

# USO DO ÁCIDO FÓLICO NA GESTAÇÃO: CONSEQUÊNCIAS DA CARÊNCIA OU DA SUPERDOSAGEM

Claudenice Aparecida Lopes da Silva<sup>1</sup>,  
Fernanda Gasparini Piumbini Garcia<sup>1</sup>,  
Misael da Silva Pires do Nascimento<sup>1</sup>  
Roselena Abreu Guedes<sup>2</sup>

## RESUMO

O ácido fólico (AF) é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B, conhecida como vitamina B9, metilfolato e folato. A vitamina B9 ajuda a prevenir doenças do tubo neural do feto, como a espinha bífida (quando a medula espinhal não se fecha por completo), e do cérebro, como a anencefalia. Os defeitos do tubo neural acontecem durante o estágio inicial de desenvolvimento, muitas vezes antes até que as mães saibam que estão grávidas. O uso correto de ácido fólico na gestação tem o intuito de prevenir patologias indesejadas no feto. Nessa pesquisa trata-se de ser exploratória, com abordagem qualitativa, realizada através de revisão bibliográfica utilizando-se artigos eletrônicos como Scielo (Brasil Scientific Electronic Library Online), google acadêmico e bibliotecas online de algumas instituições que disponibilizam trabalhos acadêmicos como tese de mestrado e trabalhos de conclusão de curso. Entre 2011 e 2022, foram realizadas pesquisas científicas sobre questões relacionadas à vitamina B9 (folato), com o interesse de apresentar proposta e facilitar a compreensão com atualidades, através da análise da carência e excesso do ácido fólico na gestação. Crianças de mães sem a suplementação de AF durante a gestação demonstrou comprometimento cognitivo social mais grave, como comunicação social, problemas comportamentais, atrasos no desenvolvimento motor e adaptativo comportamento e problemas gastrointestinais, em compensação,

---

<sup>1</sup>Acadêmicos do curso de Farmácia

<sup>2</sup>Bacharel em Farmácia, especialista em farmacologia e atenção primária, Mestre em Ciências Veterinárias. Docente Multivix - Cachoeiro de Itapemirim

crianças de mães que suplementaram durante a gestação não apresentou comprometimento social grave. Portanto, o ideal é a correta utilização através da fortificação, a fim de evitar complicações futuras no feto, principalmente o desenvolvimento do aspecto autista nas crianças geradas.

**Palavras-chave:** Ácido fólico; autismo, causas do autismo, fortificação.

## 1.INTRODUÇÃO

A gravidez caracteriza-se pelo tempo de desenvolvimento do embrião no útero, no qual as necessidades dos nutrientes são elevadas, decorrentes aos reparos fisiológicos e nas ações de nutrientes para o desenvolvimento fetal. Metade dos casos pode ser atribuída à deficiência de ferro, com os demais casos sendo resultantes de outras condições como deficiências de vitamina B9, B12 ou vitamina A inflamação crônica, infecções parasitárias (OMS, 2013; JERONIMO *et. al.*, 2018).

O ácido fólico (AF) é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B, conhecida como vitamina B9, metilfolato e folatos. É encontrado como forma natural principalmente em alimentos como espinafre, salsinha, laranja, beterraba crua, brócolis, feijão branco, verduras de folhas escuras, amendoim, fígado, gema de ovo. Sua forma sintética é encontrada em alimentos fortificados e suplementos vitamínicos. Sua real importância foi descoberta quando foi detectado que a anemia gestacional poderia ser curada com o extrato de leveduras a cerca de 70 anos atrás (NUNES *et al.*, 2017).

A necessidade do AF intensifica durante a gravidez devido ao aumento da taxa de multiplicação celular do embrião, e conseqüentemente, ao aumento da taxa de eliminação urinária pela mãe, por se tratar de uma vitamina solúvel em água. Na ausência do ácido fólico em mulheres com idade conceptiva ou gestantes, pode acarretar problemas no fechamento do tubo neural do feto, por isso é essencial a suplementação de folato desde o período gestacional (ESPOLADOR *et al*, 2015).

A baixa escolaridade, nível socioeconômico, a idade, a quantidade de consulta realizada no pré-natal e a gravidez não planejada, interferem na baixa adesão na utilização do ácido fólico (MARQUI *et al.*, 2014). E além desses fatores da não adesão a vitamina, em alguns casos por haver a superdosagem,

pois por ser uma vitamina de fácil compra em farmácias e disponibilizada pelo SUS para as gestantes a fim de evitar anemias, muitas acabam utilizando de forma incorreta com dosagem acima do que é indicado (HONORATO, 2017).

A ingestão baixa ou insuficiente de AF tem sido associada a um grande risco de doenças variáveis, incluindo defeitos no tubo neural. Existem provas suficientes de que a suplementação com folato no início da gravidez reduz o risco de um bebê nascer com doença do tubo neural (DTN) em até 75% (CHEUNG, 2008; CHEN, 2013; LINHARES, 2016).

O fechamento do tubo neural ocorre concomitantemente com o desenvolvimento do transtorno de espectro autista (TEA), sendo este identificado como um transtorno que promove dificuldade na interação social, ou até mesmo na comunicação, além de comportamentos repetitivos. E durante as últimas décadas foi possível observar o aumento de casos de TEA, podendo haver ligação com a fortificação de ácido fólico durante a gestação (CRUZ, *et al.* 2021)

Nesse contexto, essa pesquisa visa demonstrar a importância do ácido fólico na gestação, descrevendo seu papel na prevenção e na superdosagem durante a gestação, apresentando assim, as doenças causadas pelo seu uso em excesso ou a falta.

## **2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 O ÁCIDO FÓLICO**

O ácido fólico é um poliglutamato descoberto no ano de 1931 pelo hematologista Lucy Wills, que descobriu o ácido fólico para tratar a anemia macrocítica em mulheres grávidas; mais tarde foi descoberto que o fator ativo era o ácido fólico e sua forma sintética só foi produzida na década de 40. O ácido N-4- (2-amino-3,4-di-hidro-4-oxo-6-pteridinil) metil-amino-benzoil-L-glutâmico ou ácido pteroilglutâmico é composto de um anel aromático de pteridina, preso a um ácido p-aminobenzoico por um grupo metileno, e com o resíduo de ácido glutâmico. O AF é encontrado em diversos tecidos vegetais e animais. A sua excreção se dá por meio das fezes e urina, além de serem destruídos por catabolismo, desta forma a falta de ingestão resulta em uma rápida deficiência.

Essa deficiência resulta em uma anemia megaloblástica (KATZUNG, TREVOR, 2017; MAIA *et al.*, 2019).

Pertencente uma vitamina do complexo B, que possui grande importância para uma gravidez saudável. O arranjo estrutural do folato é estabelecido em três partes: uma molécula de ácido L-glutâmico, um anel de pteridina e ácido p-aminobenzoico. Tem sido identificado, que 90% do folato (vitamina B9) ingerido juntamente alimentos é adequado quando se está presente proteínas por poliglutamatos reduzidos sofisticação (LINHARES, CESAR, 2017).

Também é importante destacar que o ácido fólico é comumente associado à vitamina B12 intracelular, que muitos medicamentos chamam de cobalamina, que pode ser reconhecida em duas formas da coenzima ativa: metilcobalamina e desoxiadensilcobalamina. A cobalamina é utilizada para caracterizar a estrutura do núcleo Corrine, a metilcobalamina e a densilcobalamina atuam como cofatores no organismo, enquanto as demais são formas terapêuticas de consumo alimentar (TAVARES *et al.*, 2015).

A vitamina B9 se relaciona com as transferências do grupo metil para moléculas envolvidas em seu processo biológico, sendo importante no desenvolvimento embrionário inicial. Desta forma, a falta de ácido fólico implica na diferenciação celular, afetando o tubo neural, que acarreta defeitos congênitos (MILLACURA *et al.*, 2017).

Segundo Tavares *et al.* (2015), o ácido fólico funciona impedindo um aumento no volume de glóbulos vermelhos, um útero aumentado e o crescimento da placenta e do feto, além de prevenir doenças respiratórias infantis e síndrome de Down. Além disso, o ácido fólico atua como coenzima no metabolismo de aminoácidos, síntese de purinas e pirimidinas, e a síntese de ácidos nucleicos (DNA do ácido desoxirribonucleico e RNA do ácido ribonucleico), é essencial para a divisão celular e síntese de proteínas, no processo de multiplicação dos sistemas celulares.

As mudanças fisiológicas que ocorrem nas mulheres após a concepção de uma gestação causam a necessidade de nutrientes essenciais, dentre eles, se destaca o ácido fólico. O AF é essencial para a síntese dos ácidos desoxirribonucleicos (DNA) e ribonucleicos (RNA), sendo estes, necessário para a eritropoiese e na estruturação do desenvolvimento de células nervosas, na

prevenção de deficiências do tubo neural do feto (DTN) e a anemia megaloblástica na mãe (LIMA *et al.*, 2020).

## 2.2. O USO DO ÁCIDO FÓLICO NA GRAVIDEZ

A utilização do ácido fólico na gestação possui grande importância, isso ocorre com finalidade de evitar o surgimento de doenças, ademais manter a integridade da saúde da mulher e principalmente do feto durante a gestação. A demanda dessa vitamina aumenta nesse período devido à divisão celular do feto e simultaneamente a eliminação por vias urinárias da gestante uma vez que essa vitamina é hidrossolúvel (COSTA, 2021).

O folato caracteriza-se por ser imprescindível no processo de embriogênese, que é o processo de formação e desenvolvimento do embrião. Também é importante no crescimento uterino, eritrocitário e placentário. Do segundo ao terceiro trimestre de gestação o feto apresenta um crescimento mais acelerado da circunferência da cabeça, na qual estão diretamente ligados ao uso de ácido fólico na gestação pela mãe (MAIA *et al.*, 2019). Confirmando esse fato, é um micronutriente importante para as gestantes, pois está envolvido na formação de precursores de DNA e na divisão celular. Durante a gravidez, fato que é observado de perto no feto, a deficiência de folato pode levar a alterações morfológicas. O ácido fólico, ou acilglutamato de petróleo, é um complexo de vitamina B solúvel em água (vitamina B9) que é essencial para uma gravidez saudável. Segundo estudo, desde a década de 1990, há evidências irrefutáveis de que a ingestão materna de ácido fólico antes e no início da gravidez previne a espinha bífida e outros defeitos congênitos do tubo neural (MOUSSA *et al.*, 2016).

A carência do ácido fólico, junto com a vitamina B12, provocam a anemia megaloblástica que tem como características hemácias macrocíticas, presença de anormalidade nos leucócitos e plaquetas, além de alterações epiteliais. Seus sintomas são a perda de apetite e astenia, dores abdominais, enjôos e diarreia, úlceras, alteração na pele, perda de cabelo, apatia e na gravidez pode ocasionar um parto prematuro ou malformação (MONTEIRO *et al.*, 2019). Isso ocorre devido à carência alimentar, e pode ser produzida pela má absorção desses nutrientes pelo organismo e ao usar alguns medicamentos, como

quimioterápicos e antibióticos, sendo mais raros nesse último caso (ZAGO *et al.*, 2013).

Pesquisas apontam que a anemia megaloblástica, é a segunda causa mais comum de anemia durante a gestação, por falta de cobalamina e folato, mas como os riscos, especialmente estão associados à deficiência de folato, são grandes para o feto, fazendo o uso do medicamento e recomenda-se uma boa alimentação da mãe durante a gestação (AREIA *et al.*, 2019).

A verdade sobre os glóbulos vermelhos ficarem maiores e menos resistentes, é pela deficiência de AF e B12, que são encarregados pela produção e maturação de células saudáveis. Se essas vitaminas apresentarem deficiência, a síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA), que armazena informações genéticas, acaba sendo prejudicada, e de modo consequente as alterações se expande as outras linhagens celulares, e os mecanismos genéticos de maturação e divisão nuclear, não funcionam de maneira certa (ZAGO *et al.*, 2013).

Segundo Monteiro *et al.* (2019), a carência de AF, recomenda-se 5 mg/dia, por VO, durante 4 meses. Se for pela toxicidade dos fármacos, é preciso interromper o uso do medicamento, e caso não possa interromper é necessário reduzir a dose. É indicado para prevenir defeitos do fechamento do TN, a suplementação da mãe, com 400 µg/dia de AF, antes da concepção até doze semanas da gestação. As gestantes com hemoglobinopatias necessitam tomar durante toda a gravidez, 5 mg/dia de AF, para suplementação (AREIA *et al.*, 2019).

É de suma importância ressaltar que a vitamina B12 é responsável pela ativação de AF, portanto, sua ausência diminui a captação do AF pelas células, aumentando a capacidade plasmática e reduzindo a concentração de células vermelhas. Deste modo, é importante permanecer com bons níveis de vitamina B9 no organismo, para garantir uma gravidez segura (TEODORO *et al.*, 2018).

O uso do AF na gravidez tem finalidade de proteger o feto de deficiências na formação do tubo neural e a maioria delas podendo ser fatais ao neonato ou deixar sequelas graves. Com essa situação, o governo de diferentes países do mundo tem desenvolvido programas com objetivo de reduzir a incidência desses problemas. Sendo utilizados dois principais programas, fortificação alimentar com AF e suplementação gratuita de AF, enquanto a fortificação alimentar

alcança praticamente todo o país, devido aos nutrientes fortes serem alimentos de uso do cotidiano da população, a suplementação pode não ter todo esse alcance, pois necessita de a gestante ter prescrição e coletar o medicamento em um posto de atendimento (MOURA, 2022).

### 2.3. NÍVEIS ALTERADOS DE ÁCIDO FÓLICO

A carência do AF pode ocorrer uma deficiência no tubo neural que é caracterizado pelos defeitos congênitos do cérebro, que acontece no primeiro período da gravidez devido ao fechamento inapropriado do tubo neural embrionário. Isso pode acarretar uma série de deficiências ou até mesmo a morte. A vitamina B9 (folato) solúvel em água ela auxilia no fechamento do tubo neural aumentando a proliferação celular. É um fator importante no metabolismo do carbono e participa da regulação epigenética da transcrição de genes que atuam no fechamento neural (GREENE *et al.*, 2011; MOUSSA *et al.*, 2016).

Além da deficiência do tubo neural, a deficiência do ácido fólico, causa a anemia megaloblástica na mãe, isso ocorre devido há hiperplasia eritróide na medula óssea, gerando o aumento do volume plasmático e conseqüentemente a hemodiluição para manter o transporte de oxigênio, evitando prejuízos maiores. A anemia megaloblástica pode causar hemorragia, aborto espontâneo, hipertensão, além do não crescimento adequado da placenta, do feto e o não alargamento adequado do útero (FERREIRA *et al.*, 2020).

A procedência dos casos do transtorno do espectro autista ainda possui discordância no meio científico, porém sabe-se que é necessário o folato para os processos metabólicos e pelo desdobramento neural, desta forma, a fim de obter êxito com a suplementação de ácido fólico durante a gestação (CRUZ *et al.*, 2021). As altas doses de ácido fólico podem provocar transtornos, devido a estudos terem analisados níveis elevados na sorologia de mãe de pacientes autistas. O fechamento do tubo neural acontece normalmente concomitante ao desenvolvimento do TEA. O ácido fólico é absorvido pelas células pelos receptores e derivados, porém é bloqueado pela presença de autoanticorpos do receptor do folato (FRAA). Os FRAA cerebrais foram encontrados com maior frequência com crianças com TEA (SILVA, 2020). Esse transtorno também pode ser caracterizado por déficits sociais e comportamentais. As intervenções são

farmacoterapêuticas para testar o estabelecimento do domínio dos sintomas que constituem o quadro (NETO *et al.*,2019).

É permitido diferenciar as alterações genéticas capazes de causar o avanço do TEA nas crianças. Os testes moleculares são capazes de indicar 25% das alterações que provocam o distúrbio. Os acontecimentos no decorrer da gestação, como a deglutição de algumas substâncias medicamentosas, ingestão de nutrientes e exibição de agentes tóxicos são fatores para resultar no surgimento desse transtorno. A ingestão dos alimentos pela mãe durante 9 meses torna-se inesperado para a formação normal do embrião. Um nutriente importante é o B9, adquirido através do alimento, por exemplo, em frutas cítricas, folhas verdes e fígado. Na embriogênese, o folato é de extrema influência no progresso do tubo neural, estrutura precursora do sistema nervoso central (NASCIMENTO, 2022).

Crianças nascidas de mães sem suplementação do folato e nutrientes durante a gestação apresentou comprometimento cognitivo social mais grave, como comunicação social, problemas comportamentais, atrasos no desenvolvimento motor e adaptativo comportamento e problemas gastrointestinais do que as crianças nascidas de mães que usaram a suplementação do folato e nutrientes, apresentando a necessidade de suplementação de nutrientes durante a gestação (TAN *et al.*,2020).

Conforme o surgimento de alguns estudos, o TEA evidencia uma decorrência final de uma cachoeira de problemas que afetam o desenvolvimento cerebral desde a gravidez até o início da vida pós-parto. Vários dados vêm surgindo que as causas de risco durante a gravidez e perinatais estão ligadas ao TEA. A nutrição gestacional apresentou ter um papel importante nos efeitos no desenvolvimento neurobiológico durante períodos do desenvolvimento do SNC devido ao processo patológico do autismo (TAN *et al.*, 2020; DI *et al.*, 2021).

Apesar dos estudos que analisam a dieta materna em ligação com o TEA tenham começado em pouco tempo, o tema vem crescendo aceleradamente e apresentou evidências significativas da importância de vários nutrientes. Mas consideravelmente, a atenção maior foi dada ao papel fundamental do AF com vários assuntos relacionados apoiando uma associação protetora (ZHONG *et al.*,2020).



### **3. METODOLOGIA**

Essa pesquisa se caracteriza como exploratória, com abordagem qualitativa. Há diferentes métodos e técnica para abordar um problema em pesquisas científicas e considerando se tratar de um estudo de revisão bibliográfico, esse tipo de abordagem e caracterização da pesquisa são adequados para estudos de revisão bibliográfica (GIL, 2002).

Nesse sentido, propõe-se como banco de dados, artigos eletrônicos publicados em revistas como a Scielo, google acadêmico, bem como bibliotecas *online* de algumas faculdades que disponibilizam informações sobre o tema em teses de mestrado e Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC). Os critérios de inclusão são as publicações científicas relacionadas ao tema, publicadas entre o período de 2011 a 2022.

Conforme Gil (2002), a pesquisa bibliográfica é uma das mais utilizadas em trabalhos científicos, uma vez que cobre uma gama importante de dados e informações fidedignos sobre o tema, alcançados mediante a realização de estudos clínicos e de revisão. São adequadas aos estudos exploratórios e de abordagem qualitativa, sendo que o pesquisador busca explorar um problema de modo a fornecer informações mais recentes e precisa sobre o objeto investigado, além de buscar maior proximidade com o tema.

As técnicas aqui descritas auxiliam o pesquisador a buscar informações na literatura acadêmica, escolher o material pesquisado (artigos, livros, teses, dentre outros) e com isso proceder há uma explanação crítica e científica sobre o tema. São as principais técnicas utilizadas em Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC).

### **4. RESULTADOS E DISCUSSÕES**

A Organização Mundial da Saúde aconselha uma alimentação adequada e a prática de exercícios físicos para que as mulheres grávidas se mantenham saudáveis e evitem o ganho de peso. Portanto, a intervenção nutricional no pré-natal, quando necessária, é importante para garantir uma saúde propícia para a gestante e assegurar ganho de peso gestacional coerente, contribuindo para bons resultados obstétricos e neonatais (BECKER *et al.*, 2020).

Assim, a prevalência do uso de ácido fólico durante a gravidez varia de acordo com as características das populações estudadas e o tempo de uso. No Brasil, um estudo populacional de puérperas de Pelotas-RS descobriu que 32% da ingestão do suplemento foi utilizada em determinada fase da gestação. Em Diamantina, MG, a prevalência de uso de suplemento alimentar durante a gestação foi de 31%, no Rio de Janeiro, RJ, um estudo do Instituto Fernandes Figueira (Fiocruz) com gestantes constatou que 22,4% delas faziam uso de dieta suplementada (LINHARES, CESAR, 2017).

Alimentação inadequada, doenças genéticas, tabagismo, uso prolongado de anticoncepcionais hormonais orais, diabetes e uso de anticonvulsivantes são alguns dos fatores que contribuem para os baixos níveis de ácido fólico no sangue. Para reduzir os problemas causados pela deficiência de ácido fólico em mulheres grávidas. Uma dose diária de 0,4mg de ácido fólico é indicada para qualquer mulher que planeja engravidar e para aquelas que já têm filhos com problemas ou estão tomando medicamentos que afetam os níveis de AF no corpo, como é o caso dos anticonvulsivantes, 4mg de AF são recomendados. Para amamentação e gestantes, são utilizados 0,1mg e 0,2mg de AF por dia. A ingestão de AF é recomendada 3 meses antes e até a 12ª semana de gravidez. Com esses aspectos em mente, também é importante ressaltar que a consulta pré-natal é a base para o aumento do uso de ácido fólico. A importância da suplementação periconcepcional com AF para os profissionais de saúde envolvidos no pré-natal, como enfermeiros que prestam assistência pré-natal de baixo risco no Brasil, precisa ser continuamente promovida e disseminada (DIRCEU,2020; SALDANHA, 2020; PONTES DA SILVA *et al.*,2021).

Segundo estudo, verifica-se que há a relação da utilização do ácido fólico na gestação com o aumento da idade da gestante, onde as grávidas menores de 25 anos que utilizavam a suplementação eram cerca de 28,3% e já as maiores de 25 anos era de 71,7%. Pode também ser observado que o estado civil dessas mulheres também possuía influência na utilização da suplementação, onde somente cerca de 17,9% que eram solteiras suplementavam e as casadas eram representadas por 76%. Outra informação que se destaca é a escolaridade, mulheres com baixa escolaridade (33,9%) não suplementava tanto como as mulheres que possuíam faculdade (66%) (BRANUM *et al.*, 2013).

O crescimento e desenvolvimento do feto envolvem várias mudanças orgânicas, afetando o resultado da adaptação metabólica e alterando o organismo da mãe. Deficiências nutricionais como ferro e principalmente o folato, que podem ou não ser expressas como anemia, são mais comuns em gestantes, mesmo em países desenvolvidos, pois suas altas necessidades são difíceis de atender com a dieta habitual. O AF realiza um papel significativo na reprodução celular e, portanto, é essencial durante a gravidez (TELES, 2013).

As vantagens do AF podem ser descritas da seguinte forma: proteção contra defeitos congênitos do tubo neural e outros defeitos congênitos; privilégio no desenvolvimento cognitivo, psicológico e social; reduz risco de defeitos congênitos associados à diabetes e autismo; riscos menores de leucemia infantil e riscos menores de pré-eclâmpsia; prevenção da anemia megaloblástica em gestantes (TAVARES *et al.*, 2015). Segundos estudos, garantem que a utilização do ácido fólico na gestação possui maiores efeitos benéficos na prevenção dos defeitos do tubo neural e em outras malformações, sendo de grande importância no neurodesenvolvimento (SCHMIDT, 2019; SILVA *et al.*, 2021).

Segundo Lima *et al.* (2020), o AF é uma vitamina do complexo B responsável pela produção e divisão celular, reparo do DNA, produção de certas proteínas e manutenção dos sistemas nervoso e cardiovascular. A ação do AF é necessária para fechar o tubo neural. Sem eles, o desenvolvimento adequado é incompleto, o que pode levar a problemas como a anencefalia, na qual o cérebro e o crânio do feto estão completamente ausentes. Há também a encefalocele, que se caracteriza por uma herniação do cérebro e abertura das meninges através do crânio. A espinha bífida leve a grave, também pode ocorrer quando a extremidade inferior do tubo neural não fecha e danifica a medula espinhal. Desta forma, segundo estudos de Valera Granet *et al.* (2014), a ingestão de folatos no período gestacional pode contribuir para uma melhora no desenvolvimento neural dos bebês, entretanto, a alta dosagem de suplementos (> 5000µg/d) esteve associado a uma diminuição do desenvolvimento psicomotor dos bebês.

Segundo Sampaio *et al.* (2021), fica claro que o folato pode ser considerada um protetor para o TEA, principalmente quando usado no período pré-gestacionais e no início da gestação, manifesta a diminuição do risco de autismo. Este efeito benéfico não pode ser confirmado se consumidos durante o

resto da gravidez. Nota-se que muitos estudos apontam a suplementação de AF apresentando um efeito benéfico em relação ao TEA, uma vez que 8 dos 15 estudos analisados apontam para esse efeito.

Estudos apontam sobre a importância da utilização do ácido fólico na gestação destacando a utilização com a ação do fechamento do tubo neural, porém ainda não há estudos que possam comprovar a associação com o desenvolvimento de TEA. No entanto, a suplementação de multivitaminas em altas doses com ácido fólico sintético antes e durante a gestação, juntamente com ácido fólico dietético natural, resultou em níveis séricos mais elevados na população. Isso levantou preocupações sobre os efeitos nocivos de altas concentrações de ácido fólico sintético, incluindo um risco aumentado de TEA (RAGHAVAN *et al.*, 2018; MAIA, 2019).

Uma pesquisa recente examinou a relação entre a suplementação de altas doses de ácido fólico antes e durante a gravidez e o desenvolvimento de TEA, uma vez que a sua alta dosagem ocorre interferências na transmissão sináptica, além de alterações de comportamento, incluindo ansiedade e hiperatividade. A alta exposição de ácido fólico causa desregulação de expressões de alguns genes associadas ao TEA (WIENS, DESOTO, 2017).

Quanto às causas do desenvolvimento do TEA, a comunidade científica tem muitos conflitos e dúvidas que precisam ser respondidas. Sabe-se que o ácido fólico é necessário para os processos metabólicos e o desenvolvimento dos nervos. Por esse motivo, garantir níveis adequados para gestantes por meio da suplementação de ácido fólico sintético para prevenir defeitos do tubo neural tem sido uma iniciativa de saúde pública em andamento (WANG *et al.*, 2017; LEVINE *et al.*, 2018; CHENG *et al.*, 2019; LI *et al.*, 2019).

Segundo o estudo, a utilização do ácido fólico mostra a diminuição do risco do desenvolvimento do TEA pela criança a desenvolver no período gestacional, esta mesma pesquisa mostrou-se que a exposição do ácido fólico 4 semanas antes da concepção e 8 semanas durante a gestação auxilia no desenvolvimento do sistema nervoso central, abrangendo o fechamento do tubo neural e no desenvolvimento de estruturas cerebrais porém o mesmo estudo não observou a redução do risco de TEA quando as mães utilizam o ácido fólico, na suplementação, antes da concepção da gestação (LEVINE *et al.*, 2018).

Este fato ocorre desde a criação da Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos em 1º de janeiro de 1998, facilitando a fortificação obrigatória de produtos de grãos processados. Desde então, os casos de defeitos do tubo neural (DTN) nos Estados Unidos diminuíram significativamente. No entanto, vários pesquisadores em estudos epidemiológicos questionaram se os aumentos perinatais no folato materno estão associados a um aumento concomitante de casos inexplicáveis de TEA nos Estados Unidos. É importante ressaltar que o fechamento do tubo neural e, portanto, sua ativação pela suplementação de ácido fólico, ocorre durante a embriogênese, que também é fundamental para o desenvolvimento autismo (ORNOY *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2017; WIENS, De SOTO, 2017; GUO *et al.*, 2019).

De acordo com Tan *et al.* (2020) investigou possíveis associações entre o uso materno de suplementos de micronutrientes e os níveis e sintomas consecutivos de vitaminas em crianças com TEA, um total de 416 crianças com TEA e 201 crianças com desenvolvimento típico (DT) foram selecionadas. Os níveis de ácido fólico dos recém-nascidos foram medidos durante o pós-parto. Foi determinado que os níveis de ácido fólico na dieta de uma mãe tiveram um efeito positivo no desenvolvimento do comportamento autista/comunicativo/motor de seu filho. No entanto, crianças nascidas de mães que não suplementaram tiveram problemas sociais, cognitivos e comportamentais mais graves do que aquelas com mães que suplementaram sua dieta. Além disso, essas crianças tiveram problemas mais graves com o sistema gastrointestinal e tiveram um desenvolvimento motor grosseiro e adaptativo mais pobre do que as crianças cujas mães suplementaram sua dieta com ácido fólico. Houve uma correlação positiva significativa entre a suplementação materna com micronutrientes e níveis mais baixos de ácido fólico em crianças com autismo.

Segundo Cheng *et al.* (2019), o ácido fólico, ômega-3, vitamina D3, previnem de toxinas ambientais, correção de deficiências, imunidade aprimorada e a amamentação prolongada foram associados a possíveis reduções nos resultados adversos da gravidez, incluindo TEA. Em outro estudo, encontraram-se resultados semelhantes em uma revisão sistemática avaliando que a suplementação de ácido fólico pré-natal de rotina estava associada a níveis

significativamente mais baixos de TEA, embora enfatizassem que os resultados devem ser interpretados com cautela (VÁZQUEZ *et al.*, 2018).

De acordo com Raghavan *et al.* (2018), houve-se uma análise entre a associação de suplementos multivitamínicos durante a gestação e as medidas dos níveis plasmáticos utilizando biomarcadores de AF e vitamina B12 no nascimento para verificar os riscos do desenvolvimento de TEA nas crianças. O estudo incluiu 1.257 pares mãe-filho recrutados no nascimento e acompanhados prospectivamente durante a infância no Boston Medical Center. O TEA foi definido de acordo com códigos de diagnóstico em prontuários médicos eletrônicos, e a suplementação multivitamínica materna foi avaliada por entrevista e questionário, além disso, folato plasmático materno e vitamina B12 foram medidos a partir de amostras colhidas 2-3 dias após o nascimento. A suplementação moderada autorrelatada (3-5 vezes por semana) durante a gravidez foi associada a um menor risco de TEA, um achado consistente com a maioria dos estudos anteriores. No entanto, a suplementação baixa ( $\leq 2$  vezes/semana) e alta ( $> 5$  vezes/semana) foi associada ao aumento do risco de TEA. Níveis muito elevados de folato plasmático materno ao nascimento ( $\geq 60,3$ nmol/L) foram associados a um aumento de 2,5 vezes (intervalo de confiança de 95%) no risco de TEA.

O estudo realizado por Vázquez *et al.* (2018) mostra-se que não houve agregação considerável com a utilização da dose recomendada de ácido fólico durante a gestação quanto comparado ao desenvolvimento mental ou motor quando comparado a utilização de doses menores do que a recomendada, ou seja, menor que 400mg, porém houve agregação, quando utilizados doses maiores do que a recomendada, sendo de 400mg a 999mg por dia. E nesse mesmo estudo, determinou-se que houve a redução de riscos agregados ao TEA. Quando analisados a utilização das doses mínimas diária, sendo de 400mg de ácido fólico no período de dois a três meses antes da concepção até o final da gestação, conclui-se que a utilização do ácido fólico possui mais benefícios do que os prejuízos causados, devendo ser necessárias mais pesquisas para determinar se a quantidade da ingestão, além do tempo da sua utilização pode estar relacionada ao desenvolvimento de TEA (SILVA *et al.*, 2021).

Segundo Simoni *et al.* (2013) níveis muito altos de folato plasmático materno e B12 ao nascimento estão associados ao risco de TEA. Este estudo gerador de hipóteses não questiona a importância da ingestão adequada de folato e vitamina B12 durante a gravidez, mas levanta novas questões sobre os efeitos de níveis plasmáticos extremamente altos de folato e exposição no útero à vitamina B12 no desenvolvimento inicial do cérebro. Assim, quanto maior a quantidade de ácido fólico não metabolizado circulante junto com as proteínas, menor será a total de ácido fólico ativo disponível para o bebê em sua formação. Sua forma ativa no fígado também auxilia na eliminação de toxinas. Torna-se importante ressaltar que para se obter os efeitos benéficos do ácido fólico, o mesmo deve ser convertido em sua forma ativa. Uma investigação no período gestacional se faz muito importante, pois se o ácido fólico não estiver sendo metabolizadas em sua forma ativa alterações no metabolismo poderão ser observados.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Sem dúvida, o ácido fólico é um importante aliado na prevenção de deficiências do tubo neural em fetos, pois todas as pesquisas apontam para a redução da incidência de casos após a aplicação da vitamina. A fortificação de alimentos com ácido fólico é uma excelente maneira de garantir a ingestão adequada de nutrientes para mulheres em idade reprodutiva e gestantes, principalmente em países de baixa renda. Quase metade dos países do mundo decidiu aderir à fortificação, devido ela ser utilizado em alimentos amplamente consumidos. Essa estratégia apresenta excelentes resultados na redução da incidência de casos por deficiência de ácido fólico.

Diante de vários estudos, é evidente a existência de fatores causais que demonstraram causar o transtorno do espectro autista, mas ainda não é específica e definida, acredita-se que exista um conjunto de fatores, incluindo ambientais, genéticos, químicos ou alguma patologia adquirida no pré-natal, durante os períodos perinatal e pós-natal, com implicações para o neurodesenvolvimento do feto, os sintomas do autismo podem aparecer nos primeiros três anos de vida.

Os transtornos do espectro autista suas causas, bem como sua fisiopatologia, ainda não são totalmente compreendidas. Estudos recentes têm tentado provar cada vez mais que a suplementação com altas doses de ácido fólico é um dos fatores que contribuem para o desenvolvimento do TEA. Achados clínicos recentes, embora poucos e inconclusivos, levantam questões para pesquisas sobre doses adequadas ou uso mais direcionado de ácido fólico. Essas direções de pesquisa seriam interessantes como propostas de pesquisa para trabalhos futuros.

## 6. REFERÊNCIAS

AREIA, *et al.* Anemia na Gravidez e no Puerpério. **Normas de orientação clínica SPOMMF**. vol.13 n. 2 Coimbra. 2019.

BRANUM *et al.* Dietary Supplement Use and Folate Status during Pregnancy in the United States, **The Journal of Nutrition**, Vol 143, p 486–492. 2013.

BECKER, *et al.* Can the pregnant woman's food intake be influenced by her clinical condition during pregnancy. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, vol. 20, nº2. P.515–524. 2020. Acesso em 12 de outubro de 2022. Disponível em <https://doi.org/10.1590/1806-93042020000200011>.

CHEN, C. *et al.* Base estrutural para o reconhecimento molecular do ácido fólico por receptores de folato. **NATURE**. v. 500, p. 486-489, 2013.

CHENG, J, *et al.* Improving autism perinatal risk factors: A systematic review. **Medical Hypotheses**, vol.127, p26-33. (2019).

CHEUNG, *et al.* Investigation of folic acid stability in fortified instant noodles by use of capillary electrophoresis and reversed-phase high performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography A**. V.1213, p. 93-99, 2008.

COSTA, N S. A importância do ácido fólico na gestação. **Research, Society and Development**, v. 10. n. 15. 2021.

CRUZ, *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. 2021.



ESPOLADO, *et al.* Identificação dos fatores associados ao uso da suplementação do ácido fólico na gestação. **Revista de Enfermagem do Centro Oeste Mineiro**. São José do Rio Preto, p.1552-1562. 2015.

FERREIRA, *et al.* Carência de vitamina b9 e b12 na gravidez: anemia megaloblástica. **UNIFACIG**. 2020.

GIL, Antônio Carlos. **Como elaborar projetos de pesquisa**. São Paulo: Atlas, 2002.

GUO, *et al.* Association of maternal prenatal folic acid intake with subsequent risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, vol. 94. 2019.

HONORATO, L. Excesso de ácido fólico na gravidez pode aumentar risco de autismo. **O Estado de São Paulo**, São Paulo. 2017.

JERONIMO *et al.* Perfil epidemiológico e consumo alimentar de gestantes no último trimestre de gravidez. **Rev. Uniabeu**. Vol. 11 n. 27. p. 301- 310. 2018;

KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. **Farmacologia básica e clínica**. Grupo A, 2017. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555974/>. Acesso em: 10 set. 2022.

LEVINE, S. Z., *et al.* Association of Maternal Use of Folic Acid and Multivitamin Supplements in the Periods Before and During Pregnancy with the Risk of Autism Spectrum Disorder in Off spring. **JAMA Psychiatry**, vol.75, n2, p 176. 2018.

LI *et al.* Preconception and Prenatal Nutrition and Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, vol.11. n 7 p 1.628. 2019.

LIMA, Renata Monteiro *et al.* Prevalence and factors associated with the consumption of folic acid and iron in pregnant women in the BRISA cohort. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil [online]**. v. 20, n.3 p. 799-807.2020 Disponível em <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/W3H7jSTSbdJTmXJC69QLvdJ/?lang=en#>. Acesso em 10 de setembro de 2022.

LINHARES *et al.* Suplementação com ácido fólico entre gestantes no extremo Sul do Brasil: prevalência e fatores associados. **Ciência & Saúde Coletiva [online]**. v.22, n. 2, p. 535-542. 2017.

LINHARES, CESAR. Suplementação com ácido fólico entre gestantes no extremo Sul do Brasil: Prevalência e fatores associados. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n 2, p. 535–542. 2017. Acesso em 12 de outubro de 2022. Disponível em <https://doi.org/10.1590/1413-81232017222.06302016>.

MAIA *et al.* Transtorno do espectro autista e a suplementação por ácido fólico antes e durante a gestação. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria [online]**. v. 68, n. 4. p. 231-243. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000251>. Acesso em 10 setembro de 2022.

MARQUI, *et al.* Principais Fatores da Baixa Adesão ao Uso do Ácido Fólico. **UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde**. v.16. n.2. p.141-148. 2014.

MILLACURA, *et al.* Effects of folic acid fortification on oro facial clefts prevalence: A meta-analysis. **Public Health Nutrition**, v. 20, n. 12, p. 2260-2268, 2017.

MOURA, Allan Vinicius. Uso de Ácido Fólico na Gestação. **Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa**. v. 38, n. 74, p. 35-49, fev. 2022.

MOUSSA, *et al.* Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks. **Future Science**, v. 2, n. 2, p. 116. 2016.

NASCIMENTO, KS do. Neurotransmissores serotoninérgicos em relação às doenças mentais e seus fatores nutricionais: uma revisão sistemática. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**. Vol.11, n.2. 2022.

NETO *et al.* Diferenças nas concentrações de cortisol em adolescentes com transtornos alimentares: uma análise sistemática. **Jornal Pediatria**. Vol.95 n1. P. 18-26. 2019.

NUNES *et al.* Ácido fólico: importância na gestação. **6º Congresso de Enfermagem das FIP**. 2017.

OMS - Organização Mundial da Saúde. Diretriz: **suplementação diária de ferro e ácido fólico em gestantes**. Genebra. 2013.

ORNOY *et al.* Pré-natal factors associated with autism spectrum disorder (ASD). **Reproductive Toxicology**, vol.56, p.155–169. 2015.

RAGHAVAN, R *et al.* Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B 12 Levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. **Pediatric and Perinatal Epidemiology**, vol.32 n1. P.100–111. 2018.

SAMPAIO *et al.* Associação da suplementação de ácido fólico materno com o transtorno do espectro do autismo: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia**, Lagoa Seca, Juazeiro do Norte, CE, Brasil, ano 2021, v. 43, ed. 10, p. 775-781. 2021.

SATO *et al.* Anemia e nível de hemoglobina em gestantes de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil, antes e após a fortificação compulsória de farinhas com ferro e ácido fólico, 2003-2006. **Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]**. v. 24, n. 3. p. 453-464 2015.

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

SILVA, *et al.* Ácido fólico gestacional como prevenção do transtorno do espectro autista. **GEPNEWS**, v.5, n.1, p.107-112. Maceió, 2021.

SILVA, *et al.* Fatores Associados à Suplementação de Ácido Fólico em Gestantes Atendidas em uma Maternidade Filantrópica. **Revista Cereus** vol.13. nº 1, 2021. Disponível em <https://doi.org/10.18605/2175-7275/cereus.v13n1p115-126>.

SILVA, João Batista de Menezes. A correlação do excesso de ácido fólico na gestação e o transtorno do Espectro Autista (TEA). **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. Ano 05, Ed. 12, v. 09, pp. 152-166. 2020.

SIMONI, Renata Zaccaria et al. Malformações do sistema nervoso central e a presença da mutação C677T-MTHFR no sangue fetal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**; v. 35, n. 10, p. 436-441, 2013.

TAVARES, *et al.* Know ledge of supplemental folic acid during pregnancy. **Investigación y Educación Em Enfermería**, vol.33, n3, p.456–464. 2015. Acesso em 12 de outubro de 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.17533/udea.iee.v33n3a09>.

TAN, *et al.* Maternal folic acid and micronutrient supplementation is associated with vitamin levels and symptoms in children with autism spectrum disorders. **Reproductive Toxicology**, vol.91, p109-115. 2020.

TELES. Gestação, e a suplementação com ácido fólico. **Sena Aires**. 2013. Acesso em 12 de outubro de 2022. Disponível em <https://www.senaaires.com.br/wpcontent/uploads/2017/05/GESTA%C3%87%C>

3%83O-E-A-SUPLEMENTA%C3%87%C3%83O-COM-%C3%81CIDO-F%C3%93LICO.pdf

TEODORO, *et al.* Efeitos da deficiência ou falta de suplementação de ácido fólico durante o período gestacional. **Anais do fórum de iniciação científica do UNIFUNEC**. 2018.

VALERA-GRAN D, *et al.*, Suplementos de ácido fólico durante a gravidez e psicomotor infantil desenvolvimento após o primeiro ano de vida. **JAMA Pediatra**; v. 168, n. 11, 2014.

VÁZQUEZ, *et al.*, Review and meta-analysis found that prenatal folic acid was associated with a 58% reduction in autism but had no effect on mental and motor development. *Acta Paediatrica*. 2018. Acesso em 08 de outubro de 2019).

WANG, *et al.* The association between maternal use of folic acid supplements during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in children: a meta-analysis. **Molecular Autism**, vol.8 n.1. p. 51.2017.

WIENS, DESOTO. Is High Folic Acid Intake a Risk Factor for Autism? **A Review Brain Sciences**, vol.7 n.12. p.149. 2017

ZAGO, *et al.* Carências de folatos ou vitamina B12. Anemias megaloblásticas. **Tratado de hematologia**, cap. 18, 2013.