Z. 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.
28. WALD, Nicholas J.; MORRIS, Joan K.; BLAKEMORE, Colin. Public health failure in the prevention of neural tube defects: time to abandon the tolerable upper intake level of folate. **Public health reviews**, v. 39, n. 1, p. 2, 2018.
29. CZEIZEL, Andrew E. et al. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. **Nutrients**, v. 5, n. 11, p. 4760-4775, 2013.

