

# OMNIA

## RELAÇÃO DA SUPLEMENTAÇÃO GESTACIONAL DO ÁCIDO FÓLICO E DA VITAMINA D COM O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Centro Universitário de Adamantina  
Revista Científica OMNIA Saúde  
e-ISSN 1806-6763  
<https://doi.org/10.29327/ros.v7i1.801>

**Bruna Narumi Branco Miura<sup>1</sup>,**  
**Carolina Anunciação Rico<sup>1</sup>,**  
**Isabella Cavichioli Baldo<sup>1</sup>,**  
**Bruno Ambrósio da Rocha<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup>Departamento de Medicina, Centro Universitário de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil

**Autor correspondente:**  
brunoambrosiorocha@fai.com.br

Recebido em: 31/07/2024  
Aceito em: 01/10/2024

Association of folic acid and vitamin d supplementation in pregnancy with autism spectrum disorder

**Resumo:** O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição em que há um déficit permanente na interação social, nos padrões de comportamentos e nos interesses do indivíduo. Diversos são os fatores relacionados com o desenvolvimento do TEA. Recentemente, o envolvimento de carências nutricionais durante a gestação pode contribuir, de forma significativa, com o aparecimento do TEA. Assim, esta revisão integrativa explora a associação entre a suplementação de ácido fólico e a deficiência de vitamina D durante a gestação e o risco de desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista (TEA) nas crianças. Foi realizada uma revisão integrativa que consistiu no levantamento e seleção de artigos científicos e livros, publicados no período de 2001 a 2024 utilizando bases de dados MedLine, PubMed, SciELO, Lilacs e Bireme. Para a realização desta revisão foram utilizados os descritores em português e inglês: "autismo", "transtorno do espectro autista", "vitamina D", "ácido fólico", "gestação" e "suplementação". Estes descritores foram unidos pelo operador booleano "e". Alguns estudos demonstram um efeito protetor do ácido fólico para o TEA, enquanto outros evidenciaram que há um risco aumentado de TEA, sendo ponderadas algumas variações em relação à dosagem, ao momento e à duração da suplementação. Já a respeito da vitamina D materna, sua suplementação está associada ao melhor desenvolvimento cognitivo e diminuição da incidência de TEA na prole. Com base nas evidências avaliadas, concluímos que é importante ressaltar a necessidade de mais estudos para comprovar essa relação.

**Palavras-chave:** Transtorno do espectro autista (TEA); Vitamina D; Ácido fólico; Gestação; Suplementação.

**Abstract:** Autism Spectrum Disorder (ASD) is a condition in which there is a permanent deficit in the individual's social interaction, behavior patterns and interests. Several factors are related to the development of ASD. Recently, the involvement of nutritional deficiencies during pregnancy may significantly contribute to the onset of ASD. This integrative review explores the association between folic acid supplementation and vitamin D deficiency during pregnancy and the risk of developing Autism Spectrum Disorder (ASD) in children. An integrative review was carried out, consisting of a survey and selection of scientific articles and books published between 2001 and 2024 using the MedLine, PubMed, SciELO, Lilacs and Bireme databases. This review used the following descriptors in Portuguese and English: "autism", "autism spectrum disorder", "vitamin D", "folic acid", "pregnancy" and "supplementation". These descriptors were linked by the Boolean operator "and". Some studies have shown a protective effect of folic acid for ASD, while others have shown that there is an increased risk of ASD, with some variations being considered in relation to dosage, timing and duration of supplementation. As for maternal vitamin D, its supplementation is associated with better cognitive development and a lower incidence of ASD

in the offspring. Based on the evidence evaluated, we conclude that it is important to emphasize the need for further studies to prove this relationship.

**Keywords:** Autism spectrum disorder (ASD); Vitamin D; Folic acid; Gestation; Supplementation.

### INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição ampla que geralmente começa na infância e pode ter influências genéticas ou não, que afetam a interação social, tendo padrões de comportamentos e de interesses, interferindo diretamente na vida do indivíduo. Estudos indicam que a prevalência é maior em homens do que em mulheres<sup>1</sup>.

Apesar de haver avanços na pesquisa da provável etiologia, as causas são multifatoriais, sendo assim, fatores ambientais que em conjunto com a predisposição genética contribuem para o aumento do número de casos. Ao longo dos anos, estudos têm tentado relacionar a suplementação gestacional de algumas vitaminas ao TEA. A vitamina D tem sido objeto de pesquisa, uma vez que cada vez mais se

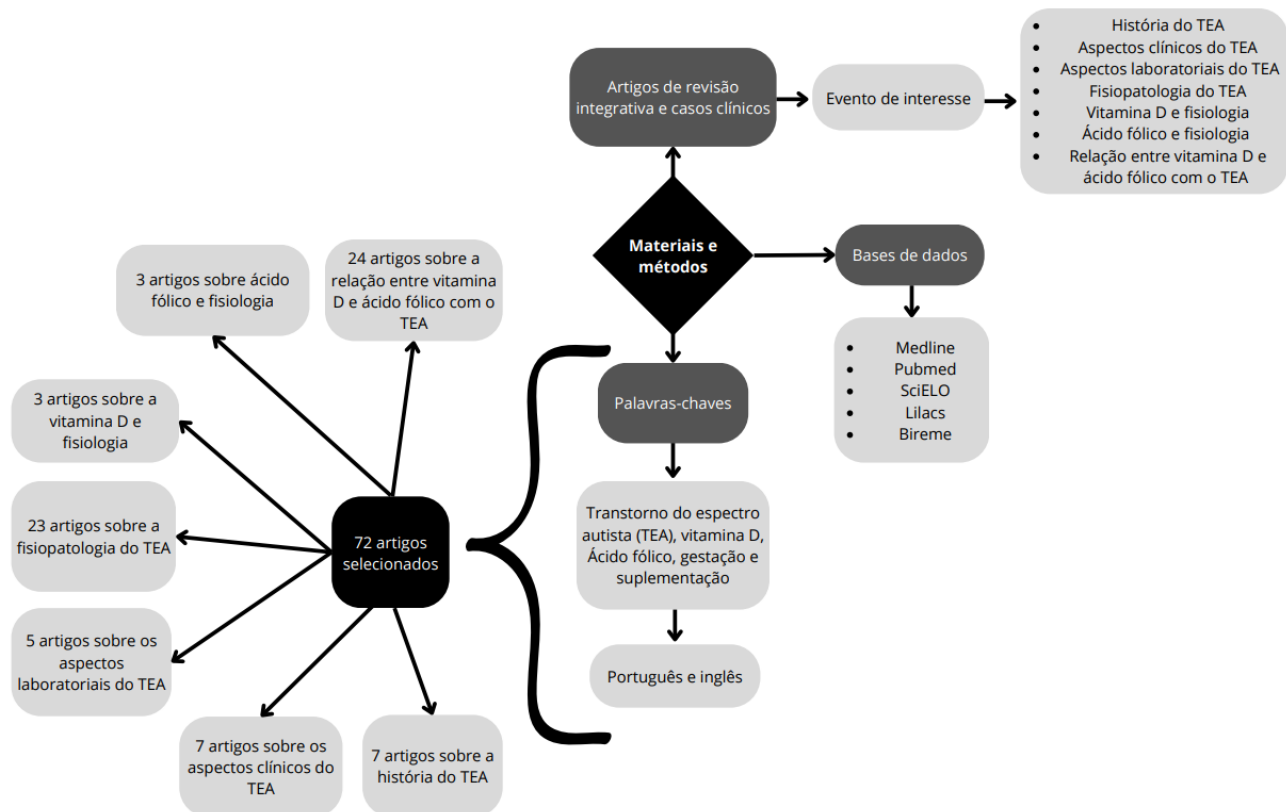
reconhece sua relevância no funcionamento adequado do organismo e na melhoria dos sintomas do TEA<sup>2</sup>.

Além da vitamina D, outra vitamina importante é o ácido fólico, encontrado em frutas e verduras, essencial para o funcionamento do organismo. Suplementar essa vitamina é importante para gestantes e é recomendado por especialistas para auxiliar no neurodesenvolvimento do feto. Estudos também sugerem que, durante a gestação, o consumo de ácido fólico maior do que o recomendado está possivelmente relacionado ao aumento do risco de TEA. Dessa forma, é necessário realizar mais pesquisas a respeito do tema<sup>3</sup>.

**MATERIAIS E MÉTODOS**

Conforme a figura 1, foi realizada uma revisão integrativa que consistiu no levantamento e seleção de artigos científicos e livros, publicados no período de 2001 a 2024, com interesse em informações sobre

a suplementação do ácido fólico e da vitamina D na gestação relacionada com o Transtorno do Espectro Autista (TEA). Foram utilizadas as seguintes bases de dados: MedLine, *Medical Publications* – PubMed, *Scientific Electronic Library Online* – SciELO, *Literature in Health Sciences* – Lilacs e Bireme. Para a realização desta revisão foram utilizados os descritores em português e inglês: “autismo”, “transtorno do espectro autista”, “vitamina D”, “ácido fólico”, “gestação” e “suplementação”. Estes descritores foram unidos pelo operador booleano “e”, sendo relevantes aqueles que apresentavam a definição, a fisiopatologia e os aspectos clínicos do TEA, além da fisiopatologia da vitamina D e do ácido fólico, bem como a relação destes com o TEA. Durante o processo, a combinação das palavras-chave foi incluída. Foram excluídos artigos que não abordam o tema de interesse específico e que não forneceram informações detalhadas sobre os desfechos relatados.



**Figura 1.** Fluxograma metodológico.

**RESULTADOS E DISCUSSÃO**

**TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)**

O termo “autismo” foi utilizado pela primeira vez em 1911 por Eugen Bleuler, um notável psiquiatra suíço, para descrever um sintoma definido como o “desligamento da realidade combinado com a

predominância relativa ou absoluta da vida interior”<sup>4</sup>, representando pacientes esquizofrênicos e sua fuga da realidade para um mundo interior<sup>5</sup>.

Levando em consideração a primeira descrição clínica, o autismo infantil foi definido em 1943 pelo psiquiatra austríaco Leo Kanner, publicado

primeiramente como “Distúrbios Autísticos do Contato Afetivo”, primeira descrição sistemática do distúrbio, descrevendo casos de 11 crianças. Segundo o autor, essas crianças vêm ao mundo inerentemente incapazes de formar os contatos habituais e biologicamente previstos com os demais. As principais características dessas crianças incluíam inabilidade da linguagem, padrões de comportamentos estereotipados e repetitivos, preservação da mesmice e falta de interesse no contato social<sup>6</sup>.

Naquela época, as crenças eugênicas faziam com que pessoas com deficiência intelectual fossem estigmatizadas. Na Alemanha Nazista, a legislação que visava a pureza racial através da esterilização de pessoas com perturbações psiquiátricas e deficiências intelectuais havia sido aprovada. Assim, psiquiatras alemães e austríacos consideravam tais crianças como indignas de viver, sendo muitas delas utilizadas como instrumento de experiências científicas antes de serem deliberadamente mortas, denominado de eutanásia involuntária. Entretanto, Kanner insistiu que há muito o que aprender com os deficientes intelectuais, sendo a psiquiatria uma ciência envolvida na bondade humana<sup>7</sup>.

No ano seguinte, em 1944, Hans Asperger utilizou o termo “Psicopatia Autista” em seu estudo, Asperger descreveu quatro crianças cuja inteligência estava dentro da faixa de normalidade, apresentando boa gramática e vocabulário, mas que eram socialmente estranhas, tinham uma comunicação não verbal deficiente e interesses limitados e circunscritos, ou seja, pacientes semelhantes aos de Kanner, exceto por uma linguagem superior e função cognitiva menos comprometida. Assim, o termo Síndrome de Asperger foi introduzido na CID-10 e no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais para descrever indivíduos com funcionamento superior, porém com déficits de comunicação social. Ao contrário dos conceitos de Kanner, os quais foram incorporados rapidamente pela comunidade científica, as ideias de Asperger tornaram-se conhecidas somente em 1981, através de trabalhos desenvolvidos por Lorna Wing juntamente às ideias de Michael Rutter, com casos que apresentavam sintomas semelhantes àqueles coletados pelo psiquiatra austríaco<sup>8</sup>.

Kanner observou que a maioria dessas crianças vivia em lares intactos, logo, não culpava os pais pela causa do autismo e não achava que essas crianças eram desprovidas psicossocialmente, assim como não concordava com a posição de ver o autismo como uma anomalia do desenvolvimento atribuída a determinantes emocionais maternos. O psiquiatra tratava com empatia as mães desesperadas e

sobrecarregadas com a criação dos filhos, ajudando-as a recuperar a autoconfiança e a confiar nos seus próprios sentimentos. Ele descreveu traços autistas tanto em pais quanto em crianças, no entanto, ele continuou convencido de que o autismo é inato. Sendo assim, Kanner se questionava o quanto a personalidade dos pais afetava a condição das crianças. Anos mais tarde, acreditavam que o transtorno seria psicobiológico, continuando a reconhecer que a configuração emocional do lar desempenhava um papel dinâmico para o desenvolvimento das crianças com autismo, visto que, se os pais tivessem dificuldade no reconhecimento das pistas sociais dos seus filhos, isso afetaria no seu desenvolvimento<sup>7</sup>.

Até meados de 1970 acreditava-se que o autismo era uma forma de esquizofrenia infantil, sendo classificado dentro da categoria das psicoses no DSM-II. Chegando em 1980, com a publicação do DSM-III, o autismo se diferenciava da esquizofrenia, inserindo-se no modelo agrupado nomeado Transtornos Globais do Desenvolvimento. Nessa época, Lorna Wing e Gould propuseram uma tríade diagnóstica que apontava condições de atrasos no desenvolvimento de habilidades sociais, principalmente na comunicação, socialização e imaginação<sup>9,10</sup>.

Tais transtornos, na classificação do DSM-IV, formavam um conjunto de distúrbios, estruturados em cinco subtipos comportamentais, nomeados como transtornos: de Asperger, autista, desintegrativo da infância, de Rett e global do desenvolvimento sem outra especificação. Por fim, em 2013, no DSM-V, uma nova classificação e novas orientações sobre o diagnóstico foram estabelecidas. Os subtipos descritos no DSM-IV, exceto o transtorno de Rett, foram reunidos numa só designação, recebendo o diagnóstico ímpar de transtorno do espectro autista<sup>7</sup>.

### Aspectos clínicos

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição ampla que geralmente começa na infância e pode ter influências genéticas ou não. Essas influências podem agir juntas ou separadamente para causar seu surgimento. É mais difícil fazer diagnósticos precoces devido à diversidade de sinais e sintomas e à falta de um padrão preciso. O autismo já foi descrito ao longo do tempo desde psicose até esquizofrenia infantil<sup>1</sup>.

O Manual de Estatísticas de Saúde Mental atualmente oferece uma definição mais estabelecida do assunto, oferecendo um diagnóstico mais estruturado para o Transtorno do Espectro Autista (TEA), que o categoriza como Transtorno do Desenvolvimento Pervasivo

(TDP). Incluído em sua classificação é possível identificar uma variedade de distúrbios, em que ocorre prejuízo na interação social, comportamental e na comunicação do indivíduo, com impactos em seu modo e qualidade de vida, assim como em suas relações sociais, podendo afetar sua posição na sociedade<sup>1</sup>.

Segundo pesquisas epidemiológicas realizadas ao longo das últimas cinco décadas, foi constatado um aumento na incidência do Transtorno do Espectro Autista em escala global<sup>11</sup>.

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição complexa do desenvolvimento neurológico que costuma surgir na infância, com os primeiros sinais aparecendo geralmente antes dos 36 meses de vida. Esses sintomas persistem na adolescência e na vida adulta e envolvem dificuldades na linguagem, comportamentos repetitivos, desafios na interação social e comunicação, além de problemas na linguagem não verbal<sup>12</sup>.

Entre os sinais clínicos, dessa forma, podemos mencionar alguns mais comuns que encontramos nesses pacientes, como o prejuízo de atenção. Geralmente os pacientes possuem dificuldade em manter contato visual, evitam compartilhar emoções e podem ter interesses restritivos, tendo a necessidade de rotinas que se tornam limitadas, levando a resistência à mudanças. Apresentam também a realização de movimentos que são estereotipados, ou seja, repetitivos, que podem ser causados em ocasiões em que o indivíduo se sente bombardeado por estímulos externos e que dessa forma, acabam encontrando ações que os ajudam a “reorganizar” seus próprios sentimentos. Podem ter respostas pouco comuns e descontextualizadas perante outros, porque também há diferenças na percepção de estímulos sensoriais, visto que podem aparentar indiferença ou falta de consciência dos sinais sociais, evitando o envolvimento com o meio. Os autistas geralmente têm ecolalia, que são repetições das palavras ou repetição de fala de personagens<sup>1,13</sup>.

Por outro lado, podem ter superdotação em áreas específicas que são realmente importantes para eles. É importante destacar que os distúrbios comportamentais e mentais são comuns. No entanto, o diagnóstico é frequentemente mais difícil porque os sinais ou sintomas podem acabar mascarando esses distúrbios. Os riscos de autolesão e suicídio aumentam na adolescência e fase adulta.<sup>14</sup>

Indivíduos autistas podem ter muita ansiedade

porque, justamente, têm uma percepção diferente dos estímulos sensoriais. Mudanças repentinas no ambiente e eventos inesperados podem levar a comportamentos mais ansiosos nesses pacientes (que tendem a manter uma rotina baseada na mesmice, como se fosse um ritual). Dentre os transtornos de ansiedade ligados ao TEA, os mais comuns são as fobias específicas e o transtorno de ansiedade generalizada. Esses pacientes também tendem a possuir alto nível de irritabilidade, podem também apresentar deficiências na autorregulação emocional e cognição social, tendo muitas vezes má interpretação da intenção social, o que pode gerar gatilhos para comportamentos mais agressivos<sup>15</sup>.

Como mencionado anteriormente, é comum entre esses indivíduos apresentarem comportamentos repetitivos, que podem ser confundidos com transtorno obsessivo compulsivo. Os comportamentos no TEA podem variar, como repetir algumas palavras ou frases, insistência em manter rotinas específicas porque gostam e realizar movimentos que são estereotipados (como balançar os braços para frente e para trás, girar ou enfileirar objetos). No TEA, essa mesmice não costuma causar dor, os movimentos são, geralmente, os preferidos. No TOC, o padrão é estabelecido devido à necessidade de aliviar o sofrimento e o paciente sente a necessidade de manter a organização e a falta de realização resulta em uma ansiedade significativa<sup>1</sup>.

Para pacientes com TEA, a intervenção precoce é fundamental e deve ser iniciada logo após a confirmação do diagnóstico ou quando há fortes indícios do problema. Depois disso, o tipo de intervenção mais adequado (psicológica, médica, educacional ou em conjunto) é escolhido de acordo com as características do paciente. A intervenção precoce auxilia tanto os pacientes com TEA quanto seus entes queridos a superar os desafios.<sup>16</sup>

### Aspectos laboratoriais

Estudos realizados supõem que existam evidências genéticas envolvidas na etiologia do autismo. Portanto, quando foi descrito inicialmente esse quadro, em 1943, Kanner fez uso do termo “inato”, que significa que é aquilo que está presente desde o nascimento do indivíduo e, devido a esse fato, as causas genéticas devem ser consideradas. Basicamente, o TEA representa o quadro neuropsiquiátrico com grande herdabilidade, tendo fatores de origem também multifatorial, como influências ambientais e também antecedentes

perinatais<sup>17</sup>.

A investigação genética de um paciente com diagnóstico suspeito ou estabelecido, é clínico. Não há um exame ou sequências de exames a serem solicitados. Sendo assim, o médico deve ser capacitado e ter familiaridade com o tema, a partir de seus fundamentos clínicos, para que se possa realizar um diagnóstico precocemente e de maneira efetiva. É possível, também, realizar pesquisas para o rastreamento. Portanto, qualquer indivíduo com alteração morfológica ou intelectual deve ser examinado<sup>1</sup>.

Ainda não há testes laboratoriais específicos nem biomarcadores disponíveis para identificar essa patologia, porém, é válido fazer testes para confirmar o diagnóstico. Geralmente, são usadas escalas elaboradas por especialistas baseadas em perguntas objetivas, baseadas na observação do paciente e em conversas com seus responsáveis. Um dos mais requisitados é o M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers), que consiste em um questionário de triagem composto por 23 perguntas diretas, direcionadas aos responsáveis, criado para o rastreamento do TEA e que deve ser realizado entre 18 e 24 meses. Esse instrumento é capaz de indicar precocemente se a criança possui ou não sinais autísticos, sempre relacionando com os dados fornecidos pela anamnese completa e exame físico completo<sup>18</sup>.

Segundo Girirajan, S., & Eichler, E. E.<sup>19</sup>, pode-se dizer que o diagnóstico do TEA é realizado a partir de uma equipe capacitada e multidisciplinar, sendo realizado acompanhamento do paciente ao longo do tempo, não incluindo testes genéticos necessariamente. No entanto, acerca do tema, têm acontecido pedidos crescentes de exames genéticos, que corroboram na busca de outras condições predisponentes e que podem complementar e acelerar o processo do diagnóstico clínico, com melhora do prognóstico ao paciente. Dentre os exames moleculares utilizados em crianças para investigação de TEA, pode-se citar:

A. Citogenética convencional (cariótipo com bandeamento G): tem como objetivo identificar e analisar anormalidades cromossômicas estruturais e numéricas através de variações no padrão de bandeamento. Para identificar condições multifatoriais e poligênicas como o TEA, ele exclui hipóteses de anomalias cromossômicas e síndrome do X-frágil. Esse teste é usado para todo menino com características do TEA, e tem como objetivo investigar a síndrome do X frágil (que é uma condição que está

ligada ao cromossomo X e que tem comportamentos semelhantes ao autismo). A síndrome do X frágil é causada por uma mutação no gene FRM1 e é a forma mais comum de deficiência intelectual herdável, sendo a principal causa monogênica para o desenvolvimento do autismo. No entanto, não é mais recomendado porque apresenta baixa especificidade e baixa sensibilidade.

B. Teste de diagnóstico clínico de primeira linha (CGH-arrays): é indicado para investigar pacientes com TEA e outros distúrbios do neurodesenvolvimento. Em relação à citogenética convencional, possui uma taxa de resolução maior e também maior sensibilidade, porque é capaz de detectar alterações menores e maior número de genes, identificar rearranjos microscópicos, microdeleções e outros. Essa técnica também pode auxiliar no estabelecimento de possíveis genes oncológicos e no diagnóstico de anomalias no pré-natal. Embora um bom método, assim como outros existem limitações e nem sempre será conclusivo para o diagnóstico certo, mas é uma alternativa para o direcionamento.

C. Sequenciamento de DNA: pode ser realizado de duas maneiras, sendo essas, por completo, chamado de Sequenciamento Completo do Genoma (SCG), ou por regiões codificantes de proteínas chamadas éxons, nomeado de Sequenciamento Completo do Exoma (SGE). Sugere-se o sequenciamento para casos inconclusivos, sendo importante a ligação com a clínica do paciente. Quanto mais completas as informações e o histórico familiar do paciente, mais direcionada será a análise. A sequenciação é uma técnica complexa, no entanto, estudos indicam que, devido à complexa causa envolvida, muitas modificações em certos genes são de grande importância para o progresso e prognóstico do transtorno, uma vez que o conhecimento específico da mutação envolvida em indivíduos autistas pode influenciar na terapia do paciente.

A avaliação clínica do paciente irá indicar quais exames serão necessários para confirmar a hipótese diagnóstica, e a conduta do profissional dependerá de cada caso analisado. O sequenciamento de DNA e o CGH-array podem ser mais esclarecedores, considerando a origem multifatorial do quadro. O progresso da biotecnologia beneficia tanto os profissionais quanto os familiares, pois auxiliam no desfecho do diagnóstico. Com o auxílio dos testes, é possível aumentar a credibilidade do diagnóstico e, por meio deles, pais e equipes multidisciplinares podem investigar os fatores que influenciaram a

condição, além de analisar a probabilidade de outro filho autista e como lidar com o preconceito, visando aprimorar o bem-estar dos envolvidos<sup>20</sup>.

### Fisiopatologia

#### Mutações nos genes SHANK

Classificadas em SHANK 1, SHANK2 e SHANK 3, essas proteínas têm a responsabilidade de decodificar os suportes proteicos que se encontram na densidade pós-sináptica das sinapses glutamatérgicas. SHANK 2 e SHANK 3 desempenham funções de promoção e aprimoramento nas espinhas dendríticas, enquanto SHANK 1 tem a função de promover o crescimento dendrítico. Essas proteínas são de extrema importância para o adequado funcionamento das atividades cerebrais, portanto, devido à origem dos transtornos do espectro autista, acredita-se que mutações nesses genes estejam ligadas ao autismo.

Os genes SHANK 2 e SHANK 3 são os mais frequentemente ligados ao autismo devido às mutações que causam alterações comportamentais, dificuldades intelectuais e características autísticas<sup>21</sup>.

Em relação ao gene SHANK 2, ele possui 25 éxons no cromossomo 11q13 e codifica uma proteína de suporte que garante a formação e a estabilidade nas sinapses excitatórias e na região pós-sináptica. Os éxons 11, 13 e 22 mostraram alterações relacionadas ao autismo. Além disso, este gene apresenta mutações raras e está presente em aproximadamente 0,17% dos pacientes com TEA<sup>22</sup>. Já em respeito ao gene SHANK 3, este possui 22 éxons e está localizado no cromossomo 22q13.3<sup>23</sup>. Ele funciona principalmente no cerebelo e no córtex cerebral, codificando uma proteína na região pós-sináptica<sup>24</sup>. A cadeia de elementos intermediários e os receptores de glutamato são conectados pela proteína SHANK3<sup>25,26</sup>.

Acredita-se que essas mutações desses genes tenham um impacto direto no crescimento e na forma das espinhas dendríticas no autismo. Isso reduz a transmissão sináptica dos neurônios maduros<sup>27,24</sup>. No éxon 2, apenas os indivíduos afetados apresentaram mutação missense quando comparados a pacientes sem alterações comportamentais<sup>25,28</sup>.

#### Síndrome do X-frágil

Uma das principais doenças genéticas relacionadas ao comportamento autista é a síndrome do X-frágil. No entanto, ainda não está claro se o comportamento autista está dentro do espectro da síndrome, se o X-frágil está dentro do espectro autista ou se ambos são

distúrbios diferentes com aumento da comorbidade<sup>29</sup>. A SXF é um distúrbio genético considerado o principal fator de retardo mental transmitido por herança e o segundo mais comum. Devido à sua associação com o cromossomo X dominante, sabe-se que a recorrência é maior nos homens, com uma taxa de 80% em comparação com 20% nas mulheres<sup>30</sup>. Essa taxa se deve ao fato de que os homens são homocigóticos para o cromossomo X, uma deficiência que as mulheres não têm, pois têm um segundo cromossomo para compensar<sup>31</sup>.

A análise cromossômica e outros testes genéticos que mostram positividade para a SFX mostram que esses testes devem ser incorporados aos exames de investigação de pacientes com diagnóstico clínico positivo de TEA<sup>32</sup>.

#### Ampla variação cromossômica associada ao TEA

De acordo com Fleischer<sup>33</sup>, a presença de anomalias cromossômicas em quase todos os cromossomos foi associada ao autismo. Gupta & State<sup>32</sup> sugerem que as manifestações do TEA são causadas pela interação de vários loci em diferentes cromossomos. É difícil prever quantas regiões genéticas, cromossomos ou loci contribuem para o desenvolvimento do autismo, embora seja amplamente aceito que a condição não é causada por um único gene. Estima-se que cerca de 15 genes estejam envolvidos, o que pode ser uma grande subestimação do total, podendo levar ao surgimento de um fenótipo ou até mesmo aumentar seu risco

No entanto, os mesmos autores destacam que as primeiras provas reproduzíveis mostram genes e regiões cromossômicas específicas do TEA. Carvalheira, Vergani e Brunoni concluíram a primeira triagem completa do genoma para regiões cromossômicas associadas ao autismo clássico. Aproximadamente 354 marcadores genéticos foram encontrados em oito regiões dos cromossomos 2, 4, 7, 10, 13, 16, 19 e 22. Gardía, Tuchman e Rotta examinaram as ligações genômicas para encontrar uma associação significativa com o autismo nos cromossomos 2, 7, 1 e 17. Estudos mostram que as regiões 2q e 7q dos cromossomos 2 e 7 apresentam mais sinais relacionados ao autismo. Além disso, é importante destacar que esta correlação aumenta quando a pesquisa se concentra exclusivamente em autistas com problemas de linguagem<sup>34,35</sup>.

#### Gene GABRB3

Este gene pertence à família dos canais iônicos, os quais codificam a proteína GABA. Esta proteína é uma

das subunidades do canal de cloreto e serve como receptora do ácido gama-aminobutírico, o neurotransmissor inibidor principal do sistema nervoso central.

O gene GABRB3 humano está localizado no braço longo do cromossomo 15 e possui dez éxons e duas regiões promotoras, o éxon 1a e o éxon 1, ambos com a função de codificar um peptídeo sinal<sup>36</sup>.

As áreas mais suscetíveis para o diagnóstico em indivíduos com TEA foram encontradas no locus do cromossomo 15q11-q13, onde há muitas deleções e duplicações de DNA genômicas e está associada a vários distúrbios de desenvolvimento. A duplicação materna de 15q11-q13, que foi encontrada em aproximadamente 1 a 3% dos diagnósticos positivos, é um fator potencial para TEA<sup>37</sup>.

O GABA está fortemente associado às diferenças individuais e à empatia, uma marcante característica do autismo, e tem uma forte ligação genética e expressiva destes indivíduos, além de desempenhar um papel importante no desenvolvimento embrionário da memória<sup>38</sup>.

### Parto prematuro

O nascimento prematuro é um fator externo que contribui para o transtorno do espectro do autismo. O nascimento prematuro (PT) e o baixo peso ao nascer (BPN) são definidos por uma idade gestacional abaixo de 37 semanas e um peso inferior a 2.500 g, respectivamente. Ambos os tipos de nascimento podem estar associados a fatores relacionados à gravidez, como tabagismo e a qualidade da assistência pré-natal fornecida<sup>39</sup>.

As escalas M-CHAT e ABC/ICA são usadas para avaliar e monitorar sinais de TEA. A triagem foi realizada aos 18 meses de idade. Os sinais compatíveis com TEA foram encontrados em 5,2% dos rastreios positivos com o M-CHAT e em 6,7% com a triagem ABC/ICA. A intervenção foi necessária para todos os bebês prematuros avaliados em alguma fase deste estudo. Concluiu-se que os prematuros com baixo peso apresentavam sinais de transtorno do espectro do autismo com maior frequência<sup>40</sup>.

É plausível que, no estado pré-natal, a fisiopatologia que limita o crescimento fetal também prejudique o desenvolvimento do sistema nervoso. A principal preocupação é a restrição do crescimento intrauterino (RCIU) devido à insuficiência placentária, na qual o feto não consegue atingir o seu devido crescimento em razão do transporte limitado de oxigênio, bem como de nutrientes. Além de estar

associado a um desenvolvimento neurológico deficiente, há o risco de acidose intrauterina, tendo como efeito encefalopatia hipóxicóisquêmica, hemorragia intraventricular e leucomalácia periventricular. Outra questão inclui dificuldades comportamentais e acadêmicas, déficits cognitivos e paralisia cerebral<sup>41</sup>.

Assim, o baixo peso ao nascer (BW) pode indicar uma maior prematuridade, que é um fator conhecido de risco para o autismo. Foi constatada uma conexão dicotômica entre idade gestacional elevada, baixo peso ao nascer e autismo em prematuros e lactentes a termo. O aumento do risco de autismo em gestantes com idade gestacional elevada pode indicar a exposição direta a alterações metabólicas maternas, tais como diabetes e obesidade, alterações inflamatórias relacionadas a alterações metabólicas maternas, complicações do parto, trauma de nascimento ou distúrbios metabólicos pós-natais<sup>41</sup>.

### Idade parental

Ao longo da existência do homem, suas células germinativas se dividirão inúmeras vezes, com 23 novas divisões por ano e, aos 40 anos, o número total de células germinativas chegará a 660, o que aumenta a chance de que ocorram mutações pontuais que possam ter consequências na prole.

Em estudos com uma população de judeus, verificou-se que a idade paterna está relacionada a um aumento no risco de autismo<sup>42</sup>. A idade média de parto para as mães era de 28,6 anos em 1984 e aumentou para 31,2 anos em 2003. A idade média dos pais era de 31,6 anos e 34 anos no mesmo período. Além disso, foi mencionado que a idade materna até 29 anos não afeta a probabilidade de desenvolver TEA, mas após essa idade, há um aumento linear a cada ano que aumenta com a idade. A mesma pesquisa mostrou que o risco absoluto relativo à idade do pai era menor do que o risco absoluto relativo à idade da mãe. Por exemplo, a pesquisa citada relata uma taxa de 14,06 casos por mil em mães com idade entre 35 e 39 anos. O risco estimado para os pais em idade semelhante é de 12,36 casos por mil<sup>43</sup>.

Estudos mostraram que os pais mais velhos têm maior probabilidade de desenvolver TEA na descendência. A diferença de idade entre a idade materna e paterna também foi um fator que pode aumentar esse risco. A probabilidade de ter uma criança com TEA aumentou linearmente através da idade do pai em 1.02 em mães com menos de 35 anos

com um aumento de 1 ano e 5 anos, mas para mães com mais de 35 anos, a idade do pai não teve nenhum impacto nas chances de uma criança com TEA. Quanto à idade paterna, pais com mais de quarenta anos e um aumento de um ano na idade materna (para mães com mais de trinta anos) não foram afetados pelo risco de TEA; no entanto, se a idade materna aumentar em mães com mais de trinta anos, há um aumento nos riscos de TEA em 1,04 para pais com mais de quarenta anos<sup>43</sup>.

### VITAMINA D E SUA FISIOLOGIA

A vitamina D constitui um hormônio esteroide lipossolúvel que possui um papel importante na regulação osteomíneral, em especial na homeostase do cálcio sérico. A forma biologicamente ativa da vitamina D corresponde a 1,25-dihidroxicolecalciferol (ou calcitriol), que interfere na manutenção do metabolismo ósseo. Deste modo, as funções endócrinas da vitamina D desempenham funções essenciais em relação ao controle da calcemia por meio da absorção intestinal de cálcio e fósforo, além da regulação do cálcio ósseo em relação ao paratormônio (PTH) e do aumento da absorção renal de cálcio<sup>44</sup>.

Possui duas fontes precursoras, a vitamina D2 (ergocalciferol) e a vitamina D3 (colecalfiferol). A primeira é sintetizada por fungos, principalmente por cogumelos expostos à radiação UV, já a D3 é sintetizada de duas formas. A primeira forma é a partir da ingestão de alimentos como leite e gema de ovo (alimentos de origem animal), além de peixes com alta concentração de lipídios, em especial salmão e atum, já a segunda forma refere-se à síntese cutânea em seres humanos. Através de uma glicoproteína denominada proteína ligadora da vitamina D (DBP), o ergosterol e o colecalfiferol são conduzidos no sangue para vários órgãos-alvo<sup>45</sup>.

Em relação à síntese cutânea (80%), raios UV incidem a partir do precursor 7-deidrocolesterol (pró-vitamina D). Por ação de fótons UVB que penetram na epiderme, ocorre uma fragmentação fotoquímica resultando na pré-vitamina D, seguido juntamente da ação do calor, que faz a conversão dela para vitamina D3, chamada de colecalfiferol<sup>44</sup>.

Estes precursores são transportados ao fígado pela circulação sistêmica, onde sofrem ação da 25-hidroxilase, transformando-se em 25-hidroxicolecalciferol (calcidiol). Posteriormente chegam aos rins, podendo tanto converter-se na forma inativa, pela 24,25-hidroxilase, ou na forma ativa, pela ação da 1-alfa-hidroxilase, esta última

resultando em 1,25 dihidroxicolecalciferol ou 1,25(OH)2D (calcitriol), forma biologicamente ativa da vitamina D<sup>44</sup>.

A 1,25 (OH)2D é essencial para a regulação da homeostase do cálcio e do fósforo, os quais devem permanecer dentro da faixa de variação a fim de garantir diversas funções metabólicas. Com isso, interage com determinados órgãos, entre eles, suprarrenais, intestinos, rins e paratireoides. As glândulas paratireoides podem perceber qualquer queda na concentração sérica de cálcio, liberando PTH com o objetivo de aumentar a calcemia<sup>45</sup>.

Nas células dos túbulos renais, o PTH atua aumentando a 1,25 (OH)2D através da 1-alfa-hidroxilase, com consequente redução de cálcio na excreção urinária, favorecendo o aumento da eliminação do fósforo. Nos ossos, a 1,25(OH)2D atua sinergicamente com o PTH, sendo responsável pela reabsorção óssea ao induzir osteoclastos a mobilizar cálcio e fósforo. Já no intestino, favorece a absorção ativa de cálcio no duodeno e passiva no jejuno<sup>46</sup>.

### ÁCIDO FÓLICO E SUA FISIOLOGIA

O ácido pteroilmonoglutâmico é uma vitamina solúvel em água a qual os mamíferos não conseguem sintetizar e pode ser encontrada em vegetais verdes como espinafre, aspargos, brócolis e couve, além de feijão, carne bovina ou suína, cenoura, fígado, laranja, leite, maçã, milho, ovos e queijo<sup>47</sup>.

Os compostos com atividade semelhante ao do ácido pteroilglutâmico, conhecidos como ácido fólico ou folato (vitamina B9), são usados na alimentação tanto como vitaminas naturais quanto sintéticas. Esses compostos podem ser encontrados em suplementos nutricionais e alimentos fortificados. Essa substância nutricional foi estudada pela primeira vez na década de 1930 e foi separada do espinafre em 1941; sua nomenclatura vem do latim folium, que significa folha<sup>48</sup>.

O folato serve como transportador intermediário de unidades de carbono (metil e formil) nas reações de síntese de ácido nucleico, DNA e RNA, bem como em uma variedade de reações metabólicas que incluem aminoácidos como glicina, serina, metionina e homocisteína. Como resultado, este micronutriente desempenha o papel de coenzima nessas reações<sup>48</sup>.

A suplementação de ácido fólico reduz significativamente o risco de distúrbios cardiovasculares, hematológicos, neurológicos e neuropsicológicos, bem como defeitos do tubo neural e cânceres, como câncer cervical, de pulmão, de cérebro, de cólon e de mama, de acordo com estudos



epidemiológicos. O folato também desempenha um papel importante no desenvolvimento fetal<sup>49</sup>.

### **RELAÇÃO ENTRE VITAMINA D E ÁCIDO FÓLICO COM O AUTISMO**

Durante a gravidez, é imprescindível a ingestão de alguns nutrientes pela mãe para a completa embriogênese. A vitamina B9, conhecida como folato ou ácido fólico (forma sintética) é um importante micronutriente do complexo B, sendo obtida por meio da alimentação a partir da ingestão de folhas verdes, de fígado e de frutas cítricas, visto que os mamíferos são incapazes de produzi-la. Também, o ácido fólico desempenha um papel fundamental para a estrutura precursora do sistema nervoso central, o tubo neural<sup>50</sup>.

As gestantes devem ser suplementadas, tanto no período de pré-concepção quanto durante toda a gestação, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, com 0,4 mg (ou 400 µg) de ácido fólico, todos os dias, uma vez ao dia. Essa suplementação irá prevenir defeitos do tubo neural, como espinha bífida e anencefalia<sup>51</sup>.

Seu consumo deve ser iniciado um mês antes da gestação e prosseguir até os três primeiros meses da gravidez, segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos. Para mulheres consideradas com baixo risco para defeitos do tubo neural, recomenda-se uma dose de 0,4 mg (400 µg) ao dia, de dois a três meses antes da concepção, mantida até seis semanas após o parto ou no decorrer da amamentação. No entanto, para mulheres com elevado risco, a ingestão deve ocorrer pelo menos três meses antes da concepção, e a dose diária sobe para 4 mg (4000 µg). Essa suplementação deve ser mantida até a 12ª semana de gestação, porém, após esse período até o parto, recomenda-se a ingestão em menor dose, de 0,4 mg (400 µg) a 1 mg (1000 µg) por dia, podendo perdurar até ao longo do período de amamentação<sup>52</sup>.

Dentre as relevâncias do ácido fólico, pode-se citar a síntese de purinas e pirimidinas, bases nitrogenadas essenciais para a estruturação de nucleotídeos, ideais para a formação do DNA e do RNA. Além disso, atua nos crescimentos do útero, da placenta e das células vermelhas. Sendo assim, é indispensável durante o período pré-natal e pós-natal, já que participa ativamente da síntese de DNA, fundamental para o desenvolvimento dos tecidos. Na lactação, as necessidades aumentam para a formação de anticorpos, essenciais contra infecções e doenças.

Logo, se o ácido fólico, por sua vez, for insuficiente, podem ocorrer alterações cromossômicas a partir das alterações de DNA<sup>53</sup>.

Estudos demonstram que a suplementação de ácido fólico em gestantes apresentaram (1) crianças com TEA com deficiências significativas em folato e vitamina b12 em comparação com o controle sem TEA<sup>54</sup>; (2) a redução do risco de TEA<sup>55</sup>; (3) o uso de ácido fólico desde quatro semanas antes da gravidez até a oitava semana de gestação pode reduzir a chance de desenvolver TEA<sup>56</sup>; (4) o uso durante o período gestacional diminui o risco de filhos com TEA<sup>57</sup>; (5) não houve redução significativa dos riscos de desenvolver TEA<sup>58</sup>; (6) no período pré-natal reduziu aproximadamente 58% do risco de TEA<sup>59</sup>; (7) questionamentos se a relação entre a suplementação em alta dosagem com polivitamínicos contendo ácido fólico associada com folatos alimentares naturais, avaliando a dieta e o estado nutricional em crianças com TEA, seria ao acaso ou não<sup>60</sup>, conforme demonstrado no quadro 1.

Em relação à vitamina D, estudos demonstram que a sua suplementação em gestantes apresentaram (1) redução nos casos de TEA, cerca de 5% em contraste com a prevalência geral de 20%<sup>61</sup>; (2) redução de prevalência do TEA pela metade<sup>62</sup>; (3) concentrações séricas mais altas de vitamina D, no útero ou no início da vida, podem reduzir o risco de autismo<sup>63</sup>; (4) o valor de 25(OH)D do espectro autista foi significativamente menor do que o do grupo controle<sup>64</sup>; (5) crianças autistas resultaram em níveis séricos mais baixos de 25-hidroxi-vitamina D do que crianças saudáveis<sup>65</sup>; (6) crianças com ou sem TEA consomem menos do que as quantidades recomendadas de certos nutrientes dos alimentos<sup>66</sup>; (7) foi observado um consumo menor de vitamina D em ambos os grupos (controle e com TEA)<sup>67</sup>; (8) há correlação entre TEA e baixos níveis séricos de 25(OH)D levando em conta altas altitudes, materiais tóxicos, variações sazonais e ingestão dietética, além dos fatores genéticos envolvidos<sup>68,69</sup>; (9) crianças com TEA desenvolvem deficiência de vitamina D desde o pré-natal<sup>70</sup>; (10) a deficiência de vitamina D relaciona-se a um neurodesenvolvimento anormal e a maior susceptibilidade a outros fatores de risco<sup>71</sup>; (11) a vitamina D em sua forma bioativa intervém em funções relacionadas ao autismo, regulando sua expressão<sup>72</sup>, conforme demonstrado no quadro 2.

**Quadro 1.** Resultados dos estudos que abordam o ácido fólico e o TEA.

Autor e ano	Título do trabalho	Metodologia	Resultados encontrados
AL-FARSI <i>et al.</i> , 2013.	Low folate and vitamin B12 nourishment is common in Omani children with newly diagnosed autism.	Estudo clínico.	As mães dos participantes do grupo de caso tenderam a ter maiores taxas de analfabetismo e suplementação de ácido fólico durante gravidez e maior consumo de farinha e pães. Além disso, as crianças de Omã com TEA apresentaram deficiências significativas em folato e vitamina b12 em comparação com o controle sem TEA.
SCHMIDT <i>et al.</i> , 2012.	Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study.	Estudo clínico.	No primeiro mês de gravidez, quando comparado mães de crianças típicas com mães de crianças com TEA, a ingestão média de ácido fólico foi maior no primeiro caso. A ingestão média diária de ácido fólico de $\geq 600$ $\mu\text{g}$ durante o primeiro mês de gravidez foi associada à redução do risco de TEA.
SURÉN <i>et al.</i> , 2013.	Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children.	Estudo clínico.	Uso de suplementos pré-natais de ácido fólico está associado a um menor risco de transtorno autista.

<p>LEVINE <i>et al.</i>, 2018.</p>	<p>Association of Maternal Use of Folic Acid and Multivitamin Supplements in the Periods Before and During Pregnancy With the Risk of Autism Spectrum Disorder in Offspring</p>	<p>Estudo clínico.</p>	<p>Mães que tomam ácido fólico e suplementos multivitamínicos reduzem o risco de seus filhos desenvolverem TEA (sobretudo se forem deficientes em vitaminas) durante o período gestacional. Porém, mães com deficiência de vitaminas não obtiveram mudanças quando essa suplementação ocorreu anteriormente à concepção.</p>
<p>STRØM <i>et al.</i>, 2018.</p>	<p>Folic acid supplementation and intake of folate in pregnancy in relation to offspring risk of autism spectrum disorder.</p>	<p>Estudo clínico.</p>	<p>Mesmo após ingestão do ácido fólico anteriormente e posteriormente à concepção, o estudo não demonstrou redução significativa dos riscos de desenvolver TEA.</p>
<p>IGLESIAS VÁZQUEZ; CANALS; ARIJA, 2019.</p>	<p>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.</p>	<p>Revisão bibliográfica.</p>	<p>A suplementação pré-natal de ácido fólico estava associada a níveis significativamente mais baixos de TEA (cerca de 58% de redução). Porém, mais estudos são necessários para chegar a uma conclusão.</p>
<p>CRUZ <i>et al.</i>, 2021.</p>	<p>O desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista está relacionado com a suplementação de altas doses de ácido fólico no período periconcepcional?</p>	<p>Revisão bibliográfica.</p>	<p>Desde que o Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA impôs a fortificação de certos alimentos, houve um aumento do status materno do folato, resultando em menor acometimento de distúrbios do tubo neural e aumento de TEA. Mais pesquisas devem ser realizadas para comprovar essa relação.</p>

**Quadro 2.** Resultados dos estudos que abordam a vitamina D e o TEA.

<b>Autor e ano</b>	<b>Título do trabalho</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Resultados encontrados</b>
MANSUR <i>et al.</i> , 2022.	Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children.	Revisão bibliográfica.	A suplementação de vitamina D durante a gestação estaria associada a uma redução nos casos de TEA (cerca de 5% em contraste com a prevalência geral de 20%).
WANG <i>et al.</i> , 2022.	Research progress on the role of vitamin D in autism spectrum disorder.	Revisão bibliográfica.	Pesquisadores inscreveram mães que já haviam concebido crianças com TEA e lhes forneceram uma suplementação diária durante a gestação e após o parto, constatando a redução de prevalência do TEA pela metade.
CANNELL; GRANT, 2013.	What is the role of vitamin D in autism?	Estudo clínico.	A exposição aos raios UVB está relacionada a baixos níveis séricos de 25(OH)D. Concentrações séricas mais altas de 25-hidroxivitamina D, seja no útero ou no início da vida, podem reduzir o risco de autismo.
MEGUID <i>et al.</i> , 2010.	Reduced serum levels of 25-hydroxy and 1,25-dihydroxy vitamin D in Egyptian children with autism.	Estudo clínico.	Avaliou-se o papel potencial de vitamina D no TEA por meio da avaliação dos níveis séricos, onde o valor de 25(OH)D do espectro autista foi significativamente menor do que o do grupo controle.

MOSTAFA; AL - AYADHI, 2012.	Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: Relation to autoimmunity.	Estudo clínico.	Níveis séricos de vitamina D e autoanticorpos anti-MAG foram medidos em 50 crianças autistas, com idades comparáveis e 30 crianças saudáveis pareadas. Crianças autistas resultaram em níveis séricos mais baixos de 25-hidroxi vitamina D do que crianças saudáveis.
HYMAN <i>et al.</i> , 2012.	Nutrient intake from food in children with autism.	Estudo clínico.	As crianças com ou sem TEA consomem menos do que as quantidades recomendadas de certos nutrientes dos alimentos.
HERNDON <i>et al.</i> , 2009.	Does nutritional intake differ between children with autism spectrum disorders and children with typical development?	Estudo clínico.	Realizou-se a comparação da ingestão de nutrientes em crianças com e sem TEA. Foi observado um consumo menor de vitamina D em ambos os grupos, enquanto outros nutrientes não mostraram mudanças estatísticas significativas.
SILVA, 2015.	Autismo e vitamina D: uma revisão da literatura.	Revisão bibliográfica.	Houve correlação entre TEA e baixos níveis séricos de 25(OH)D levando em conta altas altitudes, materiais tóxicos, variações sazonais e ingestão dietética, além dos fatores genéticos envolvidos.
FERNELL <i>et al.</i> 2010.	Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in mothers of Swedish and of Somali	Estudo clínico.	Mediram os níveis de 25(OH)D em mães somali-suecas que tiveram filhos com

FERNELL <i>et al.</i> 2010.	Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in mothers of Swedish and of Somali origin who have children with and without autism.	Estudo clínico.	Mediram os níveis de 25(OH)D em mães somali-suecas que tiveram filhos com autismo. Os resultados mostraram que essas mães apresentavam níveis mais baixos de 25(OH)D, sugerindo que crianças no espectro do autismo desenvolvem deficiência de vitamina D desde o pré-natal.
KOČOVSKÁ <i>et al.</i> , 2012.	Vitamin D and autism: clinical review.	Revisão bibliográfica.	A deficiência de vitamina D durante o processo de neurodesenvolvimento leva a um desenvolvimento anormal do cérebro e também ao aumento da susceptibilidade a outros fatores de risco como infecção materna, estresse e produtos químicos. As pesquisas sugerem que a vitamina D desempenha papéis importantes em vários processos no corpo humano.
OLIVEIRA, 2012.	Intervenção nutricional no Autismo.	Revisão bibliográfica.	A vitamina D em sua forma bioativa intervém em muitas funções fisiológicas, regula a imunidade inata e a autoimunidade, inclusive na ativação de muitos genes, sendo alguns do autismo.

## CONCLUSÃO

Foi constatado que com a ingestão de vitamina D a incidência de TEA na prole diminui e que com a suplementação de ácido fólico em mulheres grávidas também houve redução no desenvolvimento no TEA e até melhora em pacientes autistas. Poucos estudos demonstraram relação negativa com o ácido fólico. As razões para o TEA ainda não foram completamente compreendidas, por isso se faz necessário pesquisar

de modo mais aprofundado a relação entre a suplementação gestacional da vitamina D e do ácido fólico com o Transtorno do Espectro Autista. Os estudos apresentados mostram relevância significativa entre a suplementação dessas vitaminas e sua relação direta com o TEA, mas é necessário uma investigação mais direcionada para melhor compreensão dos riscos e benefícios.

## REFERÊNCIAS

- [1] American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: **American Psychiatric Publishing.**
- [2] SONG, Liyao et al. Vitamin D supplementation is beneficial for children with autism spectrum disorder: a meta-analysis. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, v. 18, n. 2, p. 203, 2020.
- [3] FORMIGA, Arthur Anderson et al. 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.
- [4] BLEULER, Eugen. Dementia Praecox ou o grupo das esquizofrenias. **Lisboa: Edição portuguesa – Climepsi editores**, 2005.
- [5] ROMANZINI, Andréia Vedana; KORTMANN, Gilca Maria Lucena. A trajetória de pais de crianças com Transtorno do Espectro Autista na busca do diagnóstico. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 4, p. e40511426451-e40511426451, 2022.
- [6] TIMO, Alberto Luiz Rodrigues; MAIA, Natália Valadares Roquette; RIBEIRO, Paulo de Carvalho. Déficit de imitação e autismo: Uma revisão. **Psicologia Usp**, v. 22, p. 833-850, 2011.
- [7] HARRIS, James. **Leo Kanner and autism: a 75-year perspective.** International review of psychiatry, v. 30, n. 1, p. 3-17, 2018.
- [8] PICCOLO, Gustavo Martins et al. **Do pensamento autístico de Eugen Bleuler ao DSM-V: a construção epistemológica do autismo e a explosão de sua manifestação.** 2024.
- [9] MAS, Natalie Andrade. **Transtorno do espectro autista-história da construção de um diagnóstico.** 2018. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- [10] LIMA, Rossano Cabral. A construção histórica do autismo (1943-1983). **Ciências Humanas e Sociais em revista**, v. 36, n. 1, p. 109-123, 2014.
- [11] BAIIO, Jon. 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, 2018.
- [12] FOMBONNE, Eric. Epidemiology of pervasive developmental disorders. **Pediatric research**, v. 65, n. 6, p. 591-598, 2009.
- [13] GAIATO, Mayra. **SOS autismo: guia completo para entender o Transtorno do Espectro Autista.** Nversos, 2018.
- [14] HEDLEY, Darren et al. Risk and protective factors underlying depression and suicidal ideation in autism spectrum disorder. **Depression and anxiety**, v. 35, n. 7, p. 648-657, 2018.
- [15] MAZEFSKY, Carla A. et al. Child behavior checklist scores for school-aged children with autism: Preliminary evidence of patterns suggesting the need for referral. **Journal of psychopathology and behavioral assessment**, v. 33, p. 31-37, 2011.
- [16] LORD, Catherine; BISHOP, Somer L. Autism Spectrum Disorders: Diagnosis, Prevalence, and Services for Children and Families. Social Policy Report. Volume 24, Number 2. **Society for Research in Child Development**, 2010.
- [17] SANDIN, Sven et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. **Molecular psychiatry**, v. 21, n. 5, p. 693-700, 2016.
- [18] ROBINS, Diana L. et al. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, v. 31, p. 131-144, 2001.
- [19] GIRIRAJAN, Santhosh; EICHLER, Evan E. Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders. *Human molecular genetics*, v. 19, n. R2, p. R176-R187, 2010.
- [20] SRIVASTAVA, Anand K.; SCHWARTZ, Charles E. Intellectual disability and autism spectrum disorders: causal genes and molecular mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 46, p. 161-174, 2014.
- [21] SATO, Daisuke et al. SHANK1 deletions in males with autism spectrum disorder. *The American Journal of Human Genetics*, v. 90, n. 5, p. 879-887, 2012.
- [22] LEBLOND, Claire S. et al. Meta-analysis of SHANK mutations in autism spectrum disorders: a gradient of severity in cognitive impairments. *PLoS genetics*, v. 10, n. 9, p. e1004580, 2014.
- [23] SARASUA, Sara M. et al. Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. *Human genetics*, v. 133, p. 847-859, 2014.
- [24] Gong, X., Jiang, Y. W., Zhang, X., An, Y., Zhang, J., Wu, Y., ... Wu, X. (2012). High proportion of 22q13 deletions and SHANK3 mutations in Chinese patients with intellectual disability. *PLoS ONE*, 7(4), e34739.
- [25] DURAND, Christelle M. et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nature genetics*, v. 39, n. 1, p. 25-27, 2007.
- [26] Jonsson, L., Annerén, G., & Falk, A. (2015). Principles for clinical translation of iPSCs into neuron replacement therapy. *Journal of Comparative Neurology*, 524(8), 1777-1782.
- [27] FRECHE, Dominik et al. Synapse geometry and receptor dynamics modulate synaptic strength. *PLoS one*, v. 6, n. 10, p. e25122, 2011.
- [28] GAUTHIER, Julie et al. De novo mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 in patients ascertained for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 107, n. 17, p. 7863-7868, 2010.
- [29] Oliveira, G., Diogo, L., Grazina, M., Garcia, P., Ataíde, A., Marques, C., Vicente, A. M. (2004). Analysis of X Chromosome Inactivation in Autism Spectrum Disorders. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 131B(1), 50-54.
- [30] Acosta, P. B., Buchthal, M. R., Singh, K. E., Walburn, J. K., Mendoza, S., Wright, H. H., Nelson, D. L. (2007). X Chromosome Inactivation in Women Affected by Fragile X Syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 15(3), 318-324.
- [31] França, C. F. A. Terapia Genética do Cromossomo X-Frágil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2011.
- [32] GUPTA, Abha R., STATE, Matthew W. Autismo: Genética. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v.28, 2006
- [33] Fleisher, S. L. (2012). Autism and Chromosomal Abnormalities. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(6), 1018-1020.
- [34] Carvalheira, G. M., Vergani, N., & Brunoni, D. (2004). First genome-wide screening for chromosomal regions involved in classic autism. *Arquivos de NeuroPsiquiatria*, 62(3B), 827-835.
- [35] GARDIA, Carlos A.; TUCHMAN, Roberto; ROTTA, Newra T. Autismo e Doenças Invasivas do Desenvolvimento. *Jornal de Pediatria*, v.80, n. 2, 2004.
- [36] Urak, L., Feingold, J., Hassin-Baer, S., Rabinowitz, D., Peleg, L., & Darvasi, A. (2006). Fine Mapping of the Autism Susceptibility Locus on Human Chromosome 15q11-q13: Evidence for Genetic Heterogeneity. *Human Genetics*, 117(6), 524-535.
- [37] CHEN, Wan-Jin et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Nature genetics*, v. 43, n. 12, p. 1252-1255, 2011.

- [38] WARRIER, Varun; BARON-COHEN, Simon; CHAKRABARTI, Bhismadev. Genetic variation in GABRB3 is associated with Asperger syndrome and multiple endophenotypes relevant to autism. *Molecular autism*, v. 4, p. 1-11, 2013.
- [39] SILVEIRA, Kelly Ambrósio; ENUMO, Sônia Regina Fiorim. Riscos biopsicossociais para o desenvolvimento de crianças prematuras e com baixo peso. *Paidéia (Ribeirão Preto)*, v. 22, p. 335-345, 2012
- [40] LEDERMAN, Vivian Renne Gerber et al. Rastreamento de sinais sugestivos de transtorno do espectro do autismo em prematuros de muito baixo peso ao nascer utilizando o M-CHAT e ABC/ICA. 2016.
- [41] MOORE, Gaea Schwaebe et al. Autism risk in small-and large-for-gestational-age infants. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 206, n. 4, p. 314.e1-314.e9, 2012.
- [42] SANTOS, João Tiago Costa dos. Fertilidade masculina e envelhecimento. 2015. Dissertação de Mestrado.
- [43] IDRING, Selma et al. Parental age and the risk of autism spectrum disorders: findings from a Swedish population-based cohort. *International journal of epidemiology*, v. 43, n. 1, p. 107-115, 2014.
- [44] RUSCALLEDA, Regina Maria Innocencio. Vitamina D-Aspectos Fisiológicos, Nutricionais, Imunológicos, Genéticos. Ações em doenças autoimunes, tumorais, infecciosas. Funções musculoesqueléticas e cognitivas. *Revista de Medicina*, v. 102, n. 3, 2023.
- [45] GALVÃO, Letícia Oba et al. Considerações atuais sobre a vitamina D. *Brasília Med*, v. 50, n. 4, p. 324-332, 2013.
- [46] CASTRO, Luiz Claudio Gonçalves de. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia*, v. 55, p. 566-575, 2011.
- [47] KRISHNASWAMY, Kamala; NAIR, K. Madhavan. Importance of folate in human nutrition. *British Journal of Nutrition*, v. 85, n. S2, p. S115-S124, 2001.
- [48] DROGUETTI, Daniela Colombo; PENTEADO, Marilene de Vuono Camargo. Ácido fólico. Vitaminas-Aspectos nutricionais, bioquímicos, clínicos e analíticos, 2003.
- [49] REZK, Bashir M. et al. Tetrahydrofolate and 5-methyltetrahydrofolate are folates with high antioxidant activity. Identification of the antioxidant pharmacophore. *FEBS letters*, v. 555, n. 3, p. 601-605, 2003.
- [50] BARCO TAVARES, Beatriz et al. Conhecimento da suplementação de ácido fólico na gestação. *Investigación y Educación en Enfermería*, v. 33, n. 3, p. 456-464, 2015.
- [51] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Programa Nacional de Suplementação de Ferro: Manual de Condutas Gerais. Brasília, 2013.
- [52] MAIA, Carina Scanoni 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.
- [53] SANTOS, Leonor Maria Pacheco; PEREIRA, Michelle Zanon. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 23, p. 17-24, 2007.
- [54] Al-Farsi YM, Waly MI, Deth RC, Al-Sharbaty MM, Al-Shafae M, Al-Farsi O, et al. Low folate and vitamin B12 nourishment is common in Omani children with newly diagnosed autism. *Nutrition*. 2013;29(3):537-41.
- [55] Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(1):80-9.
- [56] Surén P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, Hirtz D, et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA*. 2013;309(6):570-7.
- [57] Levine SZ, Kodesh A, Viktorin A, Smith L, Uher R, Reichenberg A, 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 offspring. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):176-84.
- [58] Strøm M, Granström C, Lyall K, Ascherio A, Olsen SF. Research Letter: Folic acid supplementation and intake of folate in pregnancy in relation to offspring risk of autism spectrum disorder. *Psychol Med*. 2018;48(6):1048-54.
- [59] Iglesias Vázquez L, Canals J, Arija V. 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 Paediatr*. 2019;108(4):600-10.
- [60] CRUZ, Isabela Chaves Lira 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, p. e88101623392-e88101623392, 2021.
- [61] MANSUR, José Luis et al. Vitamin D: before, during and after pregnancy: effect on neonates and children. *Nutrients*, v. 14, n. 9, p. 1900, 2022.
- [62] WANG, Jing et al. Research progress on the role of vitamin D in autism spectrum disorder. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, v. 16, p. 859151, 2022.
- [63] CANNELL, John J.; GRANT, William B. What is the role of vitamin D in autism?. *Dermato-endocrinology*, v. 5, n. 1, p. 199-204, 2013.
- [64] MEGUID, Nagwa A. et al. Reduced serum levels of 25-hydroxy and 1, 25-dihydroxy vitamin D in Egyptian children with autism. *The journal of alternative and complementary medicine*, v. 16, n. 6, p. 641-645, 2010.
- [65] MOSTAFA, Gehan A.; AL-AYADHI, Laila Y. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relation to autoimmunity. *Journal of neuroinflammation*, v. 9, p. 1-7, 2012.
- [66] HYMAN, Susan L. et al. Nutrient intake from food in children with autism. *Pediatrics*, v. 130, n. Supplement\_2, p. S145-S153, 2012.
- [67] HERNDON, Alison C. et al. Does nutritional intake differ between children with autism spectrum disorders and children with typical development?. *Journal of autism and developmental disorders*, v. 39, p. 212-222, 2009.
- [68] SILVA, Cledson Marques da. Autismo e vitamina D: uma revisão da literatura. 2015.
- [69] F HOLICK, Michael. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Current drug targets*, v. 12, n. 1, p. 4-18, 2011.
- [70] FERNELL, Elisabeth et al. Serum levels of 25 hydroxyvitamin D in mothers of Swedish and of Somali origin who have children with and without autism. *Acta Paediatr*, v. 99, n. 5, p. 743-747, 2010.
- [71] KOČOVSKÁ, Eva et al. Vitamin D and autism: clinical review. *Research in developmental disabilities*, v. 33, n. 5, p. 1541-1550, 2012.
- [72] OLIVEIRA, Ana Luísa Tavares Dias de. Intervenção nutricional no Autismo. 2012.