

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES –
UNIPTAN**

CURSO DE MEDICINA

Ana Carolina Cabral de Melo
Felipe de Oliveira Valadão
Felipe Vidal Durço

O autismo e sua relação com a suplementação e ácido fólico

SÃO JOÃO DEL REI, MÊS DE 2025

AGRADECIMENTOS

A Deus ...

Ana Carolina Cabral de Melo
Felipe de Oliveira Valadão
Felipe Vidal Durço

O AUTISMO E SUA RELAÇÃO COM A SUPLEMENTAÇÃO E ÁCIDO FÓLICO

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado para
obtenção do grau de médico no Curso de Medicina
do Centro Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Prof. Dr. Douglas Roberto Guimarães
Silva

SÃO JOÃO DEL REI, MÊS DE 2025

Ana Carolina Cabral de Melo
Felipe de Oliveira Valadão
Felipe Vidal Durço

O AUTISMO E SUA RELAÇÃO COM A SUPLEMENTAÇÃO E ÁCIDO FÓLICO

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Prof. Dr. Douglas Roberto Guimarães Silva

São João Del Rei, dia de Mês de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Douglas Roberto Guimarães Silva – Doutor (UNIPTAN)

Membro da banca - Titulação (Instituição)

Membro da banca - Titulação (Instituição)

RESUMO

INTRODUÇÃO: O período gestacional tem sido amplamente investigado quanto a fatores que possam modular o risco de TEA. Entre eles, destaca-se a suplementação de ácido fólico (vitamina B9) no período periconcepcional e no primeiro trimestre da gravidez. **OBJETIVO:** Esse artigo buscou analisar a relação entre a suplementação de ácido fólico no período pré-concepcional e gestacional e o risco de desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista (TEA) na infância. **METODOLOGIA:** foi realizada uma revisão integrativa da literatura científica publicada nos últimos cinco anos, com busca sistematizada nas bases de dados PubMed, Medline, Lilacs e Portal Regional da BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados quatorze estudos originais, incluindo ensaios clínicos, estudos de coorte, estudos caso-controle, revisões sistemáticas e meta-análises. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A análise dos dados demonstrou que a suplementação adequada de ácido fólico, especialmente nos estágios iniciais da gestação, tende a estar associada à redução do risco de TEA, embora estudos também indiquem que a exposição excessiva ou inadequada possa representar fator de risco em determinados contextos. Além disso, aspectos como o timing da suplementação, a dosagem, a forma bioquímica e fatores genéticos maternos mostraram-se relevantes para os desfechos observados. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que a suplementação de ácido fólico permanece uma estratégia importante de saúde pública, porém deve ser acompanhada de orientações clínicas precisas, visando maximizar benefícios e reduzir possíveis riscos associados ao neurodesenvolvimento.

Palavras-chave: Autismo. Gestação. Ácido fólico.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The gestational period has been widely investigated regarding factors that may modulate the risk of Autism Spectrum Disorder (ASD). Among these, folic acid (vitamin B9) supplementation during the periconceptional period and the first trimester of pregnancy stands out. **OBJECTIVE:** This article aimed to analyze the relationship between folic acid supplementation during the preconceptional and gestational periods and the risk of developing Autism Spectrum Disorder (ASD) in childhood. **METHODOLOGY:** An integrative review of the scientific literature published in the last five years was conducted, with a systematic search in the PubMed, Medline, Lilacs, and BVS Regional Portal databases. After applying inclusion and exclusion criteria, fourteen original studies were selected, including clinical trials, cohort studies, case-control studies, systematic reviews, and meta-analyses. **RESULTS AND DISCUSSION:** Data analysis showed that adequate folic acid supplementation, especially in the early stages of pregnancy, tends to be associated with a reduced risk of ASD, although studies also indicate that excessive or inadequate exposure may pose a risk factor in certain contexts. Furthermore, aspects such as the timing of supplementation, dosage, biochemical form, and maternal genetic factors proved to be relevant to the observed outcomes. **CONCLUSION:** It is concluded that folic acid supplementation remains an important public health strategy; however, it should be accompanied by precise clinical guidance, aiming to maximize benefits and reduce possible risks associated with neurodevelopment.

Keywords: Autism. Pregnancy. Folic acid.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 METODOLOGIA	9
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	10
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	17
REFERÊNCIAS	19

O AUTISMO E SUA RELAÇÃO COM A SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO

Autor 01: de Melo, ACC *
 Autor 02: Valadão, FO †
 Autor 03: Durço, FV ‡
 Orientador: Silva, DRG. §

RESUMO

INTRODUÇÃO: O período gestacional tem sido amplamente investigado quanto a fatores que possam modular o risco de TEA. Entre eles, destaca-se a suplementação de ácido fólico (vitamina B9) no período periconcepcional e no primeiro trimestre da gravidez. **OBJETIVO:** Esse artigo buscou analisar a relação entre a suplementação de ácido fólico no período pré-concepcional e gestacional e o risco de desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista (TEA) na infância. **METODOLOGIA:** foi realizada uma revisão integrativa da literatura científica publicada nos últimos cinco anos, com busca sistematizada nas bases de dados PubMed, Medline, Lilacs e Portal Regional da BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados quatorze estudos originais, incluindo ensaios clínicos, estudos de coorte, estudos caso-controle, revisões sistemáticas e meta-análises. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A análise dos dados demonstrou que a suplementação adequada de ácido fólico, especialmente nos estágios iniciais da gestação, tende a estar associada à redução do risco de TEA, embora estudos também indiquem que a exposição excessiva ou inadequada possa representar fator de risco em determinados contextos. Além disso, aspectos como o timing da suplementação, a dosagem, a forma bioquímica e fatores genéticos maternos mostraram-se relevantes para os desfechos observados. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que a suplementação de ácido fólico permanece uma estratégia importante de saúde pública, porém deve ser acompanhada de orientações clínicas precisas, visando maximizar benefícios e reduzir possíveis riscos associados ao neurodesenvolvimento.

Palavras-chave: Autismo. Gestação. Ácido fólico.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The gestational period has been widely investigated regarding factors that may modulate the risk of Autism Spectrum Disorder (ASD). Among these, folic acid (vitamin B9) supplementation during the periconceptional period and the first trimester of pregnancy stands out. **OBJECTIVE:** This article aimed to analyze the relationship between folic acid supplementation during the preconceptional and gestational periods and the risk of developing Autism Spectrum Disorder (ASD) in childhood. **METHODOLOGY:** An integrative review of the scientific literature published in the last five years was conducted, with a systematic search in the PubMed, Medline, Lilacs, and BVS Regional Portal databases. After applying inclusion and exclusion criteria, fourteen original studies were selected, including clinical trials, cohort studies, case-control studies, systematic reviews, and meta-analyses. **RESULTS AND DISCUSSION:** Data analysis showed that adequate folic acid supplementation, especially in the early stages of pregnancy, tends to be associated with a reduced risk of ASD, although studies also indicate that excessive or inadequate exposure may pose a risk factor in certain contexts. Furthermore, aspects such as the timing of supplementation, dosage, biochemical form, and maternal genetic factors proved to be relevant to the observed outcomes. **CONCLUSION:** It is concluded that folic acid

* Graduando (a) do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN. E-mail: anacarolina_samonte@hotmail.com

† Graduando(a) do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN. E-mail: fovaladao@yahoo.com.br

‡ Graduando(a) do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN. E-mail: Vidaldurco@gmail.com

§ Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN

supplementation remains an important public health strategy; however, it should be accompanied by precise clinical guidance, aiming to maximize benefits and reduce possible risks associated with neurodevelopment.

Keywords: Autism. Pregnancy. Folic acid.

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) constitui-se em um conjunto heterogêneo de condições do neurodesenvolvimento caracterizadas por déficits persistentes na comunicação e na interação social, acompanhados de padrões de comportamento restritos, repetitivos e estereotipados (Maia et al., 2019). Estimativas recentes indicam prevalências que variam de 1 a cada 36 a 1 a cada 100 nascimentos, dependendo da metodologia empregada e do contexto sociocultural, o que reforça o caráter emergente de saúde pública global da condição (Santos et al., 2023). Tais números traduzem-se em repercussões substanciais para indivíduos, famílias, sistemas educacionais e serviços de saúde, demandando intervenções multiprofissionais e suporte ao longo da vida.

Paralelamente, o período gestacional tem sido amplamente investigado quanto a fatores que possam modular o risco de TEA. Entre eles, destaca-se a suplementação de ácido fólico (vitamina B9) no período periconcepcional e no primeiro trimestre da gravidez (Formiga et al., 2018). O ácido fólico atua como coenzima essencial em vias de síntese de purinas e pirimidinas, na metilação do DNA e na conversão de homocisteína em metionina, processos decisivos para a proliferação celular, a plasticidade sináptica e a epigenética embrionária (Cabral e Lourenço, 2023). Tais funções tornam plausível a hipótese de que níveis adequados dessa vitamina possam proteger o cérebro em desenvolvimento contra alterações morfofuncionais associadas ao TEA.

Estudos observacionais de coorte e caso controle relatam reduções relativas de 18 % a 45 % na incidência de TEA em crianças cujas mães receberam suplementação de ácido fólico no período crítico de fechamento do tubo neural (quatro semanas antes até oito semanas após a concepção) (Formiga et al., 2018). Meta-análises recentes reforçam a associação, embora apontem heterogeneidade metodológica significativa, atribuída a variações na dose, na forma farmacológica (ácido fólico versus folatos naturais), na adesão materna e em fatores genéticos moduladores, como polimorfismos nos genes MTHFR, MTR e DHFR (Cabral e Lourenço, 2023). Além disso, resultados discrepantes emergem quando se analisam populações expostas a fortificação obrigatória de farinhas versus aquelas dependentes apenas de suplementação medicamentosa.

Mesmo diante de evidências promissoras, persistem lacunas de conhecimento. Os mecanismos biológicos exatos que vinculam o metabolismo do folato ao risco de TEA ainda não foram plenamente elucidados; hipóteses incluem alterações epigenéticas na expressão de genes envolvidos em sinaptogênese, vias de sinalização do cálcio e neuroinflamação (Formiga et al., 2018). A dosagem ideal e a janela temporal mais eficaz para suplementação continuam sendo temas de debate, assim como os potenciais efeitos adversos de doses elevadas e a interação com outros micronutrientes (p. ex., vitamina B12) (Cabral e Lourenço, 2023). Adicionalmente, a maioria dos estudos concentra-se em países de alta renda, carecendo-se de dados robustos em populações de baixa e média renda, nas quais fatores como insegurança alimentar, acesso a serviços de pré natal e exposição ambiental podem modificar o efeito da suplementação (APA, 2013).

Do ponto de vista socioeconômico, o ônus do TEA é expressivo: estimam-se custos diretos e indiretos que ultrapassam dezenas de bilhões de dólares anuais, incluindo despesas médicas, educacionais e perda de produtividade familiar (APA, 2013). Estratégias preventivas de baixo custo, como a suplementação de ácido fólico, se comprovadas eficazes, poderiam reduzir tais impactos, melhorar a qualidade de vida das pessoas autistas e otimizar a alocação de recursos em saúde pública. Entretanto, recomendações universais requerem evidências consistentes acerca da relação dose-resposta e da segurança em diferentes contextos epidemiológicos (Baio et al., 2018).

Diante desse cenário, o presente artigo teve como objetivo analisar a relação entre a suplementação de ácido fólico antes e durante a gestação e o desenvolvimento do TEA, por meio de revisão integrativa da literatura recente. Pretendeu-se avaliar a consistência dos achados de estudos originais, discutir os mecanismos biológicos propostos, examinar as implicações clínicas e de políticas públicas e apontar caminhos para pesquisas que esclareçam dose, forma e timing ideais da suplementação. Ao fazê-lo, buscou-se contribuir para o delineamento de diretrizes baseadas em evidências que favoreçam a prevenção primária do TEA e promovam melhores desfechos de saúde materno-infantil.

2 METODOLOGIA

Este estudo configurou-se como uma revisão integrativa de literatura, de caráter qualitativo e descritivo, conduzida conforme as recomendações do PRISMA para revisões de escopo. A pergunta norteadora foi elaborada pelo modelo PICO: “Qual é o impacto da suplementação de ácido fólico antes e durante a gestação sobre o desenvolvimento do

Transtorno do Espectro Autista (TEA)?”. Nesse modelo, o componente P (população) correspondeu a gestantes, I (intervenção) à suplementação de ácido fólico no período periconcepcional e/ou gestacional, C (comparação) à ausência de suplementação ou ao uso de doses distintas, e O (outcome/desfecho) ao diagnóstico de TEA nas crianças.

A busca bibliográfica foi realizada entre janeiro e fevereiro de 2025 nas bases Medline, Pubmed, LILACS e Portal Regional da BVS. Empregaram-se descritores em português e inglês combinados pelos operadores booleanos AND e OR: “Transtorno do Espectro Autista”, “autismo”, “ASD”, “ácido fólico”, “folato”, “vitamina B9”, “prenatal supplementation”, “gestação” e “pregnancy”.

Critérios específicos foram estabelecidos para a seleção e exclusão de estudos. Foram considerados para inclusão os estudos que: a) investigaram os efeitos da suplementação e/ou deficiência de folato no desenvolvimento do autismo; b) utilizaram abordagens qualitativas, quantitativas ou mistas; e c) forneceram informações relevantes sobre o impacto da suplementação e/ou deficiência de folato no desenvolvimento do autismo.

Foram excluídos estudos que: a) não abordavam especificamente a relação entre a suplementação e/ou deficiência de folato e autismo; b) foram publicados em idiomas diferentes de inglês ou português; e c) não estavam disponíveis na íntegra. Os resultados foram analisados e sintetizados para identificar padrões, lacunas na literatura existente e sugerir possíveis direções para pesquisas futuras.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1 apresenta a distribuição dos trabalhos identificados nas bases de dados utilizadas para a realização desta revisão integrativa. Foram consultadas as plataformas PubMed, Portal Regional da BVS, Medline e Lilacs, com recorte temporal de 2020 a 2025. Observa-se que a base PubMed concentrou o maior número de registros relacionados ao tema, seguida pelo Portal Regional da BVS e Medline, enquanto a base Lilacs apresentou apenas um trabalho relevante, refletindo a predominância da produção científica internacional sobre o tema em questão.

Tabela 1. Número de estudos por base/portal.

	Fontes da Pesquisa	Número de trabalhos registrados
1	Pubmed	106
2	Portal Regional da BVS	57
3	Medline	56
4	Lilacs	1

Fonte: conforme as bases em abr. 2025.

O Quadro 2 apresenta os 14 estudos selecionados para compor o corpo da revisão integrativa, de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos. Foram incluídas diferentes abordagens metodológicas, como ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos caso-controle, estudos transversais e revisões sistemáticas, contemplando publicações em inglês e português. A diversidade dos métodos utilizados e a abrangência das fontes enriquecem a análise, permitindo múltiplas perspectivas sobre a relação entre a suplementação materna de ácido fólico e o desenvolvimento do TEA.

Quadro 2. Estudos selecionados para a revisão integrativa

	Título do estudo	Pesquisadores	Tipo de método / abordagem	Idioma
1	Efeitos da suplementação materna de ácido fólico durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez no desenvolvimento neurocognitivo da criança: um acompanhamento de 11 anos de um ensaio clínico randomizado	(Caffrey <i>et al.</i> , 2021)	Ensaio clínico randomizado	Inglês
2	Estado do folato no sangue materno durante o início da gravidez e ocorrência de transtorno do espectro autista na prole: um estudo de 62 biomarcadores séricos	(Egorova <i>et al.</i> , 2020)	Estudo caso-controle	Inglês
3	Exposições gestacionais a ftalatos e ácido fólico e características autistas em crianças canadenses	(Oulhote <i>et al.</i> , 2020)	Estudo de coorte prospectivo	Inglês
4	Exposição combinada a folato e chumbo durante a gravidez e comportamentos autistas entre crianças canadenses da coorte de gravidez e nascimento do MIREC.	(Alampi <i>et al.</i> , 2024)	Estudo de coorte prospectivo	Inglês
5	Análise multivariada dos perfis metabólicos e nutricionais em crianças com transtorno do espectro autista	(Qureshi <i>et al.</i> , 2022)	Estudo caso-controle	Inglês
6	Associação da Suplementação Materna de Ácido Fólico com o Transtorno do Espectro Autista: Uma Revisão Sistemática	(Sampaio <i>et al.</i> , 2021)	Revisão sistemática	Inglês
7	Analisando associações de suplementos de ácido fólico administrados a mães durante os períodos pré-concepcional e pré-natal com transtornos do espectro autista em seus filhos: insights de um estudo multicêntrico na China.	(Jiang <i>et al.</i> , 2024)	Estudo transversal	Inglês
8	Um estudo prospectivo de coorte de nascimento sobre subtipos de folato no sangue do cordão umbilical e risco de transtorno do espectro autista	(Raghavan <i>et al.</i> , 2020)	Estudo de coorte prospectivo	Inglês
9	Hábitos alimentares durante a gestação: uma investigação sobre a possível influência no desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista (TEA)	(Carneiro <i>et al.</i> , 2024)	Revisão de literatura	Português
10	Suplementos de ácido fólico pré-natal e transtorno do espectro autista em	(Liu <i>et al.</i> , 2021)	Revisão sistemática com	Inglês

	descendentes: uma meta-análise e meta-regressão		meta-análise	
11	Associação entre a ingestão de vitaminas pré-natais e suplementos de ácido fólico com as probabilidades de transtorno do espectro autista em uma coorte de irmãos de alto risco, a Investigação Longitudinal de Risco de Autismo Precoce (EARLI)	(Brieger <i>et al.</i> , 2022)	Estudo de coorte prospectivo	Inglês
12	Análise da correlação do uso excessivo de ácido fólico na gravidez com o Transtorno do Espectro Autista (TEA)	(Calça <i>et al.</i> , 2024)	Revisão de literatura	Português
13	Suplementação pré-natal de ácido fólico e transtorno do espectro autista em crianças de 3 anos: estudo sobre o meio ambiente e as crianças no Japão	(Nishigori <i>et al.</i> , 2022)	Estudo de coorte prospectivo	Inglês
14	O desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista está relacionado com a suplementação de altas doses de ácido fólico no período periconcepcional?	(Cruz <i>et al.</i> , 2021)	Revisão bibliográfica	Português

Fonte: conforme os estudos listados

O Quadro 3 sintetiza as principais considerações extraídas dos estudos selecionados, evidenciando tanto os benefícios quanto as limitações da suplementação de ácido fólico no contexto da prevenção do TEA. As conclusões destacam desde os efeitos neuroprotetores da suplementação no início da gestação até os possíveis riscos associados a níveis excessivos da substância, considerando ainda fatores moduladores como polimorfismos genéticos e exposições ambientais. Essa sistematização contribui para uma análise crítica dos achados disponíveis na literatura recente e para a construção de recomendações mais embasadas para a prática clínica e para políticas públicas em saúde materno-infantil.

Quadro 3. Principais conclusões dos estudos selecionados

Pesquisadores	Principais considerações
(Caffrey <i>et al.</i> , 2021)	Os resultados do estudo revelaram que as crianças cujas mães receberam a suplementação apresentaram melhor desempenho em testes de velocidade de processamento e, entre as meninas, também em compreensão verbal. Além disso, a neuroimagem por magnetoencefalografia (MEG) indicou maior atividade cerebral em bandas de frequência associadas ao processamento semântico da linguagem. Embora o estudo não tenha sido focado diretamente na prevenção do TEA, ele reforça a relevância da suplementação de ácido fólico não apenas na prevenção de defeitos do tubo neural, mas também no aprimoramento do desenvolvimento neurocognitivo, o que é fundamental no contexto das investigações sobre o papel do ácido fólico na prevenção de distúrbios do neurodesenvolvimento como o TEA.
(Egorova <i>et al.</i> , 2020)	Este estudo caso-controle analisou amostras de sangue coletadas na 14ª semana de gestação de 100 mulheres com filhos diagnosticados com TEA e 100 mulheres com filhos com desenvolvimento típico, buscando identificar biomarcadores metabólicos associados ao risco de TEA. Dentre os 62 biomarcadores analisados, destacou-se uma possível associação positiva entre níveis elevados de folato sérico materno e maior ocorrência de TEA na prole, embora os resultados tenham sido considerados de evidência fraca (OR = 1,70 por desvio padrão; IC 95%: 1,22–2,37; p ajustado = 0,07). Os autores

	ressaltam que, apesar dessa associação, não é possível inferir um mecanismo fisiológico claro, dado que os níveis séricos de folato podem estar relacionados de forma complexa à ingestão nutricional, à biodisponibilidade intracelular e à interação com outras vitaminas do complexo B. Esse achado aponta que não apenas a deficiência, mas também o excesso de ácido fólico pode estar implicado no risco de TEA.
(Oulhote <i>et al.</i> , 2020)	Este estudo de coorte prospectivo realizado no Canadá investigou a relação entre a exposição gestacional a ftalatos — compostos químicos desreguladores endócrinos — e traços autísticos em crianças de 3 a 4 anos, com especial atenção ao papel modulador da suplementação de ácido fólico. Os resultados mostraram que concentrações mais elevadas dos metabólitos mono-n-butilo (MBP) e mono-3-carboxipropil (MCP) na urina materna, especialmente no primeiro trimestre de gestação, estavam associadas a escores mais altos na escala SRS-2, que avalia traços autísticos e prejuízo social. Tais associações foram mais intensas em meninos e em crianças cujas mães haviam ingerido menos de 400 µg/dia de ácido fólico. Por outro lado, entre aquelas com suplementação adequada, o impacto da exposição aos ftalatos foi substancialmente atenuado. Esses dados reforçam a hipótese de que a suplementação de ácido fólico pode atuar como um fator protetivo frente a riscos ambientais associados ao desenvolvimento de traços autísticos, especialmente em populações vulneráveis por sexo ou nível de exposição tóxica. A pesquisa aponta, assim, para a importância do ácido fólico não apenas como nutriente essencial ao desenvolvimento neural, mas também como potencial agente de mitigação de efeitos neurotóxicos ambientais durante a gestação.
(Alampi <i>et al.</i> , 2024)	O estudo sugere que níveis elevados de chumbo no sangue materno durante o terceiro trimestre estavam associados a maiores escores de comportamentos autísticos, mas essa associação foi significativa apenas entre gestantes com baixos níveis de folato plasmático. Já entre as mulheres com suplementação adequada ou níveis médios de folato, essa relação foi atenuada ou inexistente, sugerindo um efeito protetor do folato contra os efeitos neurotóxicos do chumbo. A análise também considerou a presença do polimorfismo MTHFR 677C>T, embora sua interação com os desfechos tenha sido menos expressiva. A pesquisa destaca a importância da suplementação de ácido fólico como possível modulador de fatores ambientais de risco para o TEA, evidenciando que, além do papel preventivo primário no desenvolvimento neural, o folato pode atuar na mitigação de exposições tóxicas que comprometem o neurodesenvolvimento fetal.
(Qureshi <i>et al.</i> , 2022)	Este estudo caso-controle aplicou técnicas estatísticas e de aprendizado de máquina para reavaliar diferenças metabólicas e nutricionais entre crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA) e seus pares com desenvolvimento típico. A análise multivariada revelou 46 diferenças significativas nos perfis nutricionais e metabólicos entre os grupos, com destaque para alterações em vias relacionadas à metilação, como o marcador uridina, e ao metabolismo do enxofre (sulfato e transsulfuração), sugerindo disfunções bioquímicas centrais no TEA. Notavelmente, o grupo com desenvolvimento típico apresentou um número consideravelmente maior de correlações metabólicas significativas do que o grupo com TEA, indicando maior integração funcional dos processos metabólicos. Além disso, os modelos preditivos construídos com até seis metabólitos apresentaram acurácia de até 98% para discriminar entre os grupos, o que demonstra o potencial dessas vias como biomarcadores. O estudo é relevante na medida em que destaca o papel de processos metabólicos dependentes de folato, como a metilação, na fisiopatologia do TEA. Ao apontar alterações na via de transsulfuração e na metilação, o estudo reforça a necessidade de se compreender como a suplementação de ácido fólico pode impactar esses processos, contribuindo potencialmente para a prevenção ou modulação dos riscos associados ao autismo.
(Sampaio <i>et al.</i> , 2021)	Os resultados indicaram que a suplementação de ácido fólico no período pré-concepcional e no início da gestação apresenta um efeito protetor em relação

	ao desenvolvimento do TEA, sendo, portanto, recomendada como medida preventiva nesse intervalo crítico. No entanto, a revisão também chama a atenção para a necessidade de novos estudos que investiguem os efeitos do consumo excessivo de ácido fólico, uma vez que sua ingestão em doses elevadas pode não ser inócua à gestação.
(Jiang <i>et al.</i> , 2024)	Os dados obtidos no estudo revelaram que as mães que não fizeram uso de suplementos de ácido fólico durante a gestação apresentaram um risco significativamente maior de terem filhos com TEA (OR = 2,47), em comparação com aquelas que fizeram a suplementação. Embora o uso exclusivo no período pré-concepcional não tenha mostrado associação significativa, observou-se que mães que nunca utilizaram suplementos, nem no pré-concepcional nem na gestação, apresentaram risco ainda mais elevado (OR = 2,88) quando comparadas às que fizeram uso contínuo. É reforçada, assim, a importância da continuidade da suplementação de ácido fólico desde antes da concepção até a fase gestacional como estratégia preventiva eficaz contra o TEA, destacando o período gestacional como o mais crítico para a intervenção nutricional.
(Raghavan <i>et al.</i> , 2020)	A pesquisa indicou que concentrações elevadas de ácido fólico não metabolizado (UMFA) no sangue do cordão estavam associadas a um risco significativamente maior de TEA, especialmente em crianças negras, entre as quais o risco foi quase dez vezes maior no quartil mais elevado de UMFA em comparação ao mais baixo (OR ajustado = 9,85). Por outro lado, nem o folato total, nem o 5-metiltetraidrofolato (5-methyl THF), nem o genótipo da enzima DHFR mostraram associação significativa com o risco de TEA. Este estudo alerta para a possibilidade de que altas concentrações de ácido fólico não metabolizado, possivelmente resultantes de suplementações excessivas ou mal adaptadas, possam representar um fator de risco para o desenvolvimento de TEA, ao menos em subgrupos populacionais específicos. Dessa forma, os achados reforçam a necessidade de diretrizes mais refinadas quanto à forma, dose e momento da suplementação, enfatizando que a individualização das estratégias pode ser essencial na prevenção de distúrbios do neurodesenvolvimento como o TEA.
(Carneiro <i>et al.</i> , 2024)	Os resultados da revisão apontaram para a relevância do ácido fólico no fechamento do tubo neural e no processo de regulação epigenética do neurodesenvolvimento, ressaltando que níveis adequados da vitamina B9 durante a gestação podem ser benéficos. No entanto, a revisão também alerta para a possibilidade de que o excesso dessa vitamina esteja relacionado ao aumento do risco de TEA, especialmente quando não se considera a interação com outros nutrientes essenciais.
(Liu <i>et al.</i> , 2021)	Esta meta-análise revisou sistematicamente as evidências sobre a associação entre a suplementação materna de ácido fólico e o risco de Transtorno do Espectro Autista (TEA) em filhos, incluindo 10 estudos com um total de 23 subestudos e 9.795 casos de TEA. Os resultados demonstraram que a suplementação de ácido fólico durante o início da gestação está significativamente associada a uma redução do risco de TEA na prole (OR = 0,57; IC 95%: 0,41–0,78). Além disso, a ingestão diária de pelo menos 400 µg de ácido fólico, proveniente de fontes dietéticas e suplementos, também foi associada a um menor risco de TEA (OR = 0,55; IC 95%: 0,36–0,83). A análise destacou que o tempo e a dose da suplementação são fatores críticos para a eficácia preventiva.
(Brieger <i>et al.</i> , 2022)	Nessa pesquisa, embora o uso de vitaminas no primeiro mês da gravidez tenha sido relatado por 59,7% das gestantes, os resultados não revelaram uma associação estatisticamente significativa com o risco de TEA (OR = 0,70; IC 95%: 0,32–1,53). Os autores destacam, no entanto, que o tamanho amostral reduzido e potenciais fatores de confusão podem ter limitado a força dos achados. Mesmo com essa limitação, o estudo sugere que a ingestão de ácido fólico no início da gestação pode representar uma medida preventiva clinicamente relevante.
(Calça <i>et al.</i> , 2024)	Com base nos achados dos artigos selecionados, a ingestão correta do folato pode reduzir em até 70% a chance de o embrião desenvolver defeitos do tubo

	neural, os quais podem ocorrer em 1 a cada 1.000 gestações. Quando analisado o risco-benefício da suplementação com ácido fólico na dose correta, conclui-se que os benefícios da suplementação do ácido fólico se sobressaem aos possíveis malefícios.
(Nishigori <i>et al.</i> , 2022)	Este estudo de coorte prospectivo, conduzido no Japão a partir do <i>Japan Environment and Children's Study</i> , investigou a relação entre a suplementação materna de ácido fólico — iniciada antes ou após a concepção — e a ocorrência de Transtorno do Espectro Autista (TEA) em crianças aos 3 anos de idade. A amostra analisada incluiu 96.931 participantes com gestação única, das quais 361 crianças foram diagnosticadas com TEA (0,37%). As gestantes foram classificadas em três grupos: usuárias de suplementos antes da concepção, após a concepção e não usuárias. A análise estatística demonstrou ausência de associação significativa entre o uso de ácido fólico — em qualquer um dos períodos analisados — e o risco de TEA nos filhos. Da mesma forma, a ingestão dietética de folato, mesmo quando combinada à suplementação, não apresentou efeito protetor mensurável. Esses resultados contrastam com outros estudos da literatura, mas contribuem de forma relevante para os objetivos desta revisão ao destacar que os efeitos protetivos do ácido fólico podem variar conforme fatores populacionais, genéticos e metodológicos, reforçando a necessidade de investigações multicêntricas, com maior controle sobre o timing, dose e interações nutricionais, para o estabelecimento de recomendações mais precisas e individualizadas.
(Cruz <i>et al.</i> , 2021)	Sobre o TEA e a administração de altas doses de ácido fólico durante o período periconcepcional, conclui-se que são necessárias pesquisas adicionais com desenhos de estudos adequadamente padronizados e com metodologia adequada antes que quaisquer conclusões definitivas possam ser tomadas. Os resultados de estudos clínicos recentes, apesar de poucos e inconclusivos, levantam questões sobre dosagens adequadas ou uso mais direcionado do ácido fólico que necessitam ser investigadas.

Fonte: conforme os estudos listados

A presente discussão pauta-se em uma análise comparativa e interpretativa das evidências empíricas levantadas por estudos recentes que versam sobre a suplementação de ácido fólico em períodos pré-concepcionais e gestacionais e sua correlação com a ocorrência de TEA na prole. Ao sintetizar as contribuições de diferentes delineamentos metodológicos, observam-se tanto convergências quanto dissonâncias que requerem um estudo mais fino das condições amostrais, dos marcadores biológicos utilizados, das variáveis de exposição ambiental e dos fatores genéticos moduladores.

A correlação positiva entre suplementação de AF nos estágios iniciais da gestação e redução do risco de TEA, tal como exposta por Sampaio *et al.* (2021), Jiang *et al.* (2024) e Liu *et al.* (2021), encontra ressonância em metanálises robustas e estudos transversais com amostras extensas, como os realizados na China. Nestes, a ausência de suplementação, sobretudo no período gestacional, se associa a um incremento estatisticamente significativo da probabilidade de desenvolvimento de TEA, reforçando o papel do AF como agente neuroprotetor nos períodos mais sensíveis da organogênese.

Contudo, esse efeito protetor não é unívoco. Estudos como os de Egorova *et al.* (2020) e Raghavan *et al.* (2020) introduzem a possibilidade de uma relação não linear entre

concentrações plasmáticas de folato e o risco de TEA, sugerindo que níveis excessivamente elevados de folato sérico ou a presença de ácido fólico não metabolizado (UMFA) poderiam estar correlacionados a desfechos adversos, especialmente em subgrupos populacionais estratificados por etnia e genótipo. Esta abordagem, ao incorporar a genotipagem de enzimas como a MTHFR e a DHFR, permite uma interpretação mais acurada da interação entre nutrigenômica e neurodesenvolvimento, aspecto também salientado por Alampi *et al.* (2024), que associa a variabilidade genética a alterações na eficácia protetiva do folato frente a agentes neurotóxicos como o chumbo.

Dessa forma, torna-se insustentável qualquer inferência simplista sobre a relação causal entre AF e TEA sem a mediação de fatores genéticos e ambientais. A convergência entre os achados de Oulhote *et al.* (2020) e Alampi *et al.* (2024) é notável nesse aspecto, ao evidenciarem que o AF pode atuar como um moderador de exposições ambientais deletérias durante a gestação, inclusive ftalatos e metais pesados, respectivamente. A implicabilidade do AF como escudo metabólico é fortalecida, mas simultaneamente relativizada por dados de Qureshi *et al.* (2022), que identificam desorganizações nas vias de metilação e transsulfuração entre indivíduos com TEA, vias essas altamente dependentes de folato e vitamina B12.

No que tange à dose, o estudo de Cruz *et al.* (2021) explicita uma lacuna relevante na literatura: a indefinição sobre o limiar superior seguro para suplementação. Embora a suplementação em doses padronizadas (400 µg/dia) mostre-se benéfica em vários estudos, há sugestões de que o excesso pode promover acúmulo de UMFA e induzir efeitos adversos no neurodesenvolvimento, especialmente em grupos com menor capacidade de metabolização por variantes genéticas. Este ponto também é corroborado por Carneiro *et al.* (2024), que indicam a necessidade de considerar as interações entre nutrientes no contexto de suplementação, visto que o balanço entre folato, B12, zinco e outros micronutrientes é determinante para o adequado funcionamento de vias epigenéticas.

Observa-se, ademais, que parte das investigações falha em estratificar os dados por tempo de administração do AF. A análise de Nishigori *et al.* (2022), por exemplo, não identifica associação significativa entre o uso de suplementos antes ou após a concepção e a ocorrência de TEA, mas sua contribuição metodológica reside na categorização detalhada das usuárias quanto ao período de início da suplementação. A divergência com os achados de Liu *et al.* (2021) e Sampaio *et al.* (2021), que destacam a importância do início precoce da suplementação, pode decorrer tanto de fatores metodológicos quanto de heterogeneidades populacionais e culturais, exigindo análises estratificadas por região geográfica, perfil dietético e acesso ao sistema de saúde.

Ainda dentro da variabilidade metodológica, destaca-se o ensaio clínico randomizado conduzido por Caffrey *et al.* (2021), que, apesar de não abordar diretamente a incidência de TEA, oferece evidências funcionais, via neuroimagem, de que a suplementação prolongada de AF impacta positivamente o desenvolvimento cognitivo de crianças, sobretudo em domínios linguísticos e de processamento cerebral. Esse dado é relevante para a presente discussão, pois, ainda que não mensure diretamente a ocorrência de TEA, sugere implicações funcionais da suplementação que podem convergir para a proteção contra fenótipos autísticos leves ou não diagnosticados clinicamente.

As divergências identificadas na literatura não invalidam o uso de AF como intervenção pré-natal, mas apontam para a necessidade de abordagens personalizadas, que levem em conta não apenas o período de administração e a dosagem, mas também fatores genéticos maternos e fetais, exposições ambientais concomitantes, interações com outros micronutrientes e o tipo químico de folato administrado. A consolidação de diretrizes baseadas em evidências requer a articulação entre estudos clínicos, investigações metabolômicas e análises genômicas, como demonstrado por Qureshi *et al.* (2022) e Raghavan *et al.* (2020).

Em síntese, os dados acumulados até o momento sustentam que a suplementação de ácido fólico em períodos iniciais da gestação se associa, em múltiplos contextos, a um menor risco de desenvolvimento de TEA. No entanto, as inconsistências entre os achados e a possibilidade de efeitos adversos vinculados ao excesso indicam que a dose e o tempo de administração devem ser cuidadosamente estabelecidos. A necessidade de investigações multicêntricas, com delineamentos experimentais rigorosos e avaliação integrada de fatores ambientais, genéticos e bioquímicos, é central para o avanço do conhecimento e formulação de políticas de saúde pública mais precisas e eficazes.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa analisou a literatura científica recente com o objetivo de compreender a relação entre a suplementação de ácido fólico antes e durante a gestação e o risco de desenvolvimento do TEA na prole. Os estudos indicam que a suplementação adequada de ácido fólico, especialmente no período pré-concepcional e no início da gestação, tende a estar associada a um menor risco de TEA, sendo amplamente reconhecida por seu papel preventivo em relação aos defeitos do tubo neural.

Entretanto, evidências emergentes também sugerem que doses excessivas ou formas inadequadas de suplementação podem estar relacionadas a desfechos adversos, apontando para

a necessidade de equilíbrio na administração desse micronutriente. Fatores como o momento da suplementação, a dose utilizada, a forma química do ácido fólico e características individuais das gestantes, como predisposições genéticas, podem influenciar os efeitos da suplementação no neurodesenvolvimento fetal.

Com base na literatura analisada, conclui-se que a suplementação de ácido fólico deve continuar sendo recomendada como estratégia de saúde pública, mas com maior atenção à individualização das orientações clínicas. A definição de diretrizes mais precisas sobre dose, forma e duração da suplementação requer a ampliação de pesquisas com rigor metodológico, incluindo o controle de fatores de confusão e a integração de marcadores genéticos e bioquímicos.

Dessa forma, esta revisão contribui para o campo da saúde materno-infantil ao reforçar a importância da suplementação de ácido fólico como medida preventiva, ao mesmo tempo em que ressalta a necessidade de avanços científicos para o refinamento das práticas clínicas e políticas públicas voltadas à prevenção de transtornos do neurodesenvolvimento como o TEA.

REFERÊNCIAS

Alampi, J. D. et al. Combined exposure to folate and lead during pregnancy and autistic-like behaviors among Canadian children from the MIREC pregnancy and birth cohort. *Environmental Health Perspectives*, v. 132, n. 10, 2024.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5. ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013. 947 p.

Baio, J. et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. *MMWR Surveillance Summaries*, v. 67, n. 6, p. 1-23, 2018.

Brieger, K. K. et al. The association of prenatal vitamins and folic acid supplement intake with odds of autism spectrum disorder in a high-risk sibling cohort, the Early Autism Risk Longitudinal Investigation (EARLI). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 52, n. 6, p. 2801-2811, 2021.

Cabral, P. E.; Lourenço, T. V. A suplementação por ácido fólico como causa do Transtorno do Espectro Autista (TEA): análise de evidências. *Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro*, v. 7, n. 1, 2023.

Caffrey, A. et al. Effects of maternal folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy on neurocognitive development in the child: an 11-year follow-up from a randomised controlled trial. *BMC Medicine*, v. 19, n. 1, 2021.

Calça, L. M. et al. Análise da correlação do uso excessivo de ácido fólico na gravidez com o Transtorno do Espectro Autista (TEA). *Research, Society and Development*, v. 13, n. 8, e7913846564, 2024.

Carneiro, A. L. et al. Hábitos alimentares durante a gestação: uma investigação sobre a possível influência no desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista (TEA). *Revista FT - Ciências da Saúde*, v. 28, n. 137, 2024.

Cruz, I. C. L. et al. O desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista está relacionado com a suplementação de altas doses de ácido fólico no período periconcepcional? *Research, Society and Development*, v. 10, n. 16, e88101623392, 2021.

Egorova, O. et al. Maternal blood folate status during early pregnancy and occurrence of autism spectrum disorder in offspring: a study of 62 serum biomarkers. *Molecular Autism*, v. 11, n. 1, 2020.

Formiga, A. A.; Almeida, E. B.; Vale, L. G. R.; Souza, L. F. D.; Sousa, M. N. A. Uso de ácido fólico em gestantes e sua associação com o autismo. *Journal of Medicine and Health Promotion*, v. 3, n. 1, p. 903-912, 2018.

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

- Liu, X. et al. Prenatal folic acid supplements and offspring's autism spectrum disorder: a meta-analysis and meta-regression. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 52, n. 2, p. 522-539, 2021.
- Maia, C. S. et al. Transtorno do espectro autista e a suplementação por ácido fólico antes e durante a gestação. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 68, n. 4, p. 231-243, 2019.
- Nishigori, H. et al. Prenatal folic acid supplementation and autism spectrum disorder in 3-year-old offspring: the Japan environment and children's study. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v. 35, n. 25, p. 8919-8928, 2021.
- Oulhote, Y. et al. Gestational exposures to phthalates and folic acid, and autistic traits in Canadian children. *Environmental Health Perspectives*, v. 128, n. 2, 027004, 2020.
- Qureshi, F. et al. Multivariate analysis of metabolomic and nutritional profiles among children with autism spectrum disorder. *Journal of Personalized Medicine*, v. 12, n. 6, p. 923-923, 2022.
- Raghavan, R. et al. A prospective birth cohort study on cord blood folate subtypes and risk of autism spectrum disorder. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 112, n. 5, p. 1304-1317, 2020.
- Sampaio, A. C. et al. Association of the maternal folic acid supplementation with the autism spectrum disorder: a systematic review. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics*, v. 43, n. 10, p. 775-781, 2021.
- Santos, M. G. B.; Oliveira, T. L. S.; Reis, Y. V. Suplementação com ácido fólico antes e durante gestação e a sua influência no Transtorno do Espectro Autista. *Repositório Universitário da Ânima (RUNA)*, 2023.