

Faculdades Integradas de Patos  
Curso de Medicina  
v. 3, n. 1, jan./mar 2018, p. 903-912  
ISSN: 2448-1394



## USO DE ÁCIDO FÓLICO EM GESTANTES E SUA ASSOCIAÇÃO COM O AUTISMO

*USE OF FOLIC ACID IN PREGNANT AND ITS ASSOCIATION WITH THE AUTISM*

Arthur Anderson Formiga  
Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba - Brasil  
[arthur\\_anderson@hotmail.com](mailto:arthur_anderson@hotmail.com)

Erika Bezerra de Almeida  
Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba - Brasil  
[erikabezerrade.almeida@gmail.com](mailto:erikabezerrade.almeida@gmail.com)

Lara Gabriella Rosado Vale  
Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba – Brasil  
[laragabrielarosado@hotmail.com](mailto:laragabrielarosado@hotmail.com)

Ladydayane Fernandes Deolino Souza  
Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba - Brasil  
[dayanefernandes16@hotmail.com](mailto:dayanefernandes16@hotmail.com)

Milena Nunes Alves de Sousa  
Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba – Brasil  
[minualsa@hotmail.com](mailto:minualsa@hotmail.com)

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar a relação entre o uso de ácido fólico (Vitamina B9) antes e/ou durante a gravidez com o desenvolvimento do transtorno autístico.

**Método:** Através da revisão integrativa, o estudo foi dividido em duas etapas. A primeira etapa consistiu na identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa, e a segunda etapa consistiu no estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/ amostragem ou busca na literatura. Foram pesquisados artigos científicos nas bases de dados National Center for Biotechnology Information (NCBI – PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde. Os estudos pré-selecionados foram organizados em três categorias: quando a ingestão de ácido fólico tem relação com o autismo, quando a ingestão de ácido fólico não tem relação com o autismo, e quando os resultados foram inconclusivos, além de Nome do Artigo, Autores, Objetivo e Resultados.

**Resultados:** A suplementação com o ácido fólico demonstrou melhoras com os sintomas do autismo em sociabilidade, verbal, pré-verbal, expressão afetiva e comunicação, porém a relação entre a carência de vitamina B9 e o risco do desenvolvimento do autismo necessita de mais investigações.

**Conclusão:** Conclui-se que há um grande número de divergentes resultados encontrados nas pesquisas relacionando a vitamina B9 e autismo. Portanto, é recomendável mais estudos randomizados e pré-clínicos controlados necessários para uma melhor compreensão dos riscos e benefícios relacionados com a suplementação da vitamina B9 e sua relação direta com o autismo e outras doenças.

**Palavras-chave:** Ácido fólico; gravidez; transtorno autístico.

**ABSTRACT**

**Objective:** To analyze the relationship between the use of folic acid (Vitamin B9) before and / or during pregnancy with the development of autistic disorder.

**Method:** Through the integrative review, the study was divided into two stages. The first stage consisted in identifying the theme and selecting the hypothesis or research question for the elaboration of the integrative review, and the second stage consisted in the establishment of criteria for inclusion and exclusion of studies / sampling or search in the literature. Scientific articles were searched in the National Center for Biotechnology Information (NCBI - PubMed) and Virtual Health Library databases. Pre-selected studies were organized into three categories: when folic acid intake is related to autism, when intake Of folic acid has no relation to autism, and when the results were inconclusive, in addition to Article Name, Authors, Objective and Results.

**Results:** Folic acid supplementation showed improvements with autism symptoms in sociability, verbal, pre-verbal, affective expression and communication, but the relationship between vitamin B9 deficiency and the risk of developing autism needs further investigation.

**Conclusion:** It is concluded that there are a large number of divergent results found in the research relating vitamin B9 and autism. Therefore, more randomized, controlled preclinical studies are needed to better understand the risks and benefits related to vitamin B9 supplementation and its direct relationship with autism and other diseases.

**Keywords:** Folic acid; pregnancy; Autistic disorder.

**Introdução**

O autismo é o transtorno invasivo do desenvolvimento (TID) mais conhecido no mundo. Nessa condição, existe a presença permanente de um déficit na interação social, alterações da comunicação e padrões de comportamentos e interesses, levando a uma série de impactos no desenvolvimento da atividade e adaptação do indivíduo. As diferenças no funcionamento dessas áreas estão presentes por volta dos três anos de idade, sendo o retardo mental como maior consequência do agravo<sup>1</sup>.

Os índices de prevalência apontam que para 1-1000 nascidos vivos possui autismo, e há maior prevalência para o sexo masculino entre 3,5 e 4 para um indivíduo do feminino. Nas gestantes que possuem epilepsia, o risco do seu filho desenvolver o autismo aumenta de 2,44% a 4,15%. Sendo que, o diagnóstico do transtorno autístico requer no mínimo seis critérios comportamentais, um de cada um dos três agrupamentos de distúrbios na interação social, padrões restritos de comportamento e interesses e comunicação<sup>1</sup>.

Há algum tempo, diversos cientistas procuram descobrir a origem dos transtornos do espectro do autismo (ASD). Porém, mesmo com o avanço de tecnologias relacionadas à engenharia genética as causas para a ASD ainda não são totalmente compreendidas. Hoje, sabe-se que vários fatores ambientais aliados com a predisposição genética contribuem para o aumento no número de casos e que o ácido fólico é importante para evitar possíveis defeitos na formação do feto, sendo um deles, defeitos relacionados no desenvolvimento neuronal do feto<sup>1-3</sup>.

O ácido fólico é uma vitamina encontrada, principalmente, em frutas e verduras, que possui diversas funções no organismo, entre elas se encontram a formação de células do sangue com aumento da imunidade e prevenção da anemia, previne doenças cardiovasculares e infarto por reduzir a homocisteína e manter a saúde dos vasos sanguíneos. A suplementação dessa vitamina é constantemente recomendada pelos médicos para as gestantes a fim de auxiliar no crescimento neuronal e neurodesenvolvimento do feto. Assim, deve haver uma intensa relação para o uso de ácido fólico antes e durante a gravidez e o risco para se desenvolver ASD na criança que irá nascer<sup>1-2</sup>.

Contudo, estudos tentam apontar que o consumo excessivo de ácido fólico durante a gravidez pode aumentar o risco de autismo no bebê<sup>4-28</sup>. Pois, segundo Universidade John Hopkins, nos EUA, níveis de ácido fólico quatro vezes mais altos do que o recomendado na mãe logo após dar à luz estão associados a um risco duas vezes maior de o filho desenvolver Transtorno do Espectro Autista<sup>3,10</sup>.

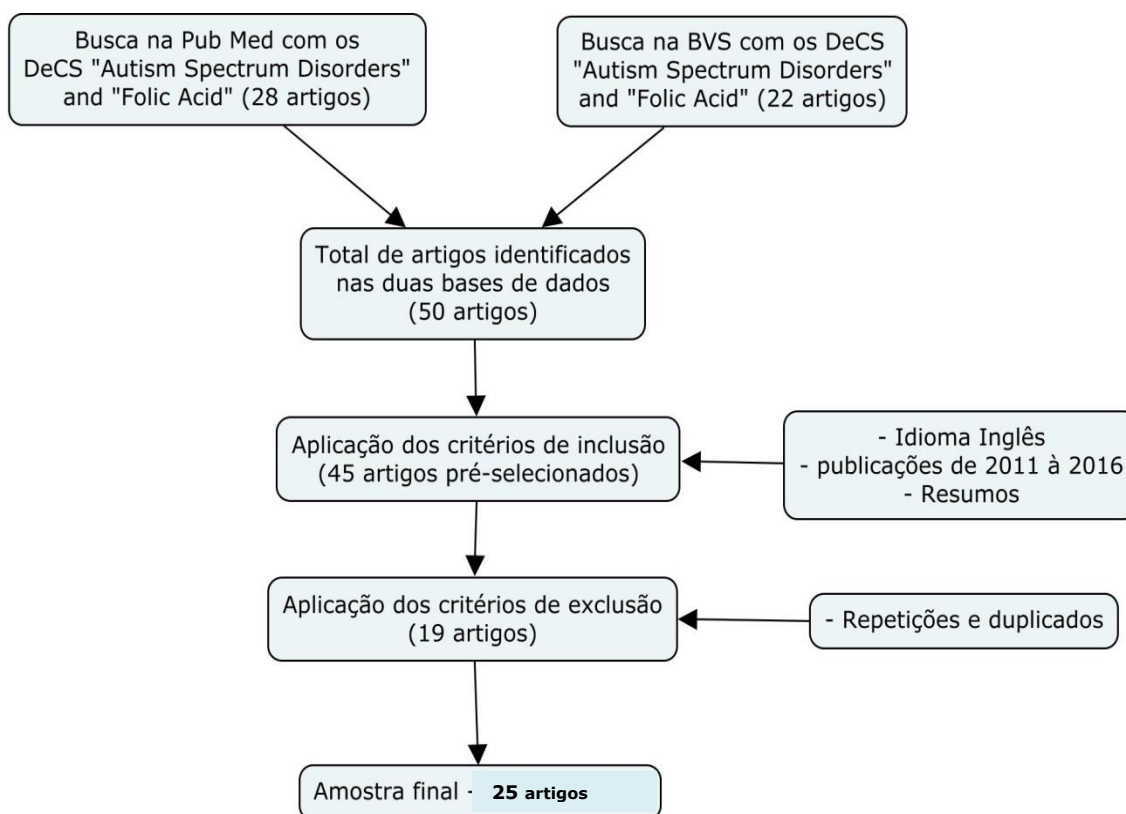
Tendo em vista as divergências de estudos sobre a associação entre ácido fólico e autismo, se faz necessário um maior estudo sobre o tema. Sendo assim, este artigo tem como objetivo analisar a relação entre o uso de ácido fólico (Vitamina B9) antes e/ou durante a gravidez com o desenvolvimento do transtorno autístico.

## **Metodologia**

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura. Na primeira etapa: identificação do tema e questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa determinou-se: Qual a relação entre o uso de ácido fólico e o autismo?

Na segunda etapa: estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/ amostragem ou busca na literatura: O critério de inclusão basear-se no idioma em que o artigo estava escrito, a data, o formato do artigo, no caso foram utilizados resumos, e as bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), principal elemento do PubMed, este é um recurso *free* da Biblioteca Nacional de Medicina americana; Biblioteca Virtual em Saúde; Scientific Electronic Library Online (SCIELO); *Science Direct*; e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os critérios de exclusão utilizados foram repetições e/ou duplicações dos artigos nas bases de dados. A amostra final foi 34 publicações, os descritores utilizados foram: "Autism Spectrum Disorders" and "Folic Acid".

**Figura 1** - Fluxograma referente à quantidade de publicações encontradas com relação entre o Transtorno do Espectro Autista e o Ácido Fólico



Fonte: Autoria própria, 2016.

Terceira etapa: definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/ categorização dos estudos. Os estudos pré-selecionados foram organizados em três categorias: Ingestão de ácido fólico e relação com o autismo, ingestão de ácido fólico e não relação com o autismo, e inconclusivos. Outras variáveis como título do artigo, autores, ano de publicação e objetivos também foram extraídas.

A revisão integrativa foi concluída com a avaliação dos estudos incluídos na revisão, a interpretação dos resultados e a síntese do conhecimento.

## Resultados

Conforme o quadro 1, constata-se que a maioria dos estudos foi publicada em 2014 (32%; n=8) e 2013 (28%; n=7), respectivamente.

**Quadro 1** - Descrição dos estudos incluídos na revisão integrativa segundo autores, título e ano da publicação

Autores	Título	Ano
Virk, Liew, Olsen, Nohr, Catov, Ritz <sup>4</sup>	Preconceptional and prenatal supplementary folic acid and multivitamin intake and autism spectrum disorders	2016
Vilbiss, Gardner, Newschaffer, Lee <sup>5</sup>	Maternal folate status as a risk factor for autism spectrum disorders: a review of existing evidence	2015
Sun, Zou, Zhao, Xia, Wu <sup>6</sup>	Efficacy of Folic Acid Supplementation in Autistic Children Participating in Structured Teaching: An Open-Label Trial	2016

<b>Autores</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>
Spek <sup>7</sup>	The influence of genes and environment on the development of autism spectrum disorders	2014
Etzel <sup>8</sup>	Foreword: Environmental Chemical Exposures and Autism Spectrum Disorders: A Review of the Epidemiological Evidence	2014
Castro, Klein, Baronio, Gottfried, Riesgo, Perry <sup>9</sup>	Folic acid and autism: What do we know?	2016
Neggers <sup>10</sup>	Increasing prevalence, changes in diagnostic criteria, and nutritional risk factors for autism spectrum disorders	2014
Lyall, Schmidt, Hertz-Picciotto <sup>11</sup>	Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders	2014
Schaevitz, Berger-Sweeney, Ricceri <sup>12</sup>	One-carbon metabolism in neurodevelopmental disorders: using broad-based nutraceuticals to treat cognitive deficits in complex spectrum disorders	2014
O'Neill, Vrana, Rosenfeld <sup>13</sup>	Maternal methyl supplemented diets and effects on offspring health	2014
Braun, Froehlich, Kalkbrenner, Pfeiffer, Fazili, Yolton, et al <sup>14</sup>	Brief report: are autistic-behaviors in children related to prenatal vitamin use and maternal whole blood folate concentrations?	2014
Neggers <sup>15</sup>	The Relationship between Folic Acid and Risk of Autism Spectrum Disorders	2014
Nilsen Surén, Gunnes, Alsaker, Bresnahan, Hirtz, et al <sup>16</sup>	Analysis of self-selection bias in a population-based cohort study of autism spectrum disorders	2013
Schaevitz, Berger-Sweeney <sup>17</sup>	Gene-environment interactions and epigenetic pathways in autism: the importance of one-carbon metabolism <sup>17</sup>	2012
Wood, Nadebaum, Anderson, Reutens, Barton, O'Brien, et al <sup>18</sup>	Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy	2015
Pu, Shen, Wu <sup>19</sup>	Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis	2013
Berry, Crider, Yeargin-Allsopp <sup>20</sup>	Periconceptional folic acid and risk of autism spectrum disorders	2013
Surén, Roth, Bresnahan, Haugen, Hornig, Hirtz, et al <sup>21</sup>	Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children	2013
Sequeira, Ramaekers, Quadros <sup>22</sup>	The diagnostic utility of folate receptor autoantibodies in blood	2013
Ramaekers, Sequeira, Quadros <sup>23</sup>	Clinical recognition and aspects of the cerebral folate deficiency syndromes	2013
Al-Farsi, Waly, Deth, Al-Sharbati, Al-Shafae, Al-Farsi, et al <sup>24</sup>	Low folate and vitamin B12 nourishment is common in Omani children with newly diagnosed autism	2013
Schmidt, Tancredi, Ozonoff, Hansen, Hartiala, Allayee, et al <sup>25</sup>	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	2012
Frustaci, Neri, Cesario, Adams, Domenici, Bernardina, et al <sup>26</sup>	Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and meta-analyses	2012
Kamen, Chukoskie <sup>27</sup>	Autism Speaks: meeting on folate metabolism and Autism spectrum disorders, March 19-20, 2009, Washington, DC	2011
Ornoy, Weinstein-Fudim, Ergaz <sup>28</sup>	Genetic Syndromes, Maternal Diseases and Antenatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders (ASD)	2016

**Fonte: Autoria própria, 2016.**

No quadro 2 tem-se a descrição das categorias que emergiram desta revisão, a saber: ingestão de ácido fólico e relação com o autismo (52%; n=13), ingestão de ácido fólico e não relação com o autismo (12%; n=3) e inconclusivos (36%; n=9).

**Quadro 2 - Distribuição dos estudos em categorias**

<b>Categorias</b>	<b>Objetivos</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Ingestão de ácido fólico e relação com o autismo	Avaliar os efeitos do ácido fólico na intervenção sobre ciclos de metilação e estresse oxidativo em crianças autistas matriculadas no ensino estruturado <sup>6</sup> .	13	52
	Discorrer sobre exposições químicas ambientais e distúrbios do espectro autista <sup>8</sup>		
	Buscar evidências de que o folato e colina desempenhar um papel importante no desenvolvimento cognitivo normal, e que níveis alterados de estes nutrientes durante os períodos de alta proliferação neuronal e synaptogenesis pode resultar na função cognitiva diminuída <sup>12</sup>		
	Examinar e comparar associações de desordens espectro autista <sup>16</sup>		
	Examinar como a alteração da função metabólica de C1 através de fatores genéticos e ambientais (com foco na dieta) pode levar a metilação de DNA aberrante e aumentar a suscetibilidade a ASDs <sup>17</sup> .		
	Investigar a relação dos polimorfismos MTHFR (metilenotetrahidrofolato redutase) com desordens do espectro autista (ASD) por meta-análise <sup>19</sup>		
	Avaliar a prevalência do ácido fólico com os riscos de transtorno do espectro autista <sup>20</sup>		
	Descrever os métodos utilizados para medir esses auto-anticorpos, as suas características de ligação, a afinidade, a reactividade cruzada e potenciais mecanismos pelos quais a terapia de folato poderia funcionar <sup>22</sup>		
	Pesquisar a deficiência de folato durante as várias etapas críticas do desenvolvimento fetal e infantil afeta refinamento estrutural e funcional do cérebro <sup>23</sup>		
	Populações árabes carecem de dados relacionados com a avaliação nutricional em crianças com transtornos do espectro autista (ASDs), especialmente as deficiências de micronutrientes, tais como folato e vitamina B12 <sup>24</sup>		
	Examinar a ingestão de ácido fólico em relação ao risco de transtorno do espectro do autismo (ASD) e atraso no desenvolvimento (DD) <sup>25</sup>		
	Revisar a pesquisa sobre os efeitos neurocognitivos da interrupção do metabolismo do folato, explorar o possível papel do metabolismo do folato no autismo e propor vias potenciais de pesquisa para ampliar este papel <sup>27</sup>		
Resumir os dados que descrevem síndromes genéticas com ASD como o comportamento e as doenças maternas associadas ao aumento da prevalência de ASD. Além disso, podemos resumir os fatores prejudiciais pré-natais que são conhecidos por estar relacionada com a etiologia e patogênese da ASD <sup>28</sup>			
Ingestão de ácido fólico e não relação com o autismo	Avaliar se o início do ácido fólico na suplementação durante a gravidez previne o diagnóstico de desordem do espectro autista na prole <sup>4</sup>	3	
	Investigar a relação entre o uso de vitamina pré-natal e as concentrações de folato no sangue durante o 2º trimestre de gravidez com comportamentos autistas de crianças com 4-5 anos de idade em uma coorte de nascimento prospectivo <sup>14</sup>		
	Examinar a associação entre o uso materno de pré-natal de ácido fólico suplementos e subsequente risco de transtornos do espectro autista (ASDs) (transtorno autista, a síndrome de Asperger, Transtorno Invasivo do-not desenvolvimento especificado de outra forma [PDD-NOS]) em crianças <sup>21</sup>		
Inconclusivo	Fornecer uma visão geral do que é conhecido sobre o papel do ácido fólico na etiologia das desordens do desenvolvimento neurológico; Resumindo mecanismos biológicos, genéticos e epigenéticos relevantes <sup>5</sup>	9	36
	Descrever e identificar as principais tendências na pesquisa atual sobre as causas do distúrbio do espectro do autismo <sup>7</sup>		
	Realizar uma revisão sistemática de estudos envolvendo relações entre esta molécula e ASD <sup>9</sup>		
	Discutir controvérsias quanto ao aumento da estimativa da prevalência, as implicações das mudanças na definição e a possível associação entre alguns fatores de risco nutricionais modificáveis, como ácido fólico e vitamina D e ASD <sup>10</sup>		
	Analisar evidências sobre fatores pré-natais que têm sido associadas, em alguns estudos, com transtorno do espectro do autismo (ASD), incluindo a nutrição, uso de drogas e exposição a agentes ambientais <sup>11</sup>		

	Analisar o consumo de quantidades elevadas de ácido fólico e outros doadores de metilo para prevenir defeitos do tubo neural em sua prole <sup>13</sup>		
	Avaliar a pesquisa recente sobre a relação entre o ácido fólico e o risco de autismo <sup>15</sup>		
	Apresentar um estudo de coorte prospectivo em crianças expostas a anticonvulsivantes durante a gravidez, com todas as avaliações realizadas por examinadores que foram cegos para o status de fármaco-exposição <sup>18</sup>		
	Esclarecer e quantificar a relação entre os biomarcadores sanguíneos relacionados com o stress oxidativo e ASDs, uma revisão sistemática da literatura foi realizada <sup>26</sup>		

Fonte: Autoria própria, 2016.

## Discussão

Alguns estudos não encontraram qualquer evidência plausível entre a associação de concentrações recomendadas de folato e/ou ácido fólico no início da gravidez com traços autistas em crianças com idade até seis anos<sup>4-5,7,9,10-1,14-5,18,21,26</sup>. Entretanto, isto pode ser justificado, pois parte considerável da literatura existente sobre o tema está imposta a diversas limitações, como exemplo, engano de diagnóstico por confusão entre comportamentos saudáveis e não saudáveis, fatores dietéticos, como as diferentes taxas de absorção do ácido fólico em indivíduos diferentes e baixo número da amostra.

Além disso, as dificuldades são ainda mais ampliadas pelo fato de que, para uma análise concreta da relação entre folato e ASD é necessário uma avaliação íntegra do estado funcional do ácido fólico no organismo materno durante os períodos pré e periconcepcional requer a aferição biológica de vitamina B 12, folato e homocisteína, além de análise das variantes genéticas envolvidas no metabolismo dessa vitamina e mecanismos epigenéticos que podem estar diretamente envolvidos, apresentado cerca de 50% de influencia em novos casos de ASD<sup>4,5,7</sup>.

No entanto, outros estudos apontam evidências de que a suplementação com ácido fólico durante o período periconcepcional está associada a uma diminuição do risco de transtornos do espectro do autismo. Pois, sabe-se que o folato é um nutriente envolvido no ciclo metabólico de um carbono e está intimamente relacionado com a regulação da integridade do ácido desoxirribonucleico (DNA) e sua síntese, a formação de aminas biogênicas e sua metilação<sup>6,8,12,13,17,19-21,22,23-5,27-8</sup>.

Assim, a redução do ASD pode ser justificada pela metilação do DNA que é um processo epigenético especial relevantemente fundamental para o processo divisão celular e o neurodesenvolvimento do feto. Esse processo é influenciado pela expressão do gene através da metilação de resíduos de citosina em dinucleotídeos CpG e para que ele ocorra é necessário a disponibilidade de doadores metil advindos do ácido fólico, que não é produzido pelo organismo, mas pode ser encontrados nos alimentos. Além do mais, o folato desempenha outros vários papéis importantes na manutenção e reparação

do genoma, metabolismo de aminoácidos, formação de mielina e regulação de expressão gênica metilação<sup>6-8,27</sup>.

O ácido fólico e, também, a colina estão relacionados não só com o autismo, mas apresentam-se como componentes chaves para o desenvolvimento cognitivo normal. Sendo assim, níveis alterados de estes nutrientes durante os períodos de alta proliferação neuronal e sinaptogênese podem resultar na função cognitiva diminuída. Dessa forma, sugere-se que a intervenção com suplementos alimentares ricos em ácido fólico antes da concepção e/ou durante o desenvolvimento do feto é responsável pela otimização dos resultados cognitivos. Igualmente, o ácido fólico tem sido associado com a diminuição de pré-eclâmpsia<sup>12,14</sup>.

Contudo, poucos estudos com roedores e seres humanos têm apresentado resultados opostos em relação a dietas ricas em folato que levam à epimutações promíscuas que possivelmente estão relacionados a resultados negativos de saúde, como, por exemplo, o surgimento do autismo e bronquite infantil, no caso específico de uma suplementação no primeiro trimestre gestacional. O estudo também concluiu que o excesso de ácido fólico pode afetar o desenvolvimento do cérebro e, assim, aumentar o risco de ASD. Isto seria explicado pela ampliação dos efeitos fisiológicos do folato<sup>13,28</sup>.

Além disso, a intervenção do ácido fólico, cerca de 400mg/dia, em crianças com ASD melhorou os sintomas de autismo em relação à linguagem cognitiva, expressão afetiva, verbal / pré-verbal, sociabilidade e comunicação. Igualmente, este tratamento melhorou as concentrações de ácido fólico com conseqüente otimização das taxas de homocisteína e o metabolismo da redox glutationa foi normalizado. Dessa forma, a deficiência de ácido fólico afeta diretamente a metilação celular e indiretamente altera o equilíbrio da homeostase das reações redox celulares. Este fato, aliado aos estudos experimentais que demonstraram o déficit relacionado a falha nessa metilação como causa do estresse oxidativo, sugere que a suplementação com ácido fólico pode ter um papel importante no tratamento de crianças com autismo, além de melhorar a saúde dos vasos sanguíneos, tendo em vista a redução da homocisteína<sup>6,26</sup>.

A suplementação de ácido fólico está relacionada diretamente com o metabolismo da metilação do carbono C1, no período do desenvolvimento fetal, e indiretamente relacionado às reações de oxirredução ocorridas no organismo. Sendo assim, é evidenciado que o folato fornece um caminho potencial para o tratamento e a prevenção do autismo<sup>6,8,17</sup>.

Tendo em vista a utilização do método da RIL, este artigo não satisfaz a carência de novas pesquisas relacionadas ao tema, pois apenas organiza os conhecimentos já existentes. No entanto, o estudo apresentou limitações importantes quanto à sua amostra pelo fato da mesma não ser aleatória e por se deter a um número reduzido de publicações para esta revisão.



## Conclusão

A suplementação com o ácido fólico em mulheres gestantes demonstrou em vários estudos a redução no desenvolvimento do autismo em sua prole. Além disso, a suplementação dessa vitamina em crianças com ASD ainda apontou melhorias nos sintomas do autismo relacionados à sociabilidade, verbal, pré-verbal, expressão afetiva e comunicação.

Porém, poucos estudos, identificaram uma relação negativa com a suplementação de ácido fólico além do recomendado, pois esta pode inferir alterações em nível de DNA e, por conseguinte, desenvolver o autismo e outras doenças como a bronquite infantil. Porém, a relação entre o déficit nutricional de vitamina B9 e o risco do desenvolvimento do autismo ainda está em evolução.

Conclui-se que há um grande número de divergentes resultados encontrados nas pesquisas relacionando a vitamina B9 e autismo. Portanto, é recomendável mais estudos randomizados e pré-clínicos controlados necessários para uma melhor compreensão dos riscos e benefícios relacionados com a suplementação da vitamina B9 e sua relação direta com o autismo e outras doenças.

## Referências

1. Klin A. Autismo e síndrome de Asperger: uma visão geral. Rev Bras Psiquiatr [Internet]. 2006. [acesso em: 09 nov 2016]; 28(1). Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462006000500002](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462006000500002)
2. Whitehouse A. What causes autism? What we know, don't know and suspect. Work Life Policies [Internet]. 2016 [acesso em: 09 nov 2016]; Disponível em: <http://theconversation.com/what-causes-autism-what-we-know-dont-know-and-suspect-53977>
3. Mendes K, Silveira R, Galvão C. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto completo – enferm. 2008 Out. /Dez; 17(4)
4. Virk J, Liew Z, Olsen J, Nohr EA, Catov JM, Ritz B. Preconceptional and prenatal supplementary folic acid and multivitamin intake and autism spectrum disorders. Autism. 2016 Aug;20(6):710-8.
5. Vilbiss EA, Gardner RM, Newschaffer CJ, Lee BK. Maternal folate status as a risk factor for autism spectrum disorders: a review of existing evidence. Br J Nutr. 2015 Sep 14;114(5):663-72.
6. Sun C, Zou M, Zhao D, Xia W, Wu L. Efficacy of Folic Acid Supplementation in Autistic Children Participating in Structured Teaching: An Open-Label Trial. Nutrients. 2016 Jun 7;8(6)
7. Spek AA. The influence of genes and environment on the development of autism spectrum disorders. Tijdschr Psychiatr. 2014;56(10):660-7.
8. Etzel RA. Foreword: Environmental chemical exposures and autism spectrum disorders: a review of the epidemiological evidence. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2014 Nov;44(10):275-6.

9. Castro K, Klein Lda S, Baronio D, Gottfried C, Riesgo R, Perry IS. Folic acid and autism: What do we know? *Nutr Neurosci*. 2016 Sep;19(7):310-7.
10. Neggers YH. Increasing prevalence, changes in diagnostic criteria, and nutritional risk factors for autism spectrum disorders. *ISRN Nutr*. 2014 Feb 13;2014:514026.
11. Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Int J Epidemiol*. 2014 Apr;43(2):443-64.
12. Schaevitz L, Berger-Sweeney J, Ricceri L. One-carbon metabolism in neurodevelopmental disorders: using broad-based nutraceuticals to treat cognitive deficits in complex spectrum disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Oct;46 Pt 2:270-84.
13. O'Neill RJ, Vrana PB, Rosenfeld CS. Maternal methyl supplemented diets and effects on offspring health. *Front Genet*. 2014 Aug 26;5:289.
14. Braun JM, Froehlich T, Kalkbrenner A, Pfeiffer CM, Fazili Z, Yolton K, et al. Brief report: are autistic-behaviors in children related to prenatal vitamin use and maternal whole blood folate concentrations? *J Autism Dev Disord*. 2014 Oct;44(10):2602-7.
15. Neggers Y. The Relationship between Folic Acid and Risk of Autism Spectrum Disorders. *Healthcare (Basel)*. 2014 Oct 23;2(4):429-44.
16. Nilsen RM, Surén P, Gunnes N, Alsaker ER, Bresnahan M, Hirtz D et al. Analysis of self-selection bias in a population-based cohort study of autism spectrum disorders. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2013 Nov;27(6):553-63.
17. Schaevitz LR, Berger-Sweeney JE. Gene-environment interactions and epigenetic pathways in autism: the importance of one-carbon metabolism. *ILAR J*. 2012;53(3-4):322-40.
18. Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, Reutens D, Barton S, O'Brien TJ, et al. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia*. 2015 Jul;56(7):1047-55.
19. Pu D, Shen Y, Wu J. Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Autism Res*. 2013 Oct;6(5):384-92.
20. Berry RJ, Crider KS, Yeargin-Allsopp M. Periconceptual folic acid and risk of autism spectrum disorders. *JAMA*. 2013 Feb 13;309(6):611-3.
21. 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 Feb 13;309(6):570-7.
22. Sequeira JM, Ramaekers VT, Quadros EV. The diagnostic utility of folate receptor autoantibodies in blood. *Clin Chem Lab Med*. 2013 Mar 1;51(3):545-54.
23. Ramaekers V, Sequeira JM, Quadros EV. Clinical recognition and aspects of the cerebral folate deficiency syndromes. *Clin Chem Lab Med*. 2013 Mar 1;51(3):497-511.
24. Al-Farsi YM, Waly MI, Deth RC, Al-Sharbati MM, Al-Shafae M, Al-Farsi O, et al. Low folate and vitamin B12 nourishment is common in Omani children with newly diagnosed autism. *Nutrition*. 2013 Mar;29(3):537-41.
25. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, et al. Maternal periconceptual 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 Jul;96(1):80-9.
26. Frustaci A, Neri M, Cesario A, Adams JB, Domenici E, Bernardina BD, et al. Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and meta-analyses. *Free Radic Biol Med*. 2012 May 15;52(10):2128-41.
27. Kamen BA, Chukoskie L. Autism Speaks: meeting on folate metabolism and Autism spectrum disorders, March 19-20, 2009, Washington, DC. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 Apr;33(3):208-15.
28. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Genetic Syndromes, Maternal Diseases and Antenatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Front Neurosci*. 2016 Jul 6;10:316.