

Associação com transtornos do espectro autista (TEA) e sua modulação: Polimorfismo do gene MTHFR C677T (rs1801133)

Association with Autism Spectrum Disorders (ASD) and its modulation: Polymorphism of the MTHFR C677T gene (rs1801133)

Mariane Rocha Stellato^a, Luciene Stellato Chiaramonte^b, Rogeria Maria Ventura^c

a: Graduanda do Curso de Nutrição do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil

b: Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil

c: Bióloga, Profa. Dra. Docente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil

RESUMO

Estudos sugerem que a hereditariedade e fatores genéticos, ambientais e biomoleculares têm importância na etiologia do TEA. Objetivo: Avaliar relação do gene MTHFR C677T (rs1801133), o transtorno do espectro autista (TEA) e sua possível modulação. Metodologia: levantamento da literatura em bases de dados públicos que abrangem o tópico em análise. Resultados: vários estudos foram conduzidos para examinar a possível associação entre os polimorfismos no gene MTHFR C677T e o risco de TEA, devido a sua relação com a redução da atividade enzimática desse gene. A suplementação de ácido fólico na díade mãe-filho se mostra eficiente tanto na redução do desenvolvimento do transtorno do espectro autista em seus descendentes, quanto na melhora do quadro sintomático e comportamental. Estudos demonstram que mulheres no período pré-gestacional que receberam suplementação de multivitamínicos obtiveram um menor risco de filhos com TEA e crianças/adultos diagnosticados também tiveram efeitos benéficos. Além disso, outros nutrientes envolvidos na síntese do folato com a metionina, como as vitaminas B12, B6, colina e antioxidantes, também devem ser levados em consideração, bem como a dieta materna pré-gestacional. Conclusões: O alelo T é comum na população geral: cerca de 12% são homocigotos (genótipo TT), 50% heterocigotos (CT) e, em algumas populações, pode chegar a 67%. A relação MTHFR C677T (rs1801133) e TEA indicam benefícios da suplementação de ácido fólico, vitaminas do complexo B, A, C e E, bem como uma dieta rica em frutas, vegetais, cereais integrais e gorduras. Considerar também enzimas como CBS (homocisteína), COMT (neurotransmissores), MTRR (folato e metilação) e BHMT (conversão de betaína e homocisteína).

Descritores: MTHFR; C677T; transtorno do espectro autista (TEA); suplementação de ácido fólico; hereditariedade; fatores genéticos; suplementação; MTRR; CBS; COMT; BHMT

ABSTRACT

Studies suggest that heredity and genetic, environmental, and biomolecular factors play a role in the etiology of autism spectrum disorder (ASD). Objective: To investigate the relationship between the MTHFR C677T gene (rs1801133), autism spectrum disorder (ASD), and its potential modulation. Methodology: A literature review was conducted using public databases covering the topic under analysis. Results: Several studies have explored the possible association between polymorphisms in the MTHFR C677T gene and the risk of ASD due to its connection with reduced enzymatic activity. Supplementation of folic acid in the mother-child dyad has proven effective in reducing the development of ASD in offspring, as well as improving symptomatic and behavioral outcomes. Studies demonstrate that periconceptional maternal multivitamin supplementation lowers the risk of children with ASD and diagnosed children/adults also experience beneficial effects. Additionally, other nutrients involved in folate synthesis and methionine, such as vitamins B12, B6, choline, and antioxidants, should be taken into consideration, along with the periconceptional maternal diet. Conclusions: The T

allele is common in the general population, with approximately 12% being homozygous (TT genotype), 50% heterozygous (CT), and in some populations, this frequency can reach 67%. The relationship between MTHFR C677T (rs1801133) and ASD indicates the benefits of supplementing with folic acid, B complex vitamins, vitamins A, C, and E, as well as a diet rich in fruits, vegetables, whole grains, and fats. Enzymes like CBS (homocysteine), COMT (neurotransmitters), MTRR (folate and methylation), and BHMT (conversion of betaine and homocysteine) should also be considered.

Descriptors: MTHFR; C677T; autism spectrum disorder (ASD); folic acid supplementation; heredity; genetic factors; supplementation; MTRR; CBS; COMT; BHMT

INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é um transtorno do desenvolvimento que afeta comunicação, a interação social e o comportamento. O TEA é um espectro, o que implica que não existe uma única forma de manifestação, portanto as pessoas com essa condição podem ter diferentes níveis de habilidades e desafios. Algumas podem precisar de apoio significativo para se comunicar e se relacionar com os outros, enquanto outras podem ser mais independentes. A inteligência e o desempenho cognitivo de pessoas com autismo mostram uma ampla variação, incluindo casos com déficits significativos e outros com um funcionamento notavelmente superior.

O aumento da prevalência do transtorno do espectro autista (TEA) em diferentes grupos populacionais e sua natureza complexa, envolvendo múltiplos fatores, tem representado um desafio significativo para cientistas e profissionais da área da saúde na busca por entender suas origens e possíveis fatores de risco. Entre esses elementos investigados, destaca-se o gene MTHFR C677T, que tem despertado crescente interesse devido à sua possível associação com o desenvolvimento do TEA.

A enzima Metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) desempenha um papel fundamental no processo de conversão da homocisteína em metionina, sendo esta última um cofator essencial na regulação da concentração de homocisteína. Tanto a homocisteína quanto o estresse oxidativo estão correlacionados com diversos distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo o autismo. Várias variantes da sequência de DNA (polimorfismos genéticos) estão associadas ao gene MTHFR, sendo a C677T a que mais chama atenção como um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP). O polimorfismo MTHFR C677T tende a diminuir a eficiência na produção de grupos metil, o que pode ter efeitos adversos subsequentes na expressão genética e na eficácia da via metabólica de 1 carbono.

MÉTODOS

O propósito dessa pesquisa foi explorar e mapear a literatura científica disponível sobre os polimorfismos do gene MTHFR C677T, sua relação com o TEA e a possível modulação dessa enzima. Analisamos títulos, resumos e resultados dos artigos. Estudos que não estavam de acordo com o objetivo proposto foram desconsiderados. Aqueles pertinentes ao assunto, foram analisados, independentemente do ano de publicação. Do total de 98 artigos, ao final, 80 compuseram este trabalho. O critério de pesquisa foi a procura de artigos em inglês e português, nessa ordem, registrados na base de dados *Medical Publications – PubMed* (<http://www.pubmed.gov>), *Science Direct* (www.sciencedirect.com), *Scientific Electronic Library Online – SciELO* (<http://www.scielo.org>), *Scientific Acadêmico* (<http://scholar.google.com>), *Springer Nature* (<http://link.springer.com>), *Oxford Academic* (<https://academic.oup.com>), *Nature* (<https://www.nature.com>) , *Oxford Academic*; (<https://academic.oup.com>), *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*; (<https://www.jstage.jst.go.jp/>), *American Journal of Medical Genetics* (<https://onlinelibrary.wiley.com/>), até 18 de julho de 2023.

DISCUSSÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é caracterizado como um transtorno no diferentes genes, neurodesenvolvimento que promove deficiências na interação e comunicação social recíproca e interesses restritos, bem como comportamentos estereotipados repetitivos.^{1,2,3} Leo Kanner e Hans Asperger realizaram as primeiras descrições clínicas do transtorno do espectro autista (TEA) na década de 1940.⁴ Kanner observou a presença da “solidão das crianças desde o início da vida” como um traço característico do TEA.

A hereditariedade exerce uma forte influência na etiologia do transtorno do espectro do autismo (TEA)⁵, evidenciada pelo maior risco entre parentes de primeiro grau^{6,7} e alta concordância entre gêmeos monozigóticos.^{8,9} A arquitetura genética do TEA é complexa, envolvendo polimorfismos raros, como variações no número de cópias, variantes de nucleotídeos únicos e anormalidades cromossômicas¹⁰, bem como polimorfismos comuns de nucleotídeos únicos.¹¹

Estima-se que esses polimorfismos contribuam entre 2,5% e 15% e entre 12% e 52% para a etiologia do TEA, respectivamente.^{12,13} Além da hereditariedade, vários outros fatores, como genético, ambiental, função autoimune, estresse oxidativo e biomarcadores inflamatórios, foram implicados na etiologia do TEA¹⁴ Nas últimas décadas, foram identificados vários genes suscetíveis ao TEA, que coletivamente representam cerca de 10 a 20% dos casos. O

conhecimento dos genes envolvidos no TEA é uma ferramenta fundamental para investigar a especificidade da condição, bem como as características neurobiológicas e cognitivas compartilhadas com outros distúrbios clinicamente distintos. O objetivo é estabelecer uma ligação entre os genes e os circuitos cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas.¹⁵

A má alimentação, especificamente a deficiência de ácido fólico, parece também desempenhar um papel importante no desenvolvimento do transtorno do espectro autista.¹⁶ Como resultado, em alguns países, como Estados Unidos, Canadá e Brasil, a fortificação de alimentos com ácido fólico tornou-se obrigatória. Um estudo de meta-análise investigou a relação entre os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene MTHFR e o risco de TEA, revelando que o polimorfismo C677T estava associado ao TEA apenas em crianças de países onde não ocorria a fortificação de alimentos, por exemplo, Brasil, Índia, Romênia e China.¹⁷ Embora a fortificação de alimentos com ácido fólico ou o uso de suplementos durante a gravidez tenham apresentado resultados promissores, existe uma hipótese que sugere que as formas polimórficas do gene MTHFR têm atividade reduzida em níveis baixos ou normais de folato, mas apresentam atividade normal em um estado nutricional com níveis mais elevados de folato.

As variantes genéticas maternas relacionadas ao aumento do risco de autismo na ausência de suplementação pré-natal de vitaminas estão associadas a um metabolismo ineficiente do folato e níveis elevados de homocisteína. A enzima MTHFR regula o folato e o genótipo MTHFR 677 TT, está ligado a uma redução de 60% na atividade da enzima, resultando em metabolismo ineficiente do folato, baixos níveis de folato no sangue, elevação dos níveis de homocisteína plasmática e capacidade reduzida de metilação, especialmente em indivíduos com baixos níveis de vitaminas B.¹⁸ A enzima CBS, com a vitamina B6 como cofator, remove permanentemente a homocisteína da via da metionina, desviando-a para a via de transsulfuração na qual a homocisteína é convertida em outros compostos, como cisteína e glutatona. Mutações genéticas no gene CBS também estão associadas a níveis elevados de homocisteína plasmática. O transportador FOLR2 auxilia no transporte de folato e seus derivados para dentro das células, enquanto o transportador TCN2 facilita o transporte de cobalamina (B12). Os genes MTRR e BHMT desempenham um papel nas conversões da homocisteína para metionina, dependendo das vias relacionadas ao folato e à colina/betaina. Variantes genéticas maternas nessas vias e os níveis de homocisteína na mãe estão relacionados à homocisteína no feto.¹⁹ A suplementação de ácido fólico e cobalamina pode reduzir os níveis de homocisteína e eliminar as diferenças de risco de defeitos do tubo neural observadas em diferentes genótipos, incluindo MTHFR 677 TT, CBS rs234715 e MTRR 66 GG.^{20,21} Portanto, o aumento do risco de autismo em crianças cujas mães possuem esses genótipos e não receberam suplementação pré-natal de vitaminas durante o período

periconcepcional tem base em mecanismos biológicos. A interação entre a ingestão materna de vitaminas pré-natais e o genótipo COMT 472 AA da criança pode amplificar os efeitos de um gene de suscetibilidade relacionado à metilação. A COMT está envolvida na degradação de neurotransmissores, como a dopamina. Vitaminas B, como o folato, são essenciais para a metilação, incluindo as reações mediadas pela COMT. Altos níveis de homocisteína inibem a atividade do COMT, mas a suplementação de ácido fólico e outras vitaminas B pode reduzir esse efeito.²² Diferenças estruturais e funcionais em regiões cerebrais, como o hipocampo e o córtex pré-frontal ²³, estão associadas aos diferentes genótipos do COMT, e essas regiões estão implicadas na patologia do autismo e tem um papel importante na degradação de dopamina. ²⁴ A variante genética COMT 472G>A reduz a atividade enzimática e pode estar relacionada ao autismo, especialmente em combinação com fatores nutricionais específicos. A COMT 472G>A pode estar ligada a outras variantes genéticas associadas ao autismo devido à sua localização em uma região suscetível a variação no número de cópias.²⁵ Estudo de caso-controle sugere que o genótipo COMT 472G>A da criança está associado à suscetibilidade genética ao autismo, principalmente em conjunto com determinados ambientes nutricionais. O metabolismo materno de um carbono pode ter um papel mais significativo do que o metabolismo da criança, uma vez que as outras variantes genéticas na criança não estão relacionadas a um aumento no risco.²⁶ Outro estudo indica que mães de crianças autistas apresentam alterações genéticas e metabólicas nas mesmas vias. ²⁷

A regulação do transporte de folato na barreira hematoencefálica (BHE) é importante para o desenvolvimento de terapias para distúrbios neurodegenerativos infantis relacionados a mutações nos sistemas de transporte de folato.²⁸ Estudos examinaram o papel dos autoanticorpos contra o receptor alfa de folato (FR α), que bloqueiam a transferência de 5-metiltetraidrofolato (5-MTHF) do plexo coroide para o cérebro, e sua associação com complicações durante a gravidez e transtornos do neurodesenvolvimento.²⁹ Suplementos orais de ácido fólico podem levar a níveis normais de 5-MTHF no líquido cefalorraquidiano (LCR) e recuperação clínica em pacientes com redução de folato no LCR devido aos autoanticorpos contra o FR.³⁰

O folato desempenha um papel importante no desenvolvimento neurológico porque atua como um transportador do grupo metil. A via folato-metionina é crucial para a metilação e síntese do DNA e também para o equilíbrio redox na célula. Nos enterócitos, para entrar no ciclo do folato, o ácido fólico é reduzido a di-hidrofolato (DHF) e, em seguida, a tetra-hidrofolato (THF) pela DHF redutase (DHFR), enzima expressa no fígado e em outros tecidos. THF é metabolizado via serina hidroximetiltransferase e 5,10-metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), a 5-metil-THF na presença de B2. 5-metil-THF pode atravessar a barreira hematoencefálica e é a forma metabolicamente ativa do folato. Esse composto desempenha

eficiência enzimática pode resultar também na diminuição da produção de GSH (glutathiona), que desempenha um papel importante nos processos de desintoxicação de metais tóxicos no organismo, além de afetar a síntese de neurotransmissores e aumentar a intensidade de processos neuroinflamatórios, câncer e TEA (transtorno do espectro autista), entre outras condições.³⁵

MTHFR atua como um dímero e flavina adenina dinucleotídeo (FAD) atua como um cofator para esta enzima, mas a variante da enzima MTHFR se dissocia em monômeros e reduz a atividade da enzima. As frequências do alelo mutante T é relativamente comum na população em geral, sendo aproximadamente 12% para indivíduos homozigotos (genótipo TT), 50% para aqueles com genótipo heterozigoto (CT) e em algumas populações pode chegar a 67%. Portanto, isso indica que em certas populações, de cada 4 pessoas, até 3 podem ser portadoras de pelo menos um alelo T.³⁶ É importante destacar que a presença do alelo T é observada em mais de 90% dos casos de TEA, e sua presença pode aumentar o risco de desenvolvimento dessa condição em 5 a 20 vezes.³⁷

Estudo de caso-controle indicou que os polimorfismos 677C T, quer sejam homozigotos ou heterozigotos, estão fortemente associados ao transtorno do espectro autista. Os indivíduos com genótipo homozigoto (TT) apresentam uma redução de aproximadamente 50% na atividade da enzima MTHFR, enquanto aqueles com genótipo heterozigoto (CT) apresentam uma diminuição de 30% na atividade enzimática medida em seus linfócitos.³⁸

Não foram observadas diferenças significativas nas frequências dos alelos ou distribuições dos genótipos, com um nível de significância de $p < 0,05$, entre os casos de autismo e os controles não afetados para os polimorfismos MTHFR 677C>T, MTHFR 1298A>C, GST T1 nulo, GCP 156C>T ou MTRR 66A>G. No entanto, foram encontrados aumentos significativos nas razões de chances, frequências de alelos e distribuições de genótipos em crianças autistas para os genes RFC-180A>G, TCN2 776C>G e COMT 472G>A.³⁹ Na avaliação desses pesquisadores, foi identificada uma maior frequência do alelo MTHFR 677T em crianças autistas em comparação com crianças não autistas, com valores de 16,3% versus 6,5%, resultando em um risco 2,79 vezes maior de autismo.⁴⁰ Em uma análise conduzida em crianças autistas, observou-se uma associação entre a presença de pelo menos um alelo T do MTHFR C677T. No entanto, os resultados obtidos não indicaram tal relação entre os genótipos para o MTHFR 677CT e a regressão do desenvolvimento.⁴¹ Em uma avaliação realizada do polimorfismo C677T no gene MTHFR em crianças com TEA e crianças caso controle, não foi encontrada diferenças nas distribuições alélicas e genotípicas.⁴² Os resultados de outro estudo revelaram uma maior prevalência do alelo T em crianças com TEA (42,9%) em comparação com o grupo controle (32,3%), sendo essa diferença estatisticamente

significativa com um valor de P de 0,0004. No entanto, não houve diferença significativa na frequência do genótipo heterozigoto 677CT entre o grupo com TEA (47,8%) e o grupo controle (43,2%). Com base nesses achados, os pesquisadores sugeriram que a atividade reduzida da enzima MTHFR é um fator de risco para o autismo apenas em famílias com casos simples do transtorno. Um estudo realizado em uma população chinesa mostrou que a frequência do genótipo TT de MTHFR 677 era significativamente maior em crianças com autismo (16,1%) em comparação com controles (8,6%).⁴³ A análise desse estudo admitiu que o polimorfismo MTHFR C677T está significativamente associado a um aumento do risco de transtorno do espectro autista (TEA). Essa associação demonstrou ser significativa em todas as comparações realizadas, incluindo frequência de alelos, heterozigotos, homozigotos, modelo dominante e modelo recessivo.⁴⁴ Estudo que realizou a genotipagem do polimorfismo MTHFR 677CT onde foram identificados 44 crianças com o genótipo CC, 51 crianças com o genótipo CT e 3 crianças com o genótipo nos casos, no grupo controle, não foram encontrados polimorfismos homozigotos e essa diferença não apresentou significância estatística entre os grupos. O estudo tem limitações devido ao tamanho pequeno da amostra de famílias com autismo e diversas variáveis, como diversidade genética, recrutamento e tamanho da amostra, podem afetar os resultados.⁴⁵ Pesquisa egípcia relatou que o genótipo mutante homozigoto 677TT estava presente em 15% das crianças autistas, enquanto o genótipo heterozigoto 677CT ocorreu em 50% do grupo de crianças autistas. Observou-se que o genótipo heterozigoto CT era mais prevalente do que outros genótipos do polimorfismo MTHFR C667 em pacientes com autismo leve a moderado e pacientes com autismo grave, mas não houve diferença significativa.⁴⁶ Uma outra meta-análise demonstrou que o polimorfismo do gene MTHFR C677T é um fator de risco para autismo, tendo maior vulnerabilidade entre asiáticos, bem como populações e moradores do Cáucaso. Além disso, o autismo é uma doença multifatorial, portanto, um único polimorfismo genético de suscetibilidade pode ter um efeito moderado.⁴⁷

Os resultados de outra metanálise indicaram uma associação significativa entre o polimorfismo MTHFR C677T e o TEA nos cinco modelos genéticos avaliados: alélico, dominante, recessivo, heterozigoto e homozigoto. Esta metanálise mostrou que o polimorfismo MTHFR C677T é um fator de suscetibilidade para TEA, enquanto o polimorfismo MTHFR A1298C não está associado.⁴⁸

Mais estudos caso-controle se fazem necessários devido à exposição ambiental ou outros fatores de risco para entender melhor o papel do polimorfismo MTHFR C677T na patogênese do autismo.

Suplementação materna de ácido fólico na redução do risco de TEA em descendentes

Estudos de coorte mostraram que a suplementação preconcepção de ácido fólico materno está associada a benefícios como menor risco de deficiência de linguagem em crianças de 3 anos ⁴⁹, aspectos neurológicos positivos ⁵⁰, e redução de 14-17% no risco de transtorno do espectro autista (TEA) com suplementos pré-natais de ácido fólico.⁵¹ Essas abordagens personalizadas podem contribuir para melhorias no autismo e no desenvolvimento saudável. Em um estudo de coorte caso-controlado em Israel, foi observado que o uso de suplementos pré-natais de ácido fólico ou multivitamínicos pela mãe, antes ou durante a gravidez, está associado a um risco reduzido de transtorno do espectro autista (TEA) em seus descendentes.⁵² Um estudo norueguês demonstrou que o uso de suplementos pré-natais de ácido fólico na época da concepção está relacionado a um risco aproximadamente 45% menor para o TEA. Esse estudo também indicou que o risco de TEA foi maior em crianças cujas mães apresentavam níveis elevados de folato e vitamina B12 no plasma. ⁵³ Em um estudo adicional, foi observado que o uso pré-natal de ácido fólico estava relacionado a menos traços autistas na criança, porém não houve associação entre os traços autistas na prole e a concentração plasmática de folato materno medida no início da gravidez.⁵⁴

Suplementação de ácido fólico em crianças diagnosticadas com TEA

Um estudo controlado e randomizado no Texas demonstrou que indivíduos com transtorno do espectro autista (TEA) que receberam suplementação de ácido fólico (~600 µg) apresentaram melhorias significativas na habilidade intelectual não verbal, sintomas do autismo e desenvolvimento. Níveis elevados de ácido docosa-hexaenoico (DHA), ácido eicosapentaenoico (EPA), carnitina, coenzima Q10 e vitaminas A, B2, B5, B6, B12 e ácido fólico também foram observados. Isso destaca a eficácia de uma abordagem nutricional e dietética completa para melhorar o TEA.⁵⁵ Crianças autistas de Omã apresentaram níveis mais elevados de homocisteína em comparação com os controles, enquanto os níveis de folato e vitamina B12 estavam abaixo dos valores de referência considerados deficientes.¹⁴ Em um estudo multicêntrico realizado na China com crianças diagnosticadas com TEA, os níveis séricos de folato foram mais baixos nas crianças com TEA em comparação com aquelas com desenvolvimento normal.⁵⁶ O tratamento com ácido fólico melhorou os comportamentos associados ao transtorno do espectro autista (TEA) e o perfil metabólico, especialmente em crianças diagnosticadas precocemente. Isso sugere uma recuperação da função cerebral por meio da redução da homocisteína e do redirecionamento para uma via de proteção contra danos oxidativos e metilação anormal do DNA.⁵⁷ Estudos futuros devem

considerar a medição de homocisteína e vitamina B12 durante a concepção e o início da gravidez para entender melhor a associação entre o folato e o TEA.

Suplementação materna de multivitamínicos na redução do risco de TEA em descendentes

Pesquisa mostrou que suplementação de multivitamínicos, especialmente complexo B, a durante o período periconcepcional e 1º trimestre da gravidez reduz o risco de TEA em filhos de mulheres grávidas.⁵⁸ Estudo de coorte relacionou o uso prospectivo de vitaminas pré-natais a menor probabilidade de traços autistas, medidos pela escala SRS (Social Responsiveness Scale).⁵⁹ Três outros estudos sobre o uso de suplementos multivitamínicos encontraram uma associação inversa significativa entre o uso de MVS e o TEA, com estimativas variando de 0,3 a 0,69.^{52,60,61} Um estudo de caso-coorte em Israel mostrou que o uso de suplementos multivitamínicos antes e durante a gravidez estava associado a uma redução de aproximadamente 65% na probabilidade de transtorno do espectro autista (TEA) em seus descendentes.⁵² No entanto, em um estudo prospectivo com uma subamostra considerável, não foi encontrada nenhuma associação entre o uso prospectivo de suplementos multivitamínicos durante o período periconcepcional e o TEA.⁶² Um estudo de caso-controle anterior não encontrou associação significativa entre o uso retrospectivo de suplementos multivitamínicos no período em torno da concepção e o risco de autismo.⁶³

Um estudo chinês observou que a falta de suplementação de micronutrientes estava associada a um aumento na probabilidade de TEA e traços relacionados ao autismo em comparação com o uso de suplementos.⁶⁴ Em estudo de coorte prospectiva MARBLES (um estudo de alto risco familiar que inclui famílias que já tinham pelo menos uma criança com transtorno do espectro autista e acompanha as crianças subsequentes), foi relatado um risco 50% menor de TEA em crianças cujas mães relataram o uso de vitaminas pré-natais durante o primeiro mês de gravidez, em comparação com aquelas cujas mães não relataram o uso durante esse período de tempo.⁶³

Para estudos futuros sobre o uso de vitaminas pré-natais em relação ao TEA e aos traços relacionados ao TEA, é importante explorar mais detalhadamente o momento e a frequência do uso, além de avaliar se nutrientes individuais ou sua combinação podem ser os responsáveis por essas associações.⁶⁵

Suplementação de multivitamínicos em crianças e adultos diagnosticadas com TEA

Estudo sobre os efeitos da suplementação das vitaminas e minerais em crianças e adultos com autismo confirma outros estudos que mostraram que a suplementação de vitaminas/minerais é benéfica no tratamento de crianças com autismo.⁶⁶ Um estudo de 30 semanas, duplo-cego e controlado por placebo descobriu que uma alta dose de vitamina C reduziu a gravidade do autismo.⁶⁷ Outro estudo mostrou que a suplementação de micronutrientes foi comparável ou até mais eficaz do que medicamentos na melhoria dos sintomas do TEA.⁶⁸ Além disso, estudos com vitamina B6 em altas doses também mostraram efeitos benéficos.⁶⁹

Associação entre dieta materna, risco de TEA e resultados comportamentais

Em um estudo caso-controle realizado na China, observou-se que o consumo de peixe-agulha antes da fertilização, a preferência por frutas e o consumo de carpa-dourada durante a gestação atuaram como medidas preventivas para o transtorno do espectro autista (TEA) em seus descendentes.⁷⁰ Pesquisadores analisaram que a adesão materna a uma dieta mediterrânea no início da gravidez estava relacionada a resultados neurocomportamentais positivos na primeira infância e a diferenças de metilação dependentes do sexo em regiões específicas de MEG3 (Maternally Expressed Gene3, gene não codificante do RNA), IGF2 (Insulin-like Growth Factor 2, gene que codifica uma proteína chamada fator de crescimento semelhante à insulina e SGCE/PEG10 (SGCE está associado a distúrbios neurológicos, enquanto o gene PEG10 é considerado um gene imprinted, o que implica que sua expressão é influenciada pelo padrão de metilação específico do cromossomo herdado do pai).⁷¹ Em um estudo observacional, os resultados indicam que dietas maternas desequilibradas antes da concepção podem aumentar o risco de TEA, enquanto a suplementação de cálcio durante a preparação para a gravidez pode reduzir esse risco. No entanto, são necessários estudos futuros com amostras maiores e informações mais detalhadas para confirmar essas descobertas. Além disso, é importante considerar o estado nutricional materno em relação ao TEA na descendência.⁷² Dois estudos de caso-controle chineses relacionaram os hábitos dietéticos maternos desequilibrados com o transtorno do espectro autista (TEA). Uma dieta preconcepção composta principalmente por carne ou vegetais, bem como a falta de consumo de frutas durante esse período e a gravidez, foram associadas a um aumento no risco de TEA em crianças.^{70,72} O Estudo de Epigenética em Recém-Nascidos (NEST), um estudo de coorte prospectivo realizado nos Estados Unidos, revelou que seguir uma dieta mediterrânea durante o período periconcepcional reduziu o risco de TEA em crianças. Além disso, observou-se

melhorias nos resultados comportamentais relacionados ao autismo, avaliados pelos domínios de problemas e competência do ITSEA.

Essas descobertas destacam a necessidade de considerar diferentes padrões alimentares em estudos futuros, além da dieta mediterrânea.⁷³

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos têm examinado o impacto de vários aspectos alimentares, como o consumo de frutas, vegetais, cereais, grãos integrais/gordura total⁷⁴ e das vitaminas A, B6, C, E e B12²⁶, cereais⁶³, relacionados ao TEA. No entanto, mais pesquisas se fazem necessárias para obter um melhor entendimento da interação desses nutrientes e o TEA. Outros nutrientes, como os envolvidos na síntese de metionina com folato, além das vitaminas B12, B6, colina e antioxidantes (vitaminas A, C e E), também devem ser considerados devido aos seus potenciais efeitos no metabolismo e no estresse oxidativo, os quais estão relacionados às vias etiológicas do TEA.^{75,76} Além disso, o triptofano^{77,78} e os flavonoides têm sido alvo de investigação devido ao seu papel na síntese de serotonina e seus efeitos anti-inflamatórios.^{79,80} Considerando essas associações e suas relações mecanísticas, é justificável explorar esses nutrientes em estudos futuros sobre o autismo.⁶⁵

REFERÊNCIAS

1. Guo BQ, Li HB, Zhai DS, Ding SB. Association of maternal prenatal folic acid intake with subsequent risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. 2019 Aug 30; 94:109650. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109650. Epub 2019 May 11.
2. Maia CS, De Menezes KMC, Tenorio FCAM, De Queiroz Júnior JRA, De Souza Maciel GE. Transtorno do espectro autista e a suplementação por ácido fólico antes e durante a gestação. J. bras. psiquiatr. 68 (4) • Oct-Dec 2019 • <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000251>.
3. Wang M, Li K, Zhao D, Li L. The association between maternal use of folic acid supplements during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in children: a meta-analysis. 2017 Oct 2; 8:51. doi: 10.1186/s13229-017-0170-8.
4. Kanner, L. (1997). Os distúrbios do contato afetivo. In P.S. Rocha (Org.), *Autismos* (pp. 111-170). São Paulo: Escuta. (Trabalho original publicado em 1943).
5. Pugsley K, Scherer SW, Belgrove MA, Hawi Z. Environmental exposures associated with elevated risk for autism spectrum disorder may augment the burden of deleterious de novo mutations among probands. *Molecular Psychiatry* volume 27, pages710–730 (2022)
6. Hansen SN, Schendel DE, Francis RW, Winham GC, Bresnahan M, Levine SZ et al. Recurrence risk of autism in siblings and cousins: A multinational, population-based study. DOI: 10.1016/j.jaac.2018.11.017.

7. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichemberg A. The familial risk of autism. 2014 May 7;311(17):1770-7. doi: 10.1001/jama.2014.4144.
8. Castelbaum L, Sylvester CM, Zhang Y, Yu Q, Constantino JN. On the nature of monozygotic twin concordance and discordance for autistic trait severity: A quantitative analysis. 2020 Jul;50(4):263-272. doi: 10.1007/s10519-019-09987-2. Epub 2019 Dec 18.
9. Tick B, Bolton P, Happé F, Hutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. 2016 May;57(5):585-95. doi: 10.1111/jcpp.12499.
10. Kenny EM, Cormican P, Furlong S, Heron E, Kenny G, Fahey C et al. Excess of rare novel loss-of-function variants in synaptic genes in schizophrenia and autism spectrum disorders. 2014 Aug;19(8):872-9. doi: 10.1038/mp.2013.127. Epub 2013 Oct 15. Grove J, Ripke S, Als TD, Mattheisen M, Walters RK, Won H et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder Nature Genetics volume 51, pages431–444 (2019).
11. Grove J, Ripke S, Als TD, Mattheisen M, Walters RK, Won H et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder Nature Genetics volume 51, pages431–444 (2019).
12. Gaugler T, Klei L, Sanders SJ, Bodea CA, Goldberg AP, Lee AB et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. Nature Genetics volume 46, pages881–885 (2014).
13. Iossifov I, O’Roak BJ, Sanders SJ, Ronemus M, Krumm N, Levy D et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. Nature volume 515, pages216–221 (2014)
14. Ali A, Waly MI, Al-Farsi YM, Essa MM, Al-Sharbaty MM, Deth RC. Hyperhomocysteinemia among Omani autistic children: a case-control study Oman 2011;58(4):547-51. Epub 2011 Dec 20.
15. Geschwind DH. Genetics of autism spectrum disorders. 2011 Aug 18. doi:10.1016/j.tics.2011.07.003.
16. Sampaio AC, De Matos Neto FF, Lopes LL, Marques IMM, Tavares RM, De Macedo Fernandes MV et al. Association of maternal folic acid supplementation with autism spectrum disorder: A Systematic Review. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 43 (10) • Oct 2021 • <https://doi.org/10.1055/s-0041-1736298>.
17. Pu D, Shen Y, Wu J. Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis. 2013 Oct;6(5):384-92. doi: 10.1002/aur.1300. Epub 2013 May 7.
18. Hustad S, Midttun O, Schneede J, Vollset SE, Grotmol T, Ueland PM. The methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T polymorphism as a modulator of a B vitamin network with major effects on homocysteine metabolism. 2007 May;80(5):846-55. doi: 10.1086/513520. Epub 2007 Mar 13.
19. Lopreato FR, Stabler SP, Carvalho FR, Hirata RDC, Hirata MH, Robi DL et al. 2008. Relationships between gene polymorphisms of folate-related proteins and vitamins and metabolites in pregnant women and neonates. 2008 Dec;398(1-2):134-9. doi: 10.1016/j.cca.2008.09.004. Epub 2008 Sep 11.
20. Boyles AL, Billups AV, Deak KL, Siegel DG, Mehlretter L, Slifer SH et al. Neural tube defects and folate pathway genes: family-based association tests of gene-gene and gene- environment interactions. 2006 Oct;114(10):1547-52. doi: 10.1289/ehp.9166.
21. Wilson A, Platt R, Wu Q, Leclerc D, Christensen B, Yang H, Gravel RA et al. A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin (vitamin B12) increases risk for spina bifida. 1999 Aug;67(4):317-23. doi: 10.1006/mgme.1999.2879.
22. Schatz RA, Wilens TE, Sellinger OZ. Decreased transmethylation of biogenic amines after in vivo elevation of brain S-adenosyl-l-homocysteine. 1981 May;36(5):1739-48. doi: 10.1111/j.1471-4159.1981.tb00426.x.

23. Honea R, Verchinski BA, Pezawas L, Kolachana BS, Callicott JH, Mattay VS et al. Impact of interacting functional variants in COMT on regional gray matter volume in human brain. 2009 Mar 1;45(1):44-51. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.064. Epub 2008 Nov 21.
24. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Starub RE et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. 2001 Jun 5;98(12):6917-doi: 10.1073/pnas.111134598.
25. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, YU YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. 1996 Jun;6(3):243-50. doi: 10.1097/00008571-199606000-00007.
26. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H 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. 2012 Jul;96(1):80-9. doi: 10.3945/ajcn.110.004416. Epub 2012 May 30.
27. James SJ, Melnyk S, Jernigan S, Paviv O, Trusty T, Lehman S et al. A functional polymorphism in the reduced folate carrier gene and DNA hypomethylation in mothers of children with autism. 2010 Sep;153B(6):1209-20. doi: 10.1002/ajmg.b.31094.
28. Alan C, Hoque T, Finnell RH, Goldman ID, Bendayan R, Regulation of Reduced Folate Carrier (RFC) by Vitamin D Receptor at the Blood-Brain Barrier. 2017 Sep 26. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00572.
29. Hoxha B, Hoxha M, Domi E, Gervasoni J, Persichilli S, Malaj V et al. Folic Acid and Autism: A systematic review of the current state of knowledge. 2021 Aug 3. doi: 10.3390/cells10081976.
30. Unal ES, Zhao R, Qiu A, Goldman ID. N-linked glycosylation and its impact on the electrophoretic mobility and function of the human proton-coupled folate transporter (HsPCFT)☆. 2008 Mar 20. doi: 10.1016/j.bbamem.2008.03.009.
31. Kataria N, Yadav P, Kumar R, Kumar N, Singh M, Kant R et al. Effect of vitamin B6, B9, and B12 supplementation on homocysteine level and cardiovascular outcomes in stroke patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. 2021 May 11. doi: 10.7759/cureus.14958.
32. Tisato V, Silva JA, Longo G et al. Genetics and Epigenetics of One-Carbon Metabolism Pathway in Autism Spectrum Disorder: A Sex-Specific Brain Epigenome? 2021 May 20. doi: 10.3390/genes12050782.
33. Devlin AM, Clarke R, Birks J, Evans JG, Halsted CH. Interactions among polymorphisms in folate-metabolizing genes and serum total homocysteine concentrations in a healthy elderly population. 2006 Mar;83(3):708-13. doi: 10.1093/ajcn.83.3.708.
34. Hiraoka M, Kagawa Y. Genetic polymorphisms, and folate status. 2017 Jul 20. doi:10.1111/cga.12232.
35. Tu WJ, Chen H, He J. Application of LC-MS/MS analysis of plasma amino acids profiles in children with autism. 2012 Nov;51(3):248-9. doi: 10.3164/jcbs.12-45. Epub 2012 Jul 30.
36. Rady PL, Szucs S, Grady J, Hudnall SD, Kellner LH, Nitiwsky H et al. Genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and methionine synthase reductase (MTRR) in ethnic populations in Texas; a report of a novel MTHFR polymorphic site, G1793A. 26 December 2001 <https://doi.org/10.1002/ajmg.10122>
37. Botto LD, Yang Q. 5, 10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Variants and Congenital Anomalies: A Huge Review. American Journal of Epidemiology, Volume 151, Issue 9, 1 May 2000, Pages 862–877, <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010290>.

38. Boris M, Goldblatt A, Galanko J, James J. Association of MTHFR gene variants with autism. 2004. https://www.researchgate.net/publication/284651400_Association_of_MTHFR_gene_variants_with_autism.
39. James SJ, Melnyk S, Jernigan S, Cleves MA, Halsted CH, Wong DH et al. Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006 Dec 5; 141B (8): 947–956.
40. Mohammad NS, Jain JMN, Chintakindi KP, Singh RP, Naik U, Akella RMD. Aberrations in folate metabolic pathway and altered susceptibility to autism. 2009 Aug;19(4):171-6. doi: 10.1097/YPG.0b013e32832cebd2.
41. Goin-Kochel RP, Porter AE, Peters SU, Shinawi M, Sahoo T, Beaudet AL. The MTHFR 677C→T polymorphism and behaviors in children with autism: exploratory genotype–phenotype correlations. 2009 Apr;2(2):98-108. doi: 10.1002/aur.70.
42. Dos Santos PAC, Longo D, Brandalize APC, Schüller-Faccini L. MTHFR C677T is not a risk factor for autism spectrum disorders in South Brazil. 30 March 2009 <https://doi.org/10.1002/aur.70>.
43. Guo T, Chen H, Liu B, Ji W, Yang C. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms C677T and risk of autism in the Chinese Han population. 2012 Aug;16(8):968-73. doi: 10.1089/gtmb.2012.0091. Epub 2012 Jul 9.
44. Pu D, Shen Y, Wu J. Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis. 2013 Oct;6(5):384-92. doi: 10.1002/aur.1300. Epub 2013 May 7.
45. Sener EF, Oztop DB, Ozkul Y. MTHFR Gene C677T Polymorphism in autism spectrum Disorders. 2014 Nov 6. doi: 10.1155/2014/698574.
46. El-Baz F, El-Aal MA, Kamal TM, Sadek AA, Othman AA. Study of the C677T and 1298AC polymorphic genotypes of MTHFR gene in autism spectrum disorder. 2017 Sep 25. doi: 10.19082/5287.
47. Rai V. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism with autism: evidence of genetic susceptibility. 2016 Aug;31(4):727-35. doi: 10.1007/s11011-016-9815-0.
48. Li Y, Qiu S, Guo Y, Li Z, Liu Y. Association between MTHFR C677T/A1298C and susceptibility to autism spectrum disorders: a meta-analysis. 24 September 2020 volume 20, Article number: 449 (2020).
49. Roth C, Magnus P, Schjolberg S, Stoltenberg C, Surén P, McKeague IW et al. Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children. 2011 Oct 12;306(14):1566-73. doi: 10.1001/jama.2011.1433.2011.
50. Christian P, Murray-Kolb LE, Kathry SK, Katz J, Schaefer BA, Cole PM et al. Prenatal micronutrient supplementation and intellectual and motor function in early school-aged children in Nepal. 2010 Dec 22;304(24):2716-23. doi: 10.1001/jama.2010.1861.
51. Nielsen RM, Surén P, Gunnes N, Alsaker ER, Bresnahan M, Hirtz D et al. Analysis of self-selection bias in a population-based cohort study of autism spectrum disorders. 2013 Nov; 27(6): 10.1111/ppe.12077. doi: 10.1111/ppe.12077.
52. Levine SZ, Kodesh A, Viktorin A, Smith L, Uher R, Reichenberg A. 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. 2018 Feb 1;75(2):176-184. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4050.

53. Surén P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, Hirtz D. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism in children. 2013 Feb 13; 309(6): 570–577. doi: 10.1001/jama.2012.155925.
54. Steenweg de Graff J, Ghassabian A, Jaddoe VWV, Tiemeier H, Roza SJ. Folate concentrations during pregnancy and autistic traits in the offspring. The Generation R Study. 2015 Jun;25(3):431-3. doi: 10.1093/eurpub/cku126. Epub 2014 Jul 31.
55. Adams JB, Audhya T, Geis E, Gehn E, Fimbres V, Pollard EL et al. Comprehensive nutritional and dietary intervention for autism spectrum disorder—A randomized, controlled 12-Month trial. 2018 Mar; 10(3): doi: 10.3390/nu10030369.
56. Li Q, Yang T, Chen L, Dai Y, Wu LJ, Jia FY et al. Serum folate status is primarily associated with neurodevelopment in children with autism spectrum disorders aged three and under—A multi-center study in China. 2021 May 13. doi: 10.3389/fnut.2021.661223.
57. Sun C, Zou M, Zhao D, Xia W, Wu L. Efficacy of folic acid supplementation in autistic children participating in structured teaching: An open-label trial. China. 2016 Jun 7;8(6):337. doi: 10.3390/nu8060337.
58. Schmidt RJ, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, Schimidt LC, Tancredi DJ et al. Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism. 2011 Jul; 22(4): 476–485. doi: 10.1097/EDE.0b013e31821d0e30.
59. Braun JM, Froehlich T, Kalkbrenner A, Pfeiffer CM, Fazili Z, Yolton K et al. Brief report: are autistic behaviors in children related to prenatal vitamin use and maternal whole blood folate concentrations? 2014 Oct;44(10):2602-7. doi: 10.1007/s10803-014-2114-x.
60. De Vilbiss EA, Magnusson C, Gardner RM, Rai D, Newschaffer CJ, Lyall K et al. Antenatal nutritional supplementation and autism spectrum disorders in the Stockholm youth cohort: population-based cohort study. Estocolmo. 2017; 359 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4273>.
61. Raghavan R, Riley AW, Volk H, Caruso D, Hironaka L, Sices L et al. Maternal multivitamin intake, plasma folate and vitamin B12 levels and autism spectrum disorder risk in offspring. 2018 Jan;32(1):100-doi: 10.1111/ppe.12414. Epub 2017 Oct 6.
62. Virk J, Liew Z, Olsen J, Nohr EA, Catov JM, Ritz B. Preconceptional and prenatal supplementary folic acid and multivitamin intake and autism spectrum disorders. 2016 Aug;20(6):710-8. doi: 10.1177/1362361315604076. Epub 2015 Sep 25.
63. Schmidt RJ, Iosif AM, Angel EG, Ozoniff S. Association of maternal prenatal vitamin use with risk for autism spectrum disorder recurrence in young siblings. 2019 Apr 1;76(4):391-398. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.3901.
64. Tan M, Yang T, Zhu J, Li Q, Lai X, Tang T et al. Maternal folic acid and micronutrient supplementation is associated with vitamin levels and symptoms in children with autism spectrum disorders. 2020 Jan; 91:109-115. doi: 10.1016/j.reprotox.2019.11.009. Epub 2019 Nov 21.
65. Zhong C, Tessing J, Lee BK, Lyall K. Maternal dietary factors, and the risk of autism spectrum disorders: A systematic review of existing evidence. 05 October 2020 <https://doi.org/10.1002/aur.2402>.
66. Adams JB, Audhya T, McDonough -Means S, Rubin RA, Quig D, Geis E et al. Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. 2011 Dec 12; 11:111. doi: 10.1186/1471-2431-11-111.

67. Dolske MC, Spollen J, McKay S, Lancashire E, Tolbert L. A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism. Birmingham. 1993 Sep;17(5):765-74. doi: 10.1016/0278-5846(93)90058-z.
68. Adams JB, Holloway C. Pilot study of a moderate dose multivitamin/mineral supplement for children with autistic spectrum disorder. 2004 Dec;10(6):1033-9. doi: 10.1089/acm.2004.10.1033.
69. Adams JB, George F, Audhya T. Abnormally high plasma levels of vitamin B6 in children with autism not taking supplements compared to controls not taking supplements. 2006 Jan-Feb;12(1):59-63. doi: 10.1089/acm.2006.12.59.
70. Gao L, Cui SS, Han Y, Dai W, Su YY, Zhang X. Does periconceptional fish consumption by parents affect the Incidence of autism spectrum disorder and intelligence deficiency? A Case-control study in Tianjin, China. 2016 Dec;29(12):885-892. doi: 10.3967/bes2016.118.
71. House JS, Mendez M, Maguire RL, Gonzales- Nahm S, Huang Z, Daniels J et al. Periconceptional maternal Mediterranean diet is associated with favorable offspring behaviors and altered CpG methylation of imprinted genes. 2018 Sep 7. doi: 10.3389/fcell.2018.00107.
72. Li YM, Shen YD, Li YJ, Xun GL, Liu H, Wu RR eta al. Maternal dietary patterns, supplements intake and autism spectrum disorders: A preliminary case-control study. 2018 Dec;97(52):e13902. doi: 10.1097/MD.00000000000013902.
73. Kruizinga I, Visser JC, Van Batenburg-Eddes T, Carter AS, Jansen W, Raat H. Screening for autism spectrum disorders with the brief infant-toddler social and emotional assessment. 2014 May 22;9(5):e97630. doi: 10.1371/journal.pone.0097630.
74. Lyall K, Munger KL, O'Reilly AJ, Santangelo SL, Ascherio A. Maternal dietary fat intake in association with autism spectrum disorders. 2014 May 22;9(5):e97630. doi: 10.1371/journal.pone.0097630.
75. Frustaci A, Neri M, Cesario A, Adams JB, Domenici E, Bernardina BD, Bonassi S. Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and meta-analyses. 2012 May 15;52(10):2128-41. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.03.011.
76. Pangrazzi L, Balasco L, Bozzi Y. Oxidative Stress, and Immune System Dysfunction in autism spectrum disorders. 2020 May 6. doi: 10.3390/ijms21093293.
77. Jenkins TA, Nguyen JCD, Polgaze KE, Bertrand PP. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain Axis. 2016 Jan 20. doi: 10.3390/nu8010056.
78. Steenbergen L, Jongkees BJ, Sellaro R, Colzato LS. Tryptophan supplementation modulates social behavior: A review. 2016 May; 64:346-58. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.02.022.
79. Spencer JPE. Flavonoids and brain health: multiple effects underpinned by common mechanisms. 2009 Dec;4(4):243-50. doi: 10.1007/s12263-009-0136-3.
80. Vafeiadou K, Vauzour D, Lee HY, Rodriguez-Mateos A, Williams RJ, Stencer JPE. The citrus flavanone naringenin inhibits inflammatory signaling in glial cells and protects against neuroinflammatory injury. 2009 Apr 1;484(1):100-9. doi: 10.1016/j.abb.2009.01.016

CONTATO

Mariane Rocha Stellato: mariane.stellato@gmail.com