

OMNIA

ÁCIDO FÓLICO NA GESTAÇÃO – TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA E ASMA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Centro Universitário de Adamantina

Revista Científica OMNIA Saúde

e-ISSN 1806-6763

<http://doi.org/10.29327/2272174.6.1-27>

Helena Blaya Fernandes Astolfo^{1*},

Bruno Francisco Alves¹, E

loisa De Oliveira Sanches¹,

Daniele Cristina Vitorelli Venancio¹

¹Departamento de Medicina, Centro Universitário de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil

Autor correspondente:

84719@fai.com.br

Recebido em: 28/05/2023

Aceito em: 14/08/2023

Resumo: O folato é uma vitamina essencial durante a gravidez para evitar problemas no desenvolvimento fetal. A suplementação de ácido fólico é recomendada pela Organização Mundial da Saúde para prevenir defeitos do tubo neural. No entanto, o uso excessivo deve ser evitado, pois os efeitos a longo prazo são desconhecidos. Estudos estão sendo realizados sobre possíveis interações entre o ácido fólico materno e condições como asma infantil e transtorno do espectro autista. Diante deste contexto, o objetivo deste estudo foi levantar dados sobre a utilização de suplementação com ácido fólico durante a gestação e a possível relação com o transtorno do espectro autista e asma infantil. O estudo foi elaborado a partir de uma revisão integrativa da literatura, que selecionou publicações originais publicadas nos idiomas inglês ou português no período de 2012 a 2022. Os resultados demonstraram que para a asma infantil há uma relação entre a dosagem de ácido fólico utilizado pela mãe e o desenvolvimento de asma nas crianças. Um dos estudos descreveu que as crianças nascidas de mulheres com maior consumo de ácido fólico durante a gestação tiveram um risco de asma cerca de 20% maior. Em relação ao transtorno do espectro autista os estudos abordados não demonstraram relação dose-resposta. Foi possível concluir que o aumento no número casos de asma na infância podem estar associado à dosagem elevada de ácido fólico suplementado durante a gestação. Em relação ao autismo, são necessários mais estudos para se chegar a uma conclusão.

Palavras-chave: Gravidez; Ácido fólico; Dose; Autismo; Asma.

INTRODUÇÃO

O folato, ou vitamina B9, é considerado um dos 13 nutrientes essenciais. O corpo humano precisa de folato para a síntese, reparo e metilação do DNA (MAHMOOD, 2014). Exerce um papel importante na divisão celular e é especialmente necessário durante a infância e a gravidez, pois também atua como cofator em muitas reações biológicas vitais (GREENBERG et al. 2011).

O ácido fólico é a forma sintética da vitamina B9. É comumente adicionado a alimentos fortificados e encontrado sob a forma de suplementos vitamínicos (STANGER et al. 2009). O ácido fólico não é metabolicamente ativo e deve ser convertido em metilfolato para participar do metabolismo celular. Essa conversão é realizada por uma enzima chamada metilenoetetrahidrofolato redutase (MTHFR) (PIETRZIK et al. 2010; STANGER et al. 2009).

A deficiência de ácido fólico durante a gestação é um problema de saúde pública, uma vez que essa vitamina é essencial para o desenvolvimento fetal. O ácido fólico é importante para o desenvolvimento do tubo neural, estrutura precursora do sistema nervoso central (MAIA et al. 2020). No mundo todo, diversos

países praticam a fortificação obrigatória de produtos de grãos e cereais como uma política de saúde pública (SILVA et al. 2017). A suplementação com ácido fólico no período periconcepcional e na gravidez é preconizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), pois previne diversos defeitos do tubo neural como anencefalia, espinha bífida, defeitos orofaciais, dentre outros (MAIA et al. 2020; SILVA et al. 2017).

A OMS preconiza a suplementação com ácido fólico, no período periconcepcional e na gravidez, com 0,4mg/dia; esta dose pode ser aumentada até 5mg/dia para mulheres com alto risco de defeitos congênitos (BRASIL, 2021). Entretanto, a OMS sugere que a proteção contra defeitos no tubo neural só ocorre quando a suplementação com ácido fólico é realizada até a quarta semana gestacional.

Embora a suplementação de ácido fólico em níveis suprafisiológicos tenha demonstrado outros benefícios para mulheres grávidas e fetos, como a prevenção de anemia, parto prematuro e diminuição de riscos cardiovasculares, o risco potencial da suplementação de folato em altas doses também devem ser considerado, pois as evidências sobre esses outros resultados ainda não são consistentes

(MARTÍ-CARVAJAL et al. 2017; SILVA et al. 2017).

Tanto a restrição de folato quanto a suplementação excessiva levam a marcas epigenéticas, levantando uma possível preocupação sobre seu papel na indução de alterações imprevistas que afetem a mãe e seus filhos, a curto ou longo prazo. Vários estudos tem relatado os resultados da suplementação materna com ácido fólico na saúde dos filhos, abordando interações como asma infantil, câncer, resistência à insulina, autismo e problemas de comportamento/desatenção (CASTRO et al. 2014; FRANKENBURG, 2009; ROZA et al. 2010).

Nesse sentido, alguns estudos têm buscado compreender o aumento de casos de crianças que apresentam asma e transtorno do espectro autista. Esses estudos buscam verificar se há relação com o desenvolvimento dessas patologias com a dosagem de ácido fólico materno durante a gestação.

A condição chamada de transtorno do espectro autista geralmente ocorre na infância persiste durante adolescência e na vida adulta (GUEDES, 2015). A Organização das Nações Unidas diz que a condição é multifatorial, como incluindo questões ambientais e genéticas, por exemplo (SAÚDE, 2022). É conhecida como a doença que apresenta alterações das funções do neurodesenvolvimento do indivíduo interferindo na capacidade de comunicação linguagem, interação social, e comportamento, mesmo assim seu diagnóstico precoce permite o desenvolvimento dos estímulos para independência e qualidade de vida do indivíduo.

A asma é um problema de saúde pública devido à sua alta prevalência, interferência nas atividades da vida diária e custo dos cuidados médicos associados (SAÚDE, 2021). A asma infantil é um distúrbio inflamatório crônico complexo e heterogêneo, caracterizado por sintomas intermitentes e recorrentes, como inflamação e obstrução das vias aéreas, chiado, aperto no peito e falta de ar (VAN WONDEREN et al. 2010). Cerca de 14% das crianças em todo o mundo têm diagnóstico de asma, tornando-a a doença respiratória crônica mais comum da infância e a incidência de asma está aumentando (MARTIN et al. 2022; YANG et al. 2022).

Diante deste contexto, o objetivo deste estudo foi levantar dados sobre a utilização de suplementação com ácido fólico durante a gestação e a possível relação com o transtorno do espectro autista e asma infantil.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura, estruturada por meio da produção científica sobre a dosagem de ácido fólico e a relação com o transtorno do espectro autista e a asma.

Foram utilizados como critérios de elegibilidade artigos originais publicados nos idiomas inglês ou português no período de 2012 a 2022. Os critérios de exclusão foram publicações fora do tema central e publicações duplicadas.

A busca foi realizada no mês de março de 2023 nas bases de dados MEDLINE (PubMed) e LILACS (BVS-Biblioteca Virtual de Saúde) usando os descritores “pregnancy”, “acid folic”, “dose”, “autism”, unidos pelo operador booleano AND. Concomitantemente, foi realizada uma segunda busca usando os descritores “pregnancy”, “acid folic”, “dose”, “asthma”, unidos pelo operador booleano AND.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A triagem sobre a dosagem de ácido fólico suplementado durante a gestação e a relação com transtorno do espectro autista em nascidos vivos resultou em 123 publicações. Após a leitura dos títulos e dos resumos foram selecionados 24 artigos para leitura na íntegra. Ao aplicar os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 3 artigos por estarem de acordo com os critérios adotados.

A triagem sobre a dosagem de ácido fólico suplementado durante a gestação e a relação com asma em nascidos vivos resultou em 11 publicações. Após a leitura dos títulos e dos resumos foram selecionados 8 artigos para leitura na íntegra. Destes, 7 artigos foram incluídos na revisão por estarem de acordo com os critérios de inclusão e exclusão adotados. A Figura 1 ilustra o processo de seleção dos trabalhos.

Nas últimas décadas vem sendo evidenciado um aumento considerável do número dos casos de transtorno do espectro autista (DEFILIPPIS; WAGNER, 2016; LYALL et al. 2017). Diversas pesquisas têm buscado elucidar as causas de TEA ou relacionar fatores que possam corroborar para este aumento. Moser et al. (2019), descrevem a relação entre a primogenitura e altas doses de ácido fólico na gestação com um aumento de 2,5 no risco para o desenvolvimento de transtorno do espectro autista em nascidos vivos. Essa hipótese trouxe grande preocupação, principalmente, para muitas mulheres que usam altas doses de ácido fólico para prevenir defeitos do tubo neural (KOREN; MOSER, 2019).

Mulheres com epilepsia em uso de medicação anticonvulsivante são fortemente recomendadas para uso de suplementos de ácido fólico em altas doses durante a gravidez. Husebye et al. (2022) analisou a associação entre as concentrações de ácido fólico não metabolizado no sangue de mulheres grávidas com epilepsia usando medicação anticonvulsivante e o risco de traços autistas em nascidos vivos e ao comparar dois grupos, seus resultados demonstram não haver diferenças significativas no grupo de crianças nascidas de mulheres que utilizaram altas doses de ácido fólico com o grupo de mulheres que utilizaram a dose recomendada.

Numerosos estudos demonstram que a utilização de ácido fólico na dosagem recomendada pelo Food and Drug Administration - FDA (400 mcg/dia) tem efeito protetor contra transtorno do espectro autista (GRAAFF et al. 2015; KOREN; MOSER, 2019; VIRK et al.

2015).

Acreditamos que mais estudos precisam ser realizados para elucidar se há uma associação entre a dosagem de ácido fólico utilizado pela gestante e o desenvolvimento de transtorno do espectro autista em seus filhos. Em contrapartida, a maioria dos nossos resultados demonstraram uma relação positiva entre a dosagem de ácido fólico materno e a asma infantil.

Yang e colaboradores (2022), relacionaram a ocorrência de asma em crianças nascidas de mães que suplementaram ácido fólico durante os três trimestres da gravidez e observaram uma relação dose-resposta. A utilização de uma dosagem de ácido fólico inferior a 581 µg/dia não teve associação com o risco de asma infantil, enquanto a ingestão de 581 µg/dia ou mais aumentou significativamente o risco de asma na criança.

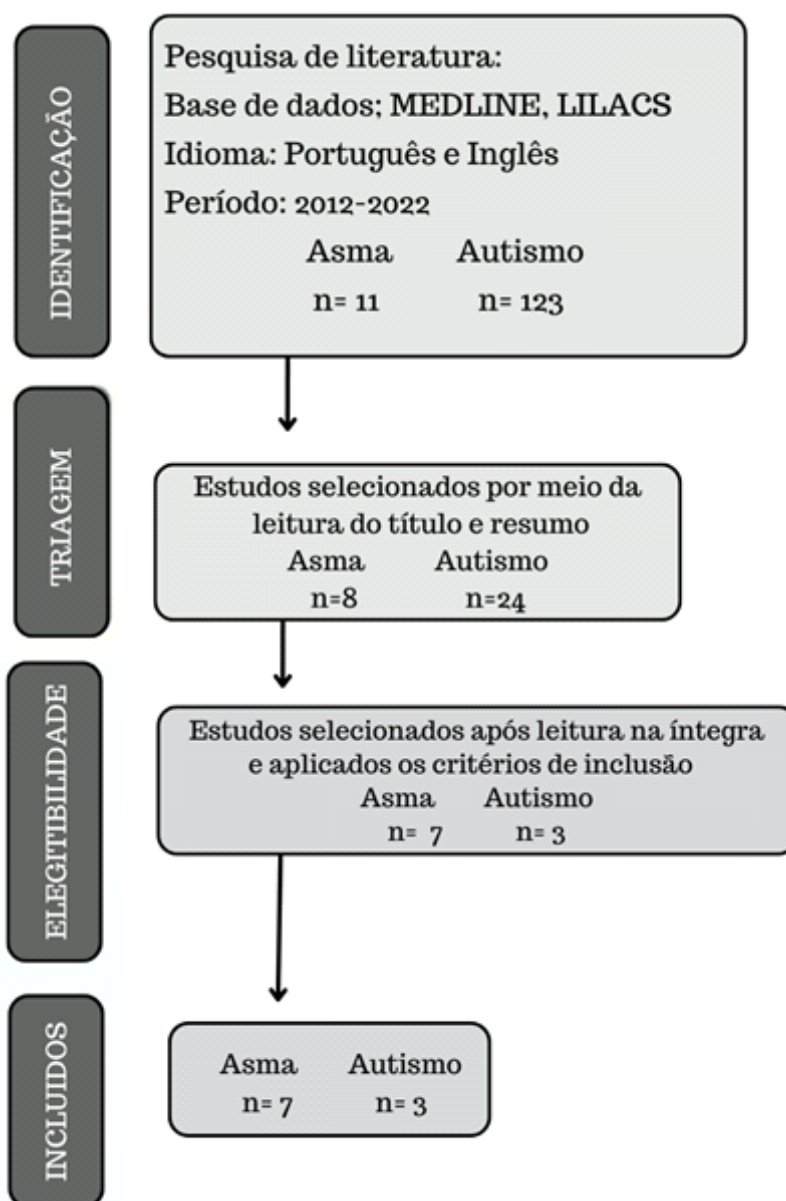


Figura 1. Fluxograma das etapas de seleção de trabalhos.

Diante deste contexto Parr et al. (2016), em seu estudo, usaram a ingestão média de alimentos enriquecidos com ácido fólico somados à ingestão do nutriente como suplementação para calcular o risco de asma nas crianças. As mães foram classificadas em subgrupos de acordo com a ingestão média de ácido fólico. No grupo de mães que apresentaram uma ingestão mais baixa o consumo médio de ácido fólico por suplementação foi de 400 µg/dia e de 257 µg/dia a partir de alimentos. Já o outro grupo apresentou um consumo médio de ácido fólico por suplementação de 500 µg/dia e 308 µg/dia a partir de alimentos. Esse estudo observou que há associação entre a ingestão total de ácido fólico durante a gravidez e a presença de asma em seus filhos aos sete anos de idade. Ainda descreve que as crianças nascidas de mulheres com maior consumo quando comparadas com as mulheres que consumiram menor quantidade de ácido fólico durante a gravidez tiveram um risco relativo de asma cerca de 20% maior.

Outro estudo com resultado positivo de associação entre dose de ácido fólico materna e presença de asma nas crianças foi de Li et al. (2019). Os autores verificaram que a cada 100 mg/dia na ingestão de ácido fólico aumenta o risco de asma infantil em 0,02%.

Woude et al. (2014), analisaram mais de 39 mil gestações e relacionaram o uso de ácido fólico materno com a dispensação de medicação para tratamento de asma na prole. Mulheres que receberam altas doses de ácido fólico apresentaram uma maior taxa de compra de remédio para asma e corticosteroides inalatórios para seus filhos. O risco de dispensação recorrente de corticosteroides inalatórios aumentou em 26% para os filhos destas mulheres. Portanto, este estudo também relatou uma relação entre dose de ácido fólico materna e asma nas crianças.

Os resultados de Yang e colaboradores (2015), sugerem uma dupla associação entre a suplementação materna de ácido fólico e asma infantil. Seus achados demonstram que a suplementação materna com ácido fólico em uma dosagem de 400 µg/d durante 6 meses aumentou 3,16 vezes o risco de asma infantil. Em contrapartida, a suplementação de ácido fólico em baixas doses (400 µg/dia por menos de três meses) o risco de asma infantil foi significativamente reduzido, ou seja, aparentemente apresenta um fator protetivo.

A relação entre a suplementação de ácido fólico durante a gravidez e a asma infantil ainda está sendo

explorada. A evidência atual sugere que a metilação do DNA desempenha um papel fundamental neste processo (CRIDER et al. 2012). Isto pode ser explicado devido ao fato deste folato funcionar como doador de metil em reações bioquímicas, e esta vitamina em excesso pode favorecer o risco do indivíduo contrair doenças alérgicas por meio desta metilação do DNA (CHEN et al. 2020). Além disso efeitos depressores em altas doses de folato na circulação sanguínea também têm demonstrado efeitos na citotoxicidade das células natural Killer, podendo favorecer o desenvolvimento da asma (RAMÔA et al. 2018).

Por outro lado, outras pesquisas do nosso estudo não verificaram relação entre a suplementação de ácido fólico durante a gestação e ocorrência de asma infantil.

Uma revisão sistemática que avaliou a exposição materna ao folato na gravidez e asma e alergias

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AARON, S. D. et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, v. 198, n. 8, p. 1012–1020, 2018.

ARAÚJO, F. B. E. I. D. S. D. S. P. D. et al. Segurança do uso de ácido fólico em dosagem elevada durante a gestação: Qual é a segurança da suplementação de ácido fólico em dosagem elevada durante a gestação? In: **BV SALUD, Portal Regional da BVS**. [s.l.: s.n.]. p. 1–24.

BRASIL. **Portaria nº 1.977, de 12 de setembro de 2014**. Atualiza as diretrizes nacionais do Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF) da Política Nacional de Alimentação e Nutrição (PNAN). Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Ministério da Saúde, Brasília, DF, 12 set. 2014.

BRASIL. **RESOLUÇÃO-RDC Nº 344, DE 13 DE DEZEMBRO DE 2002**. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, DF, 13 dez. 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Asma o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/asma>

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Temático - Dia Mundial da Conscientização Sobre o Autismo. 2022**. https://bvsm.sau.gov.br/bvs/boletim_tematico/dia_mundial_conscientizacao_autismo_abril_2022.

BROWN, S. B.; REEVES, K. W.; BERTONE-JOHNSON, E. R. **Maternal folate exposure in pregnancy and childhood asthma and allergy: a systematic review**. *Nutrition reviews*, v. 72, n. 1, p. 55–64, 2014.

- CARVALHO-PINTO, R. M. DE et al. 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. **Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**, v. 47, n. 6, p. e20210273, 2021.
- CASTRO, K. et al. Folic acid and autism: What do we know? **Nutritional neuroscience**, v. 19, n. 7, p. 310–317, 2016.
- CHEN, Zekun et al. Effect of folic acid intake on infant and child allergic diseases: systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Pediatrics**, v. 8, p. 615406, 2021.
- CRIDER, K. S. et al. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. **Advances in nutrition (Bethesda, Md.)**, v. 3, n. 1, p. 21–38, 2012.
- DEFILIPPIS, M.; WAGNER, K. D. Treatment of autism spectrum disorder in children and adolescents. **Psychopharmacology bulletin**, v. 46, n. 2, p. 18–41, 2016.
- FRANKENBURG, F. R. Folate supplementation: is it safe and effective? **The journal of clinical psychiatry**, v. 70, n. 5, p. 767; author reply 767-9, 2009.
- GILBODY, S.; LIGHTFOOT, T.; SHELDON, T. Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity. **Journal of epidemiology and community health**, v. 61, n. 7, p. 631–637, 2007.
- GRAAFF, J. Folate concentrations during pregnancy and autistic traits in the offspring. The Generation R Study. **The European Journal of Public Health**, p. 431–433, 2015.
- GREENBERG, J. A. et al. Folic Acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. **Reviews in obstetrics and gynecology**, v. 4, n. 2, p. 52–59, Summer 2011.
- GUEDES, N. P. DA S.; TADA, I. N. C. A Produção Científica Brasileira sobre Autismo na Psicologia e na Educação. **Psicologia Teoria e Pesquisa**, v. 31, n. 3, p. 303–309, 2015.
- HUSEBYE, E. S. N. et al. Plasma unmetabolized folic acid in pregnancy and risk of autistic traits and language impairment in antiseizure medication-exposed children of women with epilepsy. **The American journal of clinical nutrition**, v. 115, n. 5, p. 1432–1440, 2022.
- KOREN, G.; MOSER, S. S. Does high-dose gestational folic acid increase the risk for autism? The birth order hypothesis. **Medical hypotheses**, v. 132, n. 109350, p. 109350, 2019.
- LI, Weijian et al. Association of maternal folate intake during pregnancy with infant asthma risk. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1–8, 2019.
- LYALL, K.; SCHMIDT, R. J. Hertz?Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. **Int J Epidemiol**, v. 43, p. 443–464, 2014.
- MAHMOOD, L. The metabolic processes of folic acid and Vitamin B12 deficiency. **Journal of health research and reviews**, v. 1, n. 1, p. 5, 2014.
- MARTÍ-CARVAJAL, A. J. et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. **The Cochrane library**, v. 2021, n. 9, 2017.
- MARTIN, J.; TOWNSHEND, J.; BRODLIE, M. Diagnosis and management of asthma in children. **BMJ paediatrics open**, v. 6, n. 1, p. e001277, 2022.
- MARTINUSSEN, M. P. et al. Folic acid supplementation in early pregnancy and asthma in children aged 6 years. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 206, n. 1, p. 72.e1–7, 2012.
- MIYASHITA, C. et al. Prevalence of childhood wheeze and modified DNA methylation at 7 years of age according to maternal folate levels during pregnancy in the Hokkaido Study. **Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology**, v. 32, n. 3, p. 514–523, 2021.
- MORRIS, M. S. et al. Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors. **The American journal of clinical nutrition**, v. 91, n. 6, p. 1733–1744, 2010.
- OMS. Guideline: daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. **World Health Organization**, 2012.
- PARR, C. L. et al. Maternal folate intake during pregnancy and childhood asthma in a population-based cohort. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 195, n. 2, p. 221–228, 2017.
- PIETRZIK, K.; BAILEY, L.; SHANE, B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: Comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Clinical pharmacokinetics**, v. 49, n. 8, p. 535–548, 2010.
- RAMÔA, A. et al. Suplementação excessiva com ácido fólico durante a gravidez e desenvolvimento de asma na infância: uma revisão baseada na evidência. **Rpmgf**, v. 34, n. 2, p. 89–95, 2018.
- ROZA, S. J. et al. Maternal folic acid supplement use in early pregnancy and child behavioural problems: The Generation R Study. **The British journal of nutrition**, v. 103, n. 3, p. 445–452, 2010.

SCHLOTZ, W. et al. Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring: Folate status in pregnancy and offspring childhood behavioural difficulties. **Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines**, v. 51, n. 5, p. 594–602, 2010.

SILVA, C.; KEATING, E.; PINTO, E. The impact of folic acid supplementation on gestational and long term health: Critical temporal windows, benefits and risks. **Porto biomedical journal**, v. 2, n. 6, p. 315–332, 2017.

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.

MOSER, S. S. et al. High dose folic acid during pregnancy and the risk of autism; The birth order bias: A nested case-control study. **Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)**, v. 89, p. 173–177, 2019.

STANGER, O. et al. Homocysteine, folate and vitamin B12 in neuropsychiatric diseases: review and treatment recommendations. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 9, n. 9, p. 1393–1412, 2009.

SURÉN, P. et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 309, n. 6, p. 570, 2013.

VAN WONDEREN, K. E. et al. Different definitions in childhood asthma: how dependable is the dependent variable? **The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology**, v. 36, n. 1, p. 48–56, 2010.

VIRK, J. et al. Preconceptional and prenatal supplementary folic acid and multivitamin intake and autism spectrum disorders. **Autism: the international journal of research and practice**, v. 20, n. 6, p. 710–718, 2016.

WOUDE, P. A. Maternal high-dose folic acid during pregnancy and asthma medication in the offspring: MATERNAL FOLIC ACID USE AND CHILDHOOD ASTHMA. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, p. 1059–1065, 2014.

YANG, L. et al. High dose of maternal folic acid supplementation is associated to infant asthma. **Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association**, v. 75, p. 88–93, 2015.