

Relação do uso do ácido fólico durante a gravidez e o transtorno do espectro autista

Relationship between folic acid use during pregnancy and autism spectrum disorder

Raphael Wuo da Silva^a, Sheila Rodrigues^b, Jaqueline Moreira Wuo^c

a: Graduando do Curso de Farmácia do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil

b: Farmacêutica, Coordenadora do Curso de Farmácia do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil

c: Farmacêutica, Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil

RESUMO

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição neurológica heterogênea, caracterizada por déficits na comunicação social e comportamentos repetitivos, com etiologia multifatorial envolvendo interações genéticas, epigenéticas e ambientais. Este artigo revisa a relação entre a suplementação de ácido fólico durante a gestação e o risco de TEA, analisando evidências de estudos publicados entre 2008 e 2023 nas bases PubMed e SciELO. O folato, essencial para o neurodesenvolvimento e prevenção de defeitos do tubo neural, apresenta papel ambivalente: sua deficiência no primeiro trimestre está associada a alterações na neurogênese, enquanto o excesso, principalmente em fases gestacionais tardias, pode desregular mecanismos epigenéticos, como a metilação de genes críticos (ex.: RELN, OXTR), influenciando comportamentos análogos ao TEA em modelos animais. Polimorfismo genéticos, como MTHFR (presente em 40% das crianças com TEA), modulam essa relação, com níveis elevados de folato materno correlacionados a maior risco de TEA em portadores desta variante. Estudos populacionais revelam contradições: enquanto a suplementação pré-concepcional reduziu a incidência de TEA em 50% na Noruega, nos EUA, a prevalência de TEA aumentou paralelamente à fortificação alimentar com ácido fólico, embora fatores como ampliação diagnóstica expliquem parcialmente esse crescimento. Conclui-se que a suplementação de ácido fólico segue um modelo de resposta em U, onde deficiência e excesso podem comprometer a homeostase epigenética. Recomenda-se personalização da suplementação (400-600 µg/dia), monitoramento de biomarcadores (homocisteína, folato sérico) e uso de formas ativas (metilfolato) em grupos de risco, visando equilibrar benefícios e potenciais efeitos adversos no neurodesenvolvimento.

Descritores: transtorno do espectro autista; autismo; TEA; folato; ácido fólico; gestação

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a heterogeneous neurological condition characterized by social communication deficits and repetitive behaviors, with a multifactorial etiology involving genetic, epigenetic, and environmental interactions. This article reviews the relationship between folic acid supplementation during pregnancy and ASD risk, analyzing evidence from studies published between 2008 and 2023 in PubMed and SciELO. Folate, essential for neurodevelopment and neural tube defects. Prevention, exhibits an ambivalent role: its deficiency in the first trimester is linked to impaired neurogenesis, while excess, particularly in later gestational stages, may disrupt epigenetic mechanisms, such as methylation of critical genes (e.g. RELN, OXTR), influencing ASD-like behaviors in animal models. Genetic polymorphisms, such as MTHFR (present in 40% of children with ASD), modulate this relationship, with elevated maternal folate levels correlating to higher ASD risk in carriers of

this variant. Population studies reveal contradictions: preconceptional supplementation reduced ASD incidence by 50% in a Norwegian cohort, while in the U.S., ASD prevalence increased alongside folic acid food fortification, though factors like expanded diagnostic criteria (DSM-5) partially explain this rise. The findings suggest a U-shaped response model, where both deficiency and excess folate may compromise epigenetic homeostasis. Personalized supplementation (400-600 µg/day), biomarker monitoring (homocysteine, serum folate), and use of active forms (methylfolate) in high-risk groups are recommended to balance benefits and potential neurodevelopmental risks.

Descriptors: autism spectrum disorder; autism; ASD; folate; folic acid, pregnancy.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição neurológica complexa caracterizada por déficits persistentes na comunicação social e padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades.¹ Sua conceituação remonta às descrições pioneiras de Leo Kanner e Hans Asperger na década de 1940, que identificaram, respectivamente, crianças com isolamento emocional extremo e aquelas com habilidades intelectuais preservadas, mas com limitações na interação não verbal.²⁻⁴ A consolidação do termo “TEA” no DSM-5 reflete a heterogeneidade clínica do transtorno, englobando condições como síndrome de Asperger, transtorno desintegrativo da infância e síndrome de Rett, unificadas por prejuízos nucleares na sociabilidade e flexibilidade comportamental.³ Além dos sintomas centrais, o TEA frequentemente coexiste com comorbidades como epilepsia, distúrbios do sono, ansiedade e disfunções gastrointestinais, ampliando seu impacto funcional e econômico.^{5,6}

O folato, vitamina B9 essencial para processos como metilação do DNA e a síntese de nucleotídeos, desempenha papel crítico no neurodesenvolvimento.⁷ Sua forma sintética, o ácido fólico, possui maior biodisponibilidade e é amplamente utilizado em políticas de fortificação alimentar para prevenir defeitos do tubo neural.⁸ Desde a década de 1990, recomendações globais preconizam a suplementação de 400 µg/dia para mulheres em idade fértil, estratégia adotada no Brasil em 2004 via fortificação de farinhas de trigo e de milho.⁹ Estudos associam a deficiência de folato a riscos elevados de malformações congênitas e atrasos no desenvolvimento da linguagem.¹⁰

Paradoxalmente, embora o folato seja crucial para a neurogênese, evidências recentes sugerem que sua suplementação excessiva ou tardia durante a gestação pode modular negativamente o risco de TEA, possivelmente via mecanismos epigenéticos ou interações com polimorfismos genéticos.^{10,11} Essas descobertas contrastam com relatos de efeitos protetores, gerando debates sobre a dosagem ideal e o período de intervenção. Diante dessa controvérsia, este artigo busca revisar a relação do uso do ácido fólico durante a gravidez e a

incidência do Transtorno do Espectro Autista, buscando consolidar e analisar as evidências disponíveis para contribuir com uma compreensão mais aprofundada dessa relação.

MÉTODO

O presente estudo é uma revisão por levantamento bibliográfico de banco de dados públicos obtidos por meio de pesquisas nos sites PubMed e SciELO, sendo selecionados artigos entre os anos de 2008 e 2023, publicados em inglês, abordando assuntos relacionados ao transtorno do espectro autista, autismo, gravidez, ácido fólico e folato.

RESULTADOS/DISCUSSÃO

A etiologia do Transtorno do Espectro Autista é multifatorial, envolvendo uma complexa interação entre predisposição genética, fatores epigenéticos e exposições ambientais. Estudos com gêmeos destacam uma herdabilidade de até 98%, com mais de 100 genes associados a processos como neurogênese, sinaptogênese e modulação de neurotransmissores.^{12,13} Polimorfismos em genes como MTHFR (metilenotetrahidrofolato redutase), críticos no metabolismo do folato, e mutações em SHANK3 ou NLG4, relacionados à comunicação neuronal, são frequentemente observados em indivíduos com TEA.¹⁴ No entanto, a expressão fenotípica dessas variantes genéticas é modulada por fatores ambientais, como exposição pré-natal a valproato, pesticidas, organofosforados e poluição atmosférica, que atuam como disruptores epigenéticos, alterando padrões de metilação do DNA e expressão gênica.^{15,16}

O papel ambivalente do ácido fólico

O ácido fólico, essencial para a síntese de DNA e metilação de proteínas, desempenha um papel ambivalente no neurodesenvolvimento. Por um lado, sua deficiência no primeiro trimestre gestacional está associada a defeitos do tubo neural e alterações na migração de células progenitoras neurais, mecanismos que podem predispor ao TEA.¹⁷ Por outro lado, evidências recentes sugerem que excessos de folato, especialmente em fases tardias da gestação, podem desregular processos epigenéticos. Em modelos animais, altas doses de ácido fólico durante a gestação induziram hipermetilação de genes críticos para o desenvolvimento cortical, como RELN, resultando em comportamentos análogos ao TEA, como isolamento social e estereotipias motoras.¹⁸

Em humanos, mães portadoras do polimorfismo MTHFR677CT – encontrado em 40% das crianças com TEA – apresentam maior risco de hiper-homocisteinemia quando a suplementação de folato é inadequada. Essa condição está ligada a danos vasculares placentários, estresse oxidativo neuronal e alterações na metilação de genes reguladores do comportamento social, como OXTR (receptor de ocitocina).¹⁹ Estudos populacionais refletem essa dualidade enquanto a suplementação pré-concepcional reduziu a incidência de TEA em 50% em um estudo de coorte norueguês,²⁰ níveis séricos maternos elevados de folato (>59 nmol/L) no pós-parto foram associados a um risco de 2,4 vezes maior de TEA em crianças com variantes MTHFR.²¹ Essa aparente contradição segue um modelo de resposta em U, no qual tanto a deficiência quanto o excesso de folato podem perturbar a homeostase epigenética, afetando genes críticos para a sinaptogênese.

Mecanismos epigenéticos e interações gene-nutriente

A suplementação com ácido fólico é reconhecidamente eficaz na prevenção de defeitos do tubo neural, porém estudos recentes sugerem que seu uso excessivo ou prolongado pode ter efeitos não intencionais. Indivíduos com polimorfismos no gene MTHFR – associados a alterações no metabolismo do folato – apresentam maior risco de complicações gestacionais em condições de baixa ingestão de folato. A suplementação adequada corrige essa deficiência, permitindo a sobrevivência de embriões que, em outros contextos, teriam maior risco de perda gestacional.²² Embora hipóteses sugiram que essa dinâmica possa contribuir para a perpetuação de variantes genéticas relacionadas a transtornos do neurodesenvolvimento, como o TEA, não há evidências diretas que liguem a suplementação de ácido fólico ao aumento da prevalência de TEA.

Nos EUA, onde a fortificação de alimentos com ácido fólico é obrigatória desde 1998, a prevalência de TEA aumentou de 0,6% em 2000 para 1,7% em 2018. Esse crescimento, no entanto, está amplamente atribuído a fatores como expansão dos critérios diagnósticos (DSM-5), maior conscientização e melhoria na detecção precoce, conforme relatado pelo CDC.²³

Adicionalmente, o acúmulo de ácido fólico não metabolizado em gestantes com suplementação excessiva foi associado à inibição de enzimas dependentes de folato em modelos experimentais, o que pode interferir na síntese de DNA e proliferação celular.¹⁰ Contudo, não está claro se esse mecanismo tem relevância clínica para o TEA em humanos, e estudos longitudinais são necessários para validar essa hipótese.

Implicações para políticas públicas e prática clínica

A relação não linear entre o folato e a TEA demanda abordagens personalizadas. Mulheres com histórico familiar de TEA ou polimorfismo MTHFR podem se beneficiar de dosagens ajustadas de folato (400-600 µg/dia) e monitoramento de biomarcadores como homocisteína sérica e 5-metiltetrahidrofolato no líquido cefalorraquidiano.²⁴ A substituição do ácido fólico por formas ativas, como metilfolato, também é promissora para evitar o acúmulo de ácido fólico não metabolizado.²⁵

CONCLUSÃO

A relação entre a suplementação de ácido fólico durante a gestação e o risco de transtorno do espectro autista ainda não é plenamente compreendida. Embora o ácido fólico seja essencial para o desenvolvimento neurológico e a prevenção de defeitos do tubo neural, os estudos sobre sua associação com o TEA apresentam resultados conflitantes.

Mecanismos epigenéticos, como a metilação do DNA, e fatores genéticos, como o polimorfismo da enzima MTHFR, podem influenciar essa relação. Tanto a deficiência quanto o excesso de ácido fólico podem impactar o neurodesenvolvimento, destacando a necessidade de equilíbrio na suplementação.

Diante das evidências divergentes, são necessários estudos mais robustos e controlados para esclarecer os efeitos do ácido fólico no TEA e definir diretrizes mais precisas para a sua suplementação na gestação.

REFERÊNCIAS

1. Salari N, Rasoulpoor S, Rasoulpoor S, Shouaimi S, Jafarpour S, Abdoli N, et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):112.
2. Iles S. Autism Spectrum Disorder. *Prim Care.* 2021;48(3):461-73.
3. Sauer AK, Stanton JE, Hans S, Grubucker AM, Grubucker A. Autism Spectrum Disorders: Etiology and Pathology. In: Grubucker AM. *Autism Spectrum Disorders.* Brisbane (AU): Exon Publications, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573613>.
4. Kodak T, Bergmann S. Autism Spectrum Disorder: Characteristics, Associated Behaviors, and Early Intervention. *Pediatr Clin North Am.* 2020;67(3):525-35.
5. Mannion A, Leader G. An investigation of comorbid psychological disorders, sleep problems, gastrointestinal symptoms and epilepsy in children and adolescents with autism spectrum disorder: A two year follow-up. *Res Autism Spectr Disord.* 2016;22:20-33.
6. Mais A, Demayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. *Neurosci Bull.* 2017;33(2):183-93.

7. Tisato V, Silva JÁ, Longo G, Gallo I, Singh AV, Milani D, Gemmati D. Genetics and Epigenetics of One-Carbon Metabolism Pathway in Autism Spectrum Disorder: A Sex-Specific Brain Epigenome? *Genes (Basel)*. 2021;12(5):782.
8. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12):CD007950.
9. Sampaio AC, Neto FFM, Lopes LL, Marques IMM, Tavares RM, Macedo MV, et al. Association of the Maternal Folic Acid Supplementation with the Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Ver Bras Ginecol Obstet*. 2021;43(10):775-81.
10. Liu HY, Liu S, Zhang YZ. Maternal Folic Acid Supplementation Mediates Offspring Health via DNA Methylation. *Reprod Sci*. 2020;27(4):963-76.
11. 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. *JAMA*. 2011;306(14):1566-73.
12. Sanders SJ, He X, Willsey AJ, Ercan-Sencicek AG, Samocha KE, Cicek AE, et al. Insights into Autism Spectrum Disorder Genomic Architecture and Biology from 71 Risk Loci. *Neuron*. 2015;87(6):1215-33.
13. Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(5):585-95.
14. Orenbuch A, Fortis K, Taesuwan S, Yaffe R, Caudill MA, Golan HM. Prenatal Nutritional Intervention Reduces Autistic-Like Behavior Rates Among Mthfr-Deficient Mice. *Front Neurosci*. 2019;13:383.
15. Kalkbrenner AE, Schmidt RJ, Penlesky AC. Environmental chemical exposures and autism spectrum disorders: a review of the epidemiological evidence. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2014;44(10):277-318.
16. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Genetic Syndromes, Maternal Diseases and Antenatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders (ASD) *Front Neurosci*. 2016;10:316.
17. Liu X, Zou M, Sun C, Wu C, Chen WX. Prenatal Folic Acid Supplements and Offspring's Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis and Meta-regression. *J Autism Dev Disord*. 2022;52(2):522-39.
18. Barua S, Kuizon S, Chadman KK, Flory MJ, Brown WT, Junaid MA. Single-base resolution of mouse offspring brain methylome reveals epigenome modifications caused by gestational folic acid. *Epigenetics Chromatin*. 2014;7(1):3.
19. Al-Farsi YM, Waly MI, Deth RC, Al-Sharbati MM, Al-Shafae M, Al-Farsi O, et al. Low folate and vitamin B12 nourishment is common in Omani children with newly diagnosed autism. *Nutrition*. 2013;29(3):537-41.
20. Surén P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Horning M, Hirtz D, et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA*. 2013;309(6):570-77.
21. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and development delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(1):80-89.
22. Haggarty P, Campbell DM, Duthie S, Andrews K, Hoad G, Piyathilake C, et al. Folic acid use in pregnancy and embryo selection. *BJOG*. 2008;115(7):851-56.

23. Hansen SN, Schendel DE, Parner ET. Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA Pediatr.* 2015;169(1):56-62.
24. Rogers EJ. Has enhanced folate status during pregnancy altered natural selection and possibly autism prevalence? A closer look at a possible link. *Med Hypotheses.* 2008;71(3):406-10.
25. Caffrey A, Irwin RE, McNulty H, Strain JJ, Lees-Murdock DJ, McNulty BA, et al. Gene-specific DNA methylation in newborns in response to follic acid supplementation during the second and third trimestres of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2018;107(4):566-75.

CONTATO

Jaqueline Wuo: jaqueline.wuo@fmu.br