

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO DOUTOR LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

ÍRIS MARIANA ALVES LOPES

**POSSÍVEL TOXICIDADE PRODUZIDA PELO EXCESSO DA VITAMINA B9 E SUA
RELAÇÃO COM O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: uma revisão
integrativa**

Juazeiro do Norte - CE
2023

ÍRIS MARIANA ALVES LOPES

**POSSÍVEL TOXICIDADE PRODUZIDA PELO EXCESSO DA VITAMINA B9 E SUA
RELAÇÃO COM O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: uma revisão
integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Enfermagem do Centro Universitário Dr. Leão Sampaio (UNILEÃO), em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em enfermagem.

Orientadora: Profa. Esp. Maria do Socorro Nascimento da Silva Olegário

Coorientadora: Profa. Me. Alana Costa Silva

Juazeiro do Norte - CE
2023

ÍRIS MARIANA ALVES LOPES

**POSSÍVEL TOXICIDADE PRODUZIDA PELO EXCESSO DA VITAMINA B9 E SUA
RELAÇÃO COM O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: uma revisão
integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso do Curso de Bacharelado em enfermagem do Centro Universitário Dr. Leão Sampaio (UNILEÃO), a ser apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em enfermagem.

Data da apresentação ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Profa. Esp. Maria do Socorro Nascimento da Silva Olegário
Centro Universitário Dr. Leão Sampaio
Orientadora

Profa. Me. Alana Costa Silva
Universidade Regional do Cariri
Coorientadora

Prof. Esp. José Diogo Barros
Centro Universitário Dr. Leão Sampaio
Examinador

Profa. Dra. Maryldes Lucena Bezerra de Oliveira
Centro Universitário Dr. Leão Sampaio
Examinadora

Dedico este trabalho ao meu marido, a minha filha, a minha mãe e ao meu padrasto, os quais foram fundamentais para a conclusão da minha jornada acadêmica. Sem eles, nenhuma conquista faz sentido.

RESUMO

OBJETIVO: Analisar a produção científica acerca da suplementação excessiva do ácido fólico na gravidez e sua relação com o desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista (TEA). **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão bibliográfica, mais especificamente uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL), com enfoque descritivo. A pesquisa foi realizada na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), utilizando-se as bases de dados MEDLINE, LILACS e WPRIM. A coleta de dados ocorreu entre agosto e outubro de 2023. Os descritores utilizados foram “ácido fólico” and “transtorno do espectro autista” and “gravidez”. Foram indexados como critérios de inclusão texto completo disponível gratuitamente e tipo de documento artigo. Os critérios de exclusão foram artigos de revisão integrativa, artigos pagos, teses, dissertações, capítulos de livro, editoriais e cartas ao editor. Foram acessados 35 artigos, dos quais foram excluídos 23, restando uma amostragem final de 12 artigos. **RESULTADOS:** Os resultados evidenciaram que houve desfechos diferentes nas pesquisas. Predominaram os estudos com resultados que reafirmaram a importância do ácido fólico para prevenção de distúrbios neurais, destacando-se a redução do risco de desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista associada ao uso do ácido fólico. Esses mesmos artigos evidenciaram que a associação com o TEA é significativamente mais forte em crianças que receberam menor suplementação pré-natal em comparação com aquelas que receberam a dose recomendada. Alguns estudos pontuaram como resultado a possível associação do excesso de ácido fólico e TEA. **CONCLUSÃO:** Evidenciou-se que ainda não há um consenso na literatura científica sobre tal suposição. Algumas pesquisas retrataram que a suplementação excessiva ou deficiente do ácido fólico, possivelmente, teria um efeito causal no TEA, enquanto outras pesquisas ratificam a ação do ácido fólico na prevenção do TEA. De forma geral, os estudos recentes obtiverem desfechos heterogêneos sobre a temática; dessa forma são necessárias outras pesquisas futuras para que seja possível compreender, de forma ampla, a ação do ácido fólico durante a suplementação pré-natal e seus impactos gerados na prole.

Palavras-chave: ácido fólico, transtorno do espectro autista, gravidez.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To analyze the scientific production regarding excessive folic acid supplementation during pregnancy and its relationship with the development of Autism Spectrum Disorder (ASD). **METHODOLOGY:** This is a bibliographic review, specifically an Integrative Literature Review (ILR), with a descriptive focus. The research was conducted in the Virtual Health Library (VHL), using the MEDLINE, LILACS, WPRIM, and SUS Collect databases. Data collection took place between August and October 2023. The descriptors used were "folic acid" and "autism spectrum disorder" and "pregnancy." Inclusion criteria were freely available full-text articles, and the document type was limited to articles. Exclusion criteria included integrative review articles, paid articles, theses, dissertations, book chapters, editorials, and letters to the editor. A total of 35 articles were accessed, of which 23 were excluded, leaving a final sample of 12 articles. **RESULTS:** The results indicated different outcomes in the research. Studies emphasizing the importance of folic acid for preventing neural disorders predominated, with a notable reduction in the risk of Autism Spectrum Disorder development associated with folic acid use. These same articles revealed that the association with ASD is significantly stronger in children who received lower prenatal supplementation compared to those who received the recommended dose. Some studies suggested a possible association between excess folic acid and ASD as a result. **CONCLUSION:** It became evident that there is still no consensus in the scientific literature on this assumption. Some research portrayed that excessive or deficient folic acid supplementation might have a causal effect on ASD, while other studies confirmed folic acid's role in ASD prevention. Overall, recent studies yielded heterogeneous outcomes on the subject; thus, further future research is necessary to comprehensively understand the action of folic acid during prenatal supplementation and its impacts on offspring.

Keywords: folic acid, autism spectrum disorder, pregnancy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVS	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BVS	Biblioteca Virtual de Saúde
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
DeCS	Descritores de Ciências da Saúde
DTNs	Defeitos do Tubo Neural
PICo	P – População I – Interesse Co – Contexto
RIL	Revisão Integrativa da Literatura
TEA	Transtorno do Espectro Autista
UNILEÃO	Centro Universitário Doutor Leão Sampaio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 OBJETIVO	11
2.1 OBJETIVO GERAL	11
3 REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1 BENEFÍCIOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO NA GRAVIDEZ ...	12
3.2 DOSAGEM DE SUPLEMENTAÇÃO DO ÁCIDO FÓLICO	13
3.3 RELAÇÃO DO ÁCIDO FÓLICO COM O TEA	14
4 METODOLOGIA	16
4.1 TIPO DE ESTUDO	16
4.2 ELABORAÇÃO DA PERGUNTA NORTEADORA	17
4.3 PERÍODO DA COLETA	18
4.4 BASE DE DADOS PARA A BUSCA	18
4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO PARA A BUSCA	18
4.6 COLETA DE DADOS	19
4.7 ANÁLISE E SÍNTESE DOS RESULTADOS	20
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
REFERÊNCIAS	30
APÊNDICES	34
APÊNDICE A	35

1 INTRODUÇÃO

A prevalência de diagnósticos do Transtorno do Espectro Autista (TEA) parece ter aumentado de forma considerável, de modo que diversas pesquisas estão sendo realizadas para investigar quais os possíveis fatores que estão relacionados com essa perspectiva (ALMEIDA; NEVES, 2020). Muitos aspectos estão sendo discutidos para uma explicação plausível da ascensão dos casos de TEA, dentre eles: maior conscientização e acesso à informação, mudança nos critérios diagnósticos, maior acesso aos serviços de saúde voltados para saúde mental e ocupacional, além da divulgação de multivitamínicos e disseminação sobre estilo de vida materno (EGOROVA *et al.*, 2020).

O TEA é uma condição que ocorre principalmente devido a elementos genéticos; no entanto, os fatores de riscos ambientais possivelmente relacionados com o seu desenvolvimento, têm sido o foco de muitos estudos. Dentre esses fatores, está a suplementação excessiva de ácido fólico na gravidez, tendo em vista que o mecanismo de ação dessa vitamina no metabolismo sugere uma associação com o TEA (LIU *et al.*, 2021).

De acordo com vários estudos, o ácido fólico é extremamente fundamental para a prevenção de Defeitos do Tubo Neural (DTNs), como a espinha bífida e a anencefalia. Atualmente, a dosagem diária recomenda da suplementação dessa vitamina na gravidez é de 400 microgramas para gestantes de baixo risco e de 5 miligramas para gestantes de alto risco. No entanto, devido à indisponibilidade da dosagem de 400 microgramas no Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil, tem sido prescrito o comprimido de 5 mg em larga escala para as gestantes. Portanto, a dose ofertada representa uma superdosagem, praticamente 10 vezes maior do que o recomendado para as gestantes de baixo risco (ARAÚJO *et al.*, 2021).

A suplementação adequada de ácido fólico é benéfica para o neurodesenvolvimento e, como consequência, atua na prevenção do TEA. No entanto, o consumo excessivo da vitamina pode influenciar negativamente na ocorrência desse transtorno. A ingestão excessiva associada ao tempo prolongado de uso pode ser um efeito causador do distúrbio. Devido à possibilidade de malefícios da superdosagem, é imprescindível a realização de mais estudos que possam indicar a dosagem ótima de acordo com as necessidades de cada gestante (SAMPAIO *et al.*, 2021).

A partir desse contexto, surge o seguinte questionamento: a superdosagem de ácido fólico durante a gravidez é um fator de risco para o desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista?

O presente estudo justifica-se pelo interesse pessoal da pesquisadora em investigar a referida temática e em contribuir para as pesquisas científicas. Somando-se a isso, o estudo apresenta contribuição social e relevância científica.

No que se refere a sua contribuição social, é evidente que o aumento da prevalência do autismo gera uma preocupação para a sociedade, para a dinâmica familiar e para a economia do país, tendo em vista que o TEA pode se manifestar como uma condição neural incapacitante e persistente desde a primeira infância. Diante disso, torna-se fundamental pesquisar sobre sua etiologia para que seja possível reduzir os impactos sociais. A investigação proposta também possui relevância científica por contribuir com as pesquisas nesse campo temático. Dessa forma, é indubitável a importância de aprimorar o conhecimento sobre as causas e a prevenção desse transtorno.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a produção científica acerca da suplementação excessiva do ácido fólico na gravidez e sua relação com o desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista (TEA).

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 BENEFÍCIOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO NA GRAVIDEZ

O folato ou vitamina B9 está presente naturalmente nos alimentos e é um nutriente essencial para o organismo humano, por outro lado, o ácido fólico é um nutriente artificial presente em alimentos enriquecidos e em suplementos vitamínicos. Ao ser ingerido, o ácido fólico passa por um processo enzimático de metabolização para se transformar na forma ativa que será absorvida pelo organismo. A forma L-metilfolato é a forma ativa do ácido fólico e não precisa ser metabolizada pelo organismo, por esta razão é ideal para a suplementação, visando a prevenção de DTNs (HSU, 2020).

O ácido fólico tem extrema relevância na prevenção de doenças e na manutenção da saúde da gestante e do feto. Durante o período gestacional, ocorre um aumento da necessidade dessa vitamina, e sua deficiência pode acarretar defeitos no fechamento do tubo neural. Esse fechamento ocorre no primeiro mês após a concepção, por isso a importância de o início da suplementação acontecer ainda no período periconcepcional. Conforme o local e o tipo da falha na formação do tubo neural, podem ser originadas as malformações congênitas (ESPOLADOR *et al.*, 2015).

Os benefícios do ácido fólico se tornaram inquestionáveis na prevenção de defeitos do tubo neural. O desenvolvimento completo do tubo não se concretiza sem a presença dessa vitamina, ocasionando as malformações fetais, como a anencefalia, a encefalocele e a espinha bífida. Na anencefalia, não ocorre o desenvolvimento do encéfalo, das meninges e da calota craniana. Já a encefalocele é caracterizada por uma protusão do conteúdo cerebral além dos seus limites normais. A espinha bífida acontece quando a extremidade inferior do tubo neural não se fecha (LIMA; PINTO; LIMA, 2020).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVS), por meio da Resolução RDC - nº 344/2002, que aprova o Regulamento Técnico para a Fortificação das Farinhas de Trigo e das Farinhas de Milho com Ferro e Ácido Fólico, tornou obrigatória a adição de ácido fólico nas farinhas de trigo e de milho. A Resolução considerou que a população brasileira consome significativamente essas farinhas, e visou, dessa forma, promover o aumento da ingestão dessa vitamina para reduzir os riscos de patologias do tubo neural (BRASIL, 2002). Já a Resolução - RDC nº604/2022 determina que em cada 100 gramas de farinha de trigo e de milho deve-se conter de 140 a 220 microgramas de ácido fólico (BRASIL, 2022).

A prevalência de defeitos no tubo neural reduziu significativamente após a fortificação das farinhas de milho e trigo com ácido fólico no estado de São Paulo. A diminuição ocorreu principalmente nos casos de anencefalia e espinha bífida. Dessa forma, o estudo reitera a relevância da fortificação das farinhas como método de prevenção primária dos defeitos no tubo neural (BALDINO, 2012).

3.2 DOSAGEM DE SUPLEMENTAÇÃO DO ÁCIDO FÓLICO

Na década de 1990, foram realizados os primeiros estudos que comprovaram a importância do folato na prevenção de DTNs e que recomendaram a ingestão diária adequada para mulheres em período fértil (HSU, 2020).

No Brasil, até 2012 preconizava-se a utilização da dosagem de 5 miligramas de ácido fólico. Atualmente é recomendado o uso diário de 400 microgramas de ácido fólico no período pré-concepcional, pelo menos 30 dias antes da data planejada para engravidar, mantendo-se o uso durante toda a gestação. Além disso, há a orientação para que a dosagem diária não exceda 1 miligrama (BRASIL, 2013).

A dosagem diária de 400 microgramas é recomendada para mulheres com baixo risco de desenvolvimento de defeitos neurais. Enquanto isso, dosagens elevadas de folato, de 4 a 5 miligramas diariamente, são recomendadas para mulheres com alto risco de desenvolvimento de defeitos do tubo neural, ou seja, aquelas com história prévia de DTNs (WILSON *et al.*, 2020).

Mesmo com as recomendações dos estudos científicos e do Ministério da Saúde, os comprimidos de 5 miligramas de ácido fólico, muitas vezes, são distribuídos de forma ampla, sem considerar o grau de risco de cada mulher. Mulheres de baixo risco que são orientadas a ingerir a dosagem de 5 miligramas consomem uma dose praticamente 10 vezes maior do que a recomendada, caracterizando uma sobredosagem e uma falha na assistência. A utilização de uma dose maior que 1 miligrama resultará em ácido fólico não metabolizado, gerando problemas ao organismo, como a citotoxicidade neural. Ademais, existem evidências de que a alta ingestão está associada a malefícios no neurodesenvolvimento do feto, dentre eles o aumento da prevalência de autismo (BVS ATENÇÃO PRIMÁRIA EM SAÚDE, 2019).

Não é incomum se deparar com casos de superdosagem do ácido fólico, quando a dose ingerida excede de forma significativa a dose recomendada. Dessa forma, mãe e feto ficam expostos a doses elevadas, evidenciando uma realidade preocupante, já que os efeitos de uma dosagem excessiva ainda não foram totalmente elucidados. A suplementação do ácido fólico

deve ser realizada visando a profilaxia de defeitos do tubo neural; no entanto, não deve oferecer riscos à saúde ocasionados pelo excesso da ingestão dessa vitamina. Diante disso, é imprescindível analisar cuidadosamente a indicação de doses excessivas, tendo em vista a possibilidade de ocorrência de malefícios para mãe e para o feto (BESTETTI *et al.*, 2014).

3.3 RELAÇÃO DO ÁCIDO FÓLICO COM O TEA

O TEA compreende um complexo distúrbio do desenvolvimento neurobiológico, que apresenta seus primeiros sinais ainda na primeira infância. O TEA é caracterizado por manifestações comportamentais características, déficit na comunicação e na interação social. Essas manifestações podem variar de acordo com o grau de severidade, acometendo as crianças em intensidades diferentes, o que caracteriza o espectro autista (SILVA *et al.*, 2017).

Dados epidemiológicos evidenciam um aumento global significativo no diagnóstico do TEA; dessa forma muitas pesquisas estão sendo realizadas para investigar a causa desse crescimento. As crianças com esse transtorno podem apresentar traços obsessivos, estereotipia e ecolalia, implicando em distúrbios comportamentais que provocam alterações na dinâmica familiar e social. Diante disso, evidencia-se a necessidade de estudos investigativos sobre os fatores relacionados ao aumento desse transtorno (ALMEIDA; NEVES, 2020).

Atualmente, a estatística mais aceita é a do CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças) dos Estados Unidos, que passou da proporção de 1 autista a cada 44 crianças, para 1 autista a cada 36 crianças, evidenciando um aumento de 22% na prevalência desse transtorno em um intervalo de dois anos. Apesar dos dados serem coletados nos Estados Unidos, é possível enfatizar o aumento global do TEA, pois o CDC representa a principal referência da prevalência do autismo (PAIVA JUNIOR, 2023).

Os fatores genéticos são os principais desencadeadores do TEA; no entanto, devido ao aumento considerável de crianças com esse diagnóstico, os fatores de risco ambientais relacionados a esse transtorno estão sendo relevantes para as pesquisas científicas. O ambiente externo é capaz de modificar e interferir no desenvolvimento fetal; dessa forma, o metabolismo e o mecanismo de ação do folato no organismo, durante a suplementação na gravidez, sugere uma associação entre essa vitamina e o TEA (LIU *et al.*, 2021).

Os benefícios da suplementação com ácido fólico durante a gestação são fortemente consolidados e enfatizados pelas pesquisas científicas; todavia existe a preocupação sobre a alta exposição a essa vitamina, que ocorre devido à ingestão de doses muito maiores do que as recomendadas. A superdosagem de ácido fólico pode resultar em resíduos não metabolizados

pelo organismo, e estudos relatam que tanto o uso baixo quanto o alto de folato na gravidez estão associados ao desenvolvimento do TEA (MILLS; MOLLOY, 2022).

A influência da suplementação vitamínica com ácido fólico no desenvolvimento ou na prevenção do TEA é uma possibilidade aparente. A nutrição pré-natal pode ser um fator de risco modificável importantíssimo para o desenvolvimento fetal, prevenindo diversas anomalias neurológicas e outros problemas existentes. Com isso, esse tema torna-se relevante para estratégias preventivas em saúde e para a redução dos impactos sociais e econômicos provocados pelo aumento da ocorrência do TEA (FRIEL *et al.*, 2021).

O uso adequado da suplementação de folato durante a gravidez demonstrou ter efeito protetivo para o desenvolvimento do TEA. no entanto o consumo de dosagem excessiva pode influenciar negativamente na ocorrência desse distúrbio. O consumo excessivo pode ocorrer na população, pois o ácido fólico, além de estar presente nos alimentos enriquecidos artificialmente, é comumente prescrito em dosagem excessiva, desconsiderando as recomendações de acordo com o grau de risco (SAMPAIO *et al.*, 2021).

O TEA possui uma multicausalidade não tão bem compreendida e diversos fatores desencadeantes. Muitos estudos sugerem que a dieta pré-natal pode influenciar a etiologia desse transtorno, sendo um possível fator desencadeante do TEA. No entanto, há a necessidade de pesquisas científicas contínuas para elucidar melhor a influência da dose e do tempo da suplementação com ácido fólico, considerando a associação com o desenvolvimento do TEA (ZHONG *et al.*, 2020).

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

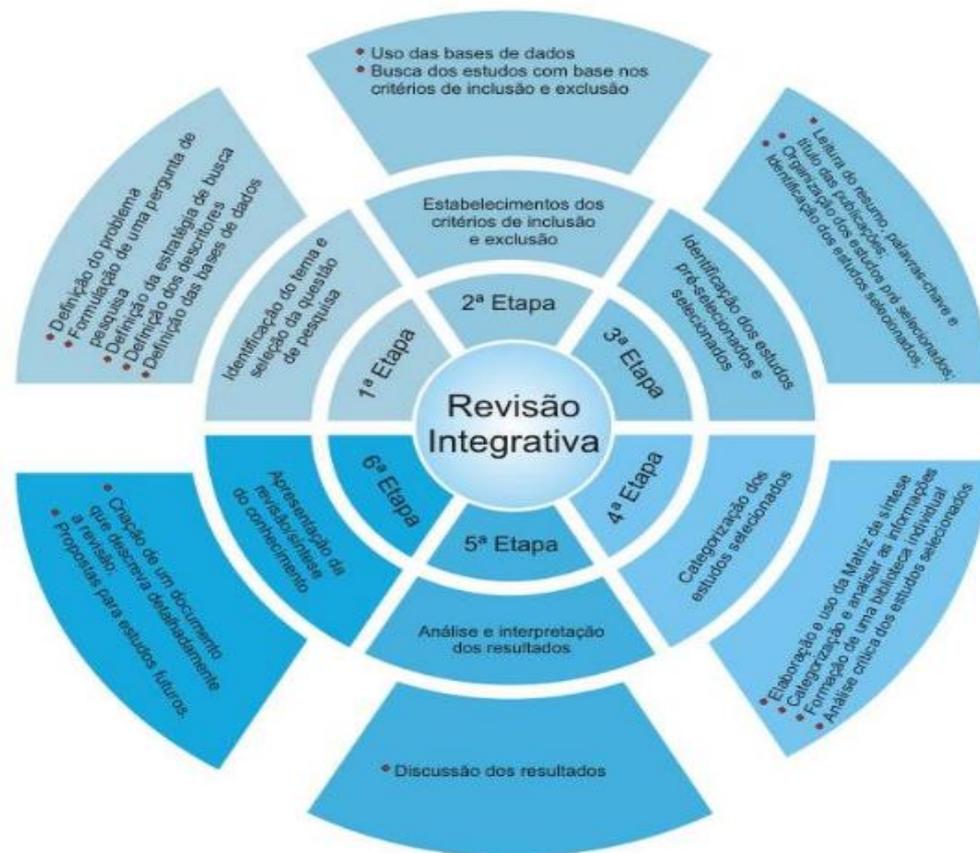
Foi realizada uma revisão bibliográfica, mais especificamente uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL), com enfoque descritivo acerca da suplementação excessiva de ácido fólico durante a gravidez como um fator desencadeante do Transtorno do Espectro Autista.

A revisão bibliográfica ou revisão de literatura se refere ao levantamento de fontes teóricas, objetivando construir o embasamento científico para a pesquisa desejada. Podem ser utilizados relatórios de pesquisa, livros, artigos científicos, monografias, dissertações e teses. O estudo desses materiais demonstra que o pesquisador está atualizado e possui conhecimento científico acerca do tema em investigação (PRODANOV; FREITAS, 2013).

A RIL, de forma específica, consiste em um método de estudo que permite a construção de uma síntese bibliográfica a respeito de uma determinada temática, fornecendo resultados e conclusões relevantes para as lacunas e problemas científicos. Ademais, a RIL provê informações de extrema importância para as futuras pesquisas científicas (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Para a formulação desse tipo de estudo é imprescindível a observância e o seguimento de seis etapas fundamentais: elaboração da questão norteadora do estudo, busca e seleção dos estudos, recolhimento de dados da investigação, avaliação crítica dos achados, síntese dos resultados e apresentação do método da revisão integrativa (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

FIGURA 1 – Etapas de uma revisão integrativa.



Fonte: Google Imagens.

4.2 ELABORAÇÃO DA PERGUNTA NORTEADORA

A elaboração da pergunta norteadora da RIL corresponde à primeira etapa e compreende a fase mais relevante da revisão, tendo em vista que uma pergunta de pesquisa bem elaborada guiará o autor em todo o processo de construção do estudo para que seja possível obter sucesso no alcance dos resultados e dos objetivos (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A estratégia PICO, de acordo com o Manual de Revisão Bibliográfica Sistemática Integrativa (CUNHA, 2014), pode ser utilizada para a formulação dessa pergunta, contribuindo significativamente para a construção de um questionamento adequado. O PICO é um acrônimo composto pelas palavras População, Interesse e Contexto.

No presente estudo, compreende-se como População: gestantes; como Interesse: suplementação excessiva de ácido fólico na gravidez como fator desencadeante do TEA; como

Contexto: aberto. Dessa forma, propôs-se como questão norteadora da RIL: a superdosagem de ácido fólico durante a gravidez é um fator de risco para o desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista?

4.3 PERÍODO DA COLETA

A busca nas bases de dados ocorreu entre os meses de agosto a setembro de 2023, após apresentação e qualificação desse projeto de pesquisa por uma banca examinadora do curso de graduação em enfermagem do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio (UNILEÃO).

4.4 BASE DE DADOS PARA A BUSCA

A busca textual foi realizada nas bases de dados indexadas na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), utilizando-se os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Ácido Fólico, Transtorno do Espectro Autista e Gravidez. Foi aplicado o operador booleano *AND* para a busca cruzada entre os descritores.

QUADRO 1 – Estratégia de busca dos artigos por meio do cruzamento dos descritores em ciências da saúde nas bases de dados, sem a utilização dos critérios de inclusão.

DESCRITORES	BASES DE DADOS			
	MEDLINE	LILACS	WPRIM	Coleciona SUS
Ácido fólico <i>and</i> Transtorno do espectro autista <i>and</i> Gravidez	33	1	1	1

Fonte: pesquisa direta, 2023.

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO PARA A BUSCA

Foram utilizados critérios de inclusão e exclusão para a compilação adequada dos materiais que serviram de embasamento para a construção do presente estudo. Mendes, Silveira

e Galvão (2008) designam os critérios de seleção como uma etapa extremamente importante para assegurar a qualidade e a confiabilidade das conclusões finais da revisão bibliográfica.

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão nesse estudo: texto completo disponível gratuitamente e tipo de documento “artigo”.

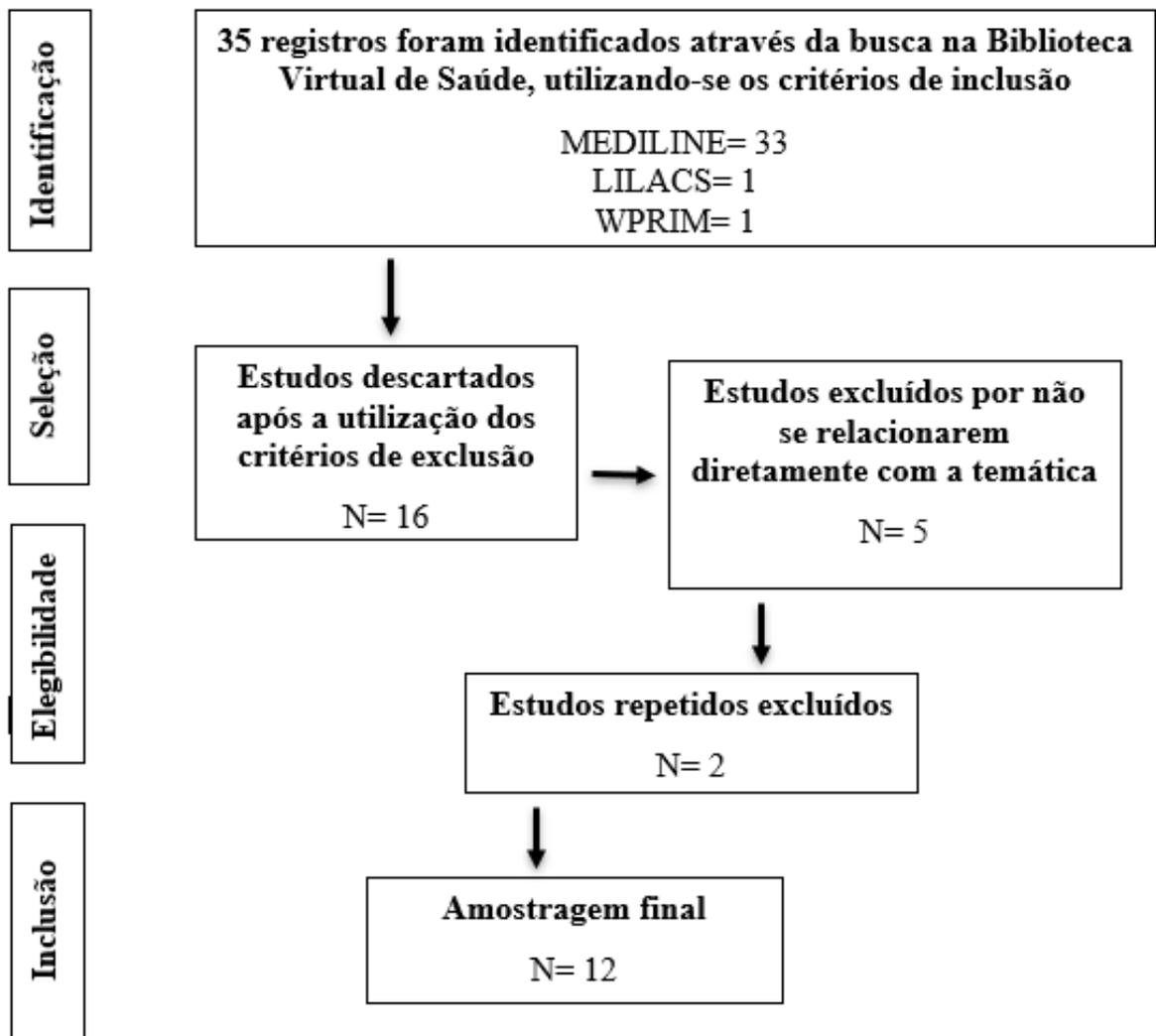
Os critérios de exclusão foram: artigos de revisão integrativa, artigos pagos, teses, dissertações, capítulos de livro, editoriais e cartas ao editor.

O recorte temporal e o idioma não foram estabelecidos como critérios de seleção, com o intuito de ampliar os resultados da busca, considerando que as pesquisas sobre o campo temático desse estudo ainda são relativamente recentes.

4.6 COLETA DE DADOS

Após a aplicação dos critérios de inclusão, foi efetivada a leitura dos resumos dos artigos com o intuito de identificar os objetivos de cada estudo, tendo como base a questão norteadora. Foram encontrados 35 artigos, dos quais foram descartados 16 após a utilização dos critérios de exclusão, descartados outros 5 que não se relacionavam diretamente com o objetivo do presente estudo e excluídos 2 artigos repetidos. Ao final do processo, obteve-se um total de 23 artigos eliminados e uma amostragem final de 12 artigos selecionados.

FIGURA 2 – Fluxograma da busca na Biblioteca Virtual de Saúde.



Fonte: Elaborado com base no Fluxograma Prisma.

Para a realização da coleta de dados, após a seleção minuciosa dos artigos, foi utilizado um instrumento de coleta de dados, previamente delineado e elaborado pela autora (APÊNDICE A), para assegurar a extração de todas as informações relevantes, garantindo precisão na coleta e minimizando possíveis erros (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010). O objetivo nessa etapa foi organizar e compilar as informações mais importantes de forma concisa, construindo um banco de dados de fácil acesso para auxiliar nas próximas etapas (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

4.7 ANÁLISE E SÍNTESE DOS RESULTADOS

Após a seleção dos estudos que serviram de embasamento para os resultados dessa pesquisa, os dados foram submetidos a uma avaliação criteriosa. A análise e o estudo dos artigos devem ocorrer de forma crítica e imparcial pelo revisor, buscando explicações para as variações encontradas nos resultados dos diferentes estudos (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados estão apresentados em um quadro-síntese com as principais características dos estudos.

QUADRO 3 – Artigos selecionados na revisão integrativa.

Código	Título	Autores	País de Publicação	Ano	Objetivo	Resultados
Artigo 1	Suplementação de ácido fólico para prevenir defeitos do tubo neural: Relatório de evidências atualizado e revisão sistemática para a Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA	Viswanathan <i>et al.</i>	Estados Unidos	2023	Rever novas evidências sobre os benefícios e malefícios da suplementação de ácido fólico para a prevenção de defeitos do tubo neural para informar a Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA.	Novas evidências de estudos observacionais forneceram evidências adicionais do benefício da suplementação de ácido fólico na prevenção de defeitos do tubo neural e nenhuma evidência de danos relacionados à gestação múltipla, autismo ou câncer materno.
Artigo 2	Suplementos pré-natais de ácido fólico e transtorno do espectro do autismo na prole: uma meta-análise e meta-regressão	Liu <i>et al.</i>	China	2022	Explorar a associação entre suplementos maternos de ácido fólico e o risco de TEA na prole.	O consumo de uma quantidade diária de pelo menos 400 µg de ácido fólico de fontes dietéticas e suplementos foi associado a um risco reduzido de TEA na prole.
Artigo 3	Associação da suplementação de ácido fólico materno	Sampai <i>o et al.</i>	Brasil	2021	Analisar a produção científica a respeito da suplementação materna de	Os principais achados da presente revisão apontam a suplementação materna de AF

	com o transtorno do espectro do autismo: uma revisão sistemática				ácido fólico (AF) e sua relação com o transtorno do espectro autista (TEA).	no período pré-concepcional e início da gravidez como efeito protetor em relação ao TEA, o que deve ser indicado neste período como prevenção ao problema. Segundo as pesquisas analisadas, são necessários mais estudos para conhecer seus efeitos na gravidez, uma vez que o consumo excessivo de AG pode não ser inócuo.
Artigo 4	Vitaminas pré-natais e o risco de transtorno do espectro do autismo na prole: revisão sistemática e meta-análise	Friel <i>et al.</i>	Reino Unido	2021	Revisar sistematicamente a literatura sobre a relação entre suplementos multivitamínicos pré-natais e autismo na prole, e evidências para as abordagens causais aplicadas.	Não mostrou nenhuma associação robusta com autismo na prole. Atualmente, as evidências são inconclusivas e não podemos confirmar uma associação causal entre o uso pré-natal de suplementos multivitamínicos e o autismo na prole.
Artigo 5	Fatores dietéticos maternos e o risco de transtornos do espectro do autismo:	Zhong <i>et al.</i>	Estados Unidos	2020	Resumir as evidências sobre o papel da dieta pré-natal nas características relacionadas ao	No geral, a ingestão maior ou moderada de pré-natal/multivitamínico, ácido fólico e

	uma revisão sistemática das evidências existentes				TEA/TEA e destacar direções futuras.	vitamina D foi associada a reduções nas chances de TEA, embora os resultados não tenham sido uniformes.
Artigo 6	Status de folato no sangue materno durante o início da gravidez e ocorrência de transtorno do espectro do autismo na prole: um estudo de 62 biomarcadores séricos	Egorov <i>et al.</i>	Suécia	2020	Investigar biomarcadores metabólicos maternos em relação à ocorrência de TEA na prole usando regressão logística univariada e análise de rede multivariada.	Encontramos evidências fracas de uma associação positiva entre maiores concentrações séricas maternas de folato e aumento da ocorrência de TEA. Nossos achados sugerem que níveis elevados de folato sérico materno durante o início da gravidez podem estar associados à ocorrência de TEA na prole.
Artigo 7	Exposições gestacionais a ftalatos e ácido fólico e traços autistas em crianças canadenses	Oulhote <i>et al.</i>	Estados Unidos	2020	Examinar a relação entre ftalatos gestacionais e traços autistas em crianças canadenses de 3 a 4 anos de idade. Investigar a potencial modificação do efeito por sexo e suplementação de ácido fólico.	As associações com autismo foram consistente e significativamente mais fortes entre crianças que tiveram menor suplementação pré-natal de ácido fólico (< 400µg) em comparação com aqueles que receberam suplementação adequada de ácido fólico (≥ 400µg).

Artigo 8	Associação do uso materno de ácido fólico e suplementos multivitamínicos nos períodos anteriores e durante a gravidez com o risco de transtorno do espectro do autismo na prole	Levine <i>et al.</i>	Israel	2018	Examinar as associações entre o uso materno de ácido fólico e suplementos multivitamínicos antes e durante a gravidez e o risco de TEA na prole.	A exposição materna ao ácido fólico e/ou suplementos multivitamínicos antes da gravidez foi estatisticamente significativamente associada a uma menor probabilidade de TEA na prole em comparação com nenhuma exposição antes da gravidez.
Artigo 9	A associação entre o uso materno de suplementos de ácido fólico durante a gravidez e o risco de transtornos do espectro do autismo em crianças: uma meta-análise	Wang <i>et al.</i>	China	2017	Reavaliar a relação entre o ácido fólico e o risco de TEA.	Verificou-se que a suplementação com ácido fólico durante a gravidez pode reduzir o risco de TEA
Artigo 10	Suplementação nutricional pré-natal e transtornos do espectro do autismo na coorte de jovens de Estocolmo: estudo de coorte de base populacional	DeVilbiss <i>et al.</i>	Estados Unidos	2017	Determinar se a suplementação nutricional durante a gravidez está associada a um risco reduzido de transtorno do espectro do autismo (TEA) com e sem deficiência intelectual na prole.	O uso materno de multivitamínicos com ou sem adição de ferro ou ácido fólico, ou ambos, foi associado a menores chances de TEA com deficiência intelectual na criança em comparação com mães que

						não usaram multivitaminas, ferro e ácido fólico.
Artigo 11	Metanálise da suplementação materna de ácido fólico durante a gravidez e o risco de transtorno do espectro do autismo em seus filhos	Yu, Li e Zheng.	China	2017	Investigar de forma quantitativa e abrangente a associação entre a suplementação materna de folato durante a gravidez e o risco de transtorno do espectro do autismo (TEA) na prole.	A meta-análise mostrou que a suplementação materna de folato durante a gravidez reduziu significativamente o risco de TEA na prole na população total.
Artigo 12	Nova perspectiva sobre o impacto da suplementação de ácido fólico durante a gravidez no neurodesenvolvimento/autismo em crianças descendentes – uma revisão sistemática	Gao <i>et al.</i>	China	2016	Avaliar de forma abrangente as evidências sobre o impacto do ácido fólico no neurodesenvolvimento, além das DTN.	A suplementação de ácido fólico durante a gravidez pode ter efeitos benéficos no neurodesenvolvimento das crianças, para além do seu efeito comprovado nas DTN. enquanto um estudo mostrou um efeito prejudicial na suplementação de > 5 mg de ácido fólico/dia durante a gravidez.

Os resultados evidenciados foram predominantemente uniformes entre os estudos. Prevaleram os estudos com resultados que reafirmaram a importância do ácido fólico para prevenção de distúrbios neurais, destacando-se a redução do risco de desenvolvimento do TEA associada ao uso do ácido fólico (VISWANATHAN *et al.*, 2023; LIU *et al.*, 2022; SAMPAIO *et al.*, 2021; FRIEL *et al.*, 2021; ZHONG *et al.*, 2020; OULHOTE *et al.*, 2020; LEVINE *et al.*,

2018; WANG *et al.*, 2017; DEVIBISS *et al.*, 2017; Yu, Li e Zheng *et al.*, 2017; GAO *et al.*, 2016). Enquanto isso, apenas um estudo evidenciou uma fraca associação causal do excesso do ácido fólico com o TEA (EGOROVA *et al.*, 2020).

Evidências emergentes sugerem que a suplementação pré-natal pode desempenhar um papel importante na etiologia do TEA. Os estudos que abordam a associação da nutrição materna com o TEA são relativamente recentes, porém esse é um campo de pesquisa que está crescendo rapidamente e que tem fornecido evidências sugestivas sobre a importância de muitos nutrientes na suplementação materna. A maior ênfase dos estudos tem sido sobre o papel do ácido fólico, com vários resultados replicados que apoiam a potencial associação protetora contra o TEA (ZHONG *et al.*, 2020).

Uma adequada condição nutricional materna é fundamental para o desenvolvimento do cérebro fetal, pois o neurodesenvolvimento é sensível ao excesso e à deficiência de determinados nutrientes. Com relação à suplementação de ácido fólico na gravidez, as evidências são significativamente assertivas e predominantes sobre os benefícios dessa prática para o neurodesenvolvimento fetal, recomendando-se uma dosagem diária mínima de 400 microgramas para que seja possível fornecer um efeito protetor para um desenvolvimento neural saudável (LIU *et al.*, 2022).

O início da gravidez é considerado um período crítico para o desenvolvimento do sistema nervoso central. A deficiência de ácido fólico, principalmente no período inicial, pode prejudicar o pleno desenvolvimento cerebral do feto, resultando em anormalidades que podem estar associadas ao TEA (ZHONG *et al.*, 2020). A suplementação pré-natal do ácido fólico é sabidamente fundamental para a prevenção de distúrbios neurais, e, além disso, foi evidenciada como um fator de proteção, prevenindo o desenvolvimento do TEA. Diante dessas descobertas, evidencia-se a importância do papel crítico da suplementação durante a gravidez (LIU *et al.*, 2022).

O uso de suplementos maternos de ácido fólico está relacionado à diminuição do risco de ocorrência do TEA quando comparado com a não exposição a esse nutriente. A não adesão a essa suplementação pré-natal pode ocasionar comprometimento cognitivo, dificuldades para comunicação social, maneirismo comportamental e atrasos no desenvolvimento. Tal efeito benéfico do ácido fólico é evidenciado por pesquisas que demonstraram o risco reduzido de TEA na prole, principalmente quando a suplementação ocorre no período pré-concepcional e no início da gravidez (SAMPAIO *et al.*, 2021). Portanto, a não utilização ou a deficiência da suplementação de ácido fólico pode ser apontada como uma das causas do desenvolvimento do TEA, tendo em vista que as evidências sugerem que mães com baixas concentrações de ácido

fólico no sangue, durante a gravidez, possuem uma probabilidade maior de gerar filhos com TEA. Dessa forma, evidencia-se a importância da suplementação com ácido fólico, durante a gravidez, com o intuito de proteger o desenvolvimento neural da prole (XIAOFANG; MEI; YAN, 2017).

Os nutrientes da suplementação pré-natal conferem inúmeros benefícios para a saúde materna e fetal até que as necessidades fisiológicas estejam satisfeitas. Depois disso, pode-se observar um efeito platô de deficiência ou toxicidade, quando a ingestão é extrema. Os estudos retratam que a curva de risco para o TEA, possivelmente, seria apresentada em formato de U, sugerindo que as baixas concentrações de ácido fólico, assim como as altas concentrações, supostamente, podem representar um risco aumentado no desenvolvimento do transtorno. Porém, tal hipótese permanece sem evidências robustas para sua comprovação (FRIEL *et al.*, 2021).

O organismo humano tem capacidade para metabolizar de forma eficiente a dosagem diária de 1000 microgramas de ácido fólico, e o excesso inabsorvível pode culminar em toxicidade. Para que o ácido fólico seja metabolizado com eficiência, é necessário o bom funcionamento dos mecanismos de absorção. A função anormal desse processo pode gerar uma absorção inadequada de ácido fólico, culminando em excesso dessa substância no sangue. Dessa forma, é notória a importância da suplementação adequada com as formas reduzidas e já metabolizadas de ácido fólico, como o folato, favorecendo uma absorção apropriada e evitando o acúmulo excessivo de formas não metabolizadas (LIU *et al.*, 2022).

O alto nível de ácido fólico materno como fator de risco para o desenvolvimento do TEA foi relacionado como uma evidência fraca (EGOROVA *et al.*, 2020). Não foram encontradas associações robustas sobre tal hipótese, portanto as evidências são inconclusivas, e não é possível afirmar um efeito causal entre o excesso do ácido fólico e o TEA (FRIEL *et al.*, 2021). Enquanto isso, vários estudos demonstram uma associação positiva entre o consumo do ácido fólico durante o pré-natal e a diminuição do risco de ocorrência de TEA na prole.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mediante a realização do presente estudo, foi possível analisar a produção científica acerca da suplementação do ácido fólico na gravidez e sua relação com o TEA, objetivando elucidar a pergunta de pesquisa desenvolvida. Com esse intuito, concluiu-se que não é possível afirmar uma relação positiva entre o excesso de ácido fólico e o desenvolvimento do TEA, tendo em vista que não há evidências suficientes. Dessa forma são necessárias outras pesquisas futuras para que seja possível compreender, de forma ampla, a ação do ácido fólico durante a suplementação pré-natal e seus impactos gerados na prole.

Ademais, os estudos evidenciaram que a suplementação pré-natal adequada de ácido fólico foi fortemente associada à diminuição do risco de desenvolvimento do TEA na prole. Tal resultado, reafirma a importância dessa vitamina, tornando os benefícios do ácido fólico maiores do que qualquer possibilidade de riscos.

Diante dessa perspectiva, é notável e imprescindível a importância da suplementação nutricional durante a gravidez, especialmente no que concerne ao uso do ácido fólico para prevenção de distúrbios neurais, incluindo o TEA. Todavia, mesmo diante da fraca possibilidade de associação entre o excesso e a deficiência de ácido fólico durante a gravidez como fatores de risco para o TEA, é de suma importância a realização de pesquisas científicas mais robustas que considerem e analisem, de forma ampla, a dosagem adequada, a indicação de uso, o tempo de duração, o momento da utilização, entre outros fatores importantes em relação à suplementação do ácido fólico, para que seja possível elucidar de forma completa os impactos dessa vitamina no organismo materno e na prole.

Além disso, faz-se necessário salientar a importância do seguimento das orientações científicas e governamentais acerca da suplementação pré-natal de ácido fólico, assim como a importância do acompanhamento nutricional durante a gestação, para que se assegure uma suplementação ideal e individualizada para cada gestante.

REFERÊNCIAS

- A SUPLEMENTAÇÃO diária com o comprimido de ácido fólico de 5mg disponível no SUS é segura na gestação? **BVS Atenção Primária em Saúde** [Internet]. Núcleo de Telessaúde Maranhão HU-UFMA. 9 jan. 2019. Disponível em: <https://aps-repo.bvs.br/aps/podemos-entregar-a-gestante-a-dose-de-acido-folico-disponivel-na-ubs-5mg-isto-causaria-danos-ao-bebe/>. Acesso em: 14 maio 2023.
- ALMEIDA, M. L.; NEVES, A. S. A Popularização Diagnóstica do Autismo: uma Falsa Epidemia? **Psicologia: Ciência e Profissão**, v. 40, p. e180896, out./dez. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pcp/a/WY8Zj3BbWsqJCz6GvqGFbCR/?lang=pt#>. Acesso em: 20 abr. 2023.
- ARAÚJO *et al.* Segurança do uso de ácido fólico em dosagem elevada durante a gestação. **Fiocruz Brasília**, Brasília, DF, ago. 2021. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/09/1392111/21_rr_depros_acido_folico_gestacao.pdf. Acesso em: 14 abr. 2023.
- BALDINO, C. F. **Prevalência de defeitos do tubo neural no estado de São Paulo antes e após a fortificação das farinhas com ácido Fólico**. São Paulo: Universidade de São Paulo, fev. 2012. Doi: 10.11606/D.7.2011.tde-13022012-153129. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/7/7141/tde-13022012-153129/pt-br.php>. Acesso em: 11 abr. 2023.
- BARDIN, L. **Análise de conteúdo**. 1. ed. São Paulo: Edições 70, 2011. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/7684991/mod_resource/content/1/BARDIN_L_1977_Analise_de_conteudo_Lisboa_edicoes_70_225.20191102-5693-11evk0e-with-cover-page-v2.pdf. Acesso em: 20 maio 2023.
- BESTETTI *et al.* Suplementação de ácido fólico na gravidez: uma revisão de literatura sobre dosagem e consequências do uso excessivo. In: CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS, 23., 2014, Pelotas. Disponível em: https://cti.ufpel.edu.br/siepe/arquivos/2014/CS_03021.pdf. Acesso em: 14 maio 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº344/2002, de 13 de dezembro de 2002. Dispõe sobre o enriquecimento de farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, dez. 2002. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/rdc0344_13_12_2002.html. Acesso em: 14 maio 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº604/2022, de 16 de fevereiro de 2022. Dispõe sobre o enriquecimento obrigatório do sal com iodo e das farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico destinados ao consumo humano. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, fev. 2022. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6394607/RDC_604_2022_COMP.pdf/4af228e9-d771-4e53-95f6-a003a86ac020. Acesso em: 14 maio 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Atenção ao pré-natal de baixo risco / Ministério da Saúde**. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_32.pdf. Acesso em: 14 maio 2023.

CUNHA, P. L. P. **Manual Revisão Bibliográfica Sistemática Integrativa**: a pesquisa baseada em evidências. Belo Horizonte: Grupo Anima Educação, 2014. Disponível em: https://digital.unileao.edu.br/pluginfile.php/396368/mod_resource/content/1/Manual%20Revis%C3%A3o%20Integrativa.pdf. Acesso em: 20 maio 2023.

DEVIBISS *et al.* Suplementação nutricional pré-natal e transtornos do espectro do autismo na coorte de jovens de Estocolmo: estudo de coorte de base populacional. **BMJ**, v. 359, e. j4273, out. 2017. doi: 10.1136/bmj.j4273. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6168830/>. Acesso em: 17 out 2023.

EGOROVA *et al.* Status de folato no sangue materno durante o início da gravidez e ocorrência de transtorno do espectro do autismo na prole: um estudo de 62 biomarcadores séricos. **Mol Autismo**, v. 11, n. 7, jan. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6964211/>. Acesso em: 20 abr. 2023.

ESPOLADOR *et al.* Identificação dos fatores associados ao uso da suplementação do ácido fólico na gestação. **Revista de Enfermagem do Centro Oeste Mineiro**, v. 5, n. 2, p. 1553-1561, 2015. Disponível em: <http://www.seer.ufsj.edu.br/recom/article/view/766/857>. Acesso em: 10 abr. 2023.

FRIEL *et al.* Vitaminas pré-natais e o risco de transtorno do espectro autista da prole: revisão sistemática e meta-análise. **Nutrients**, v. 13, n. 8, jul. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8398897/>. Acesso em: 14 maio 2023.

GAO *et al.* Nova perspectiva sobre o impacto da suplementação de ácido fólico durante a gravidez no neurodesenvolvimento/autismo em crianças descendentes – uma revisão sistemática. **PLoS One**, v. 11, n. 11:e0165626, nov. 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0165626. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5119728/>. Acesso em: 17 out 2023.

HSU, L. P. R. A importância do metilfolato na prevenção dos defeitos abertos do tubo neural. **Revista Femina**, v. 48, n. 3, p. 134-138, 2020. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1095702/femina-2019-483-134-138.pdf>. Acesso em: 09 abr. 2023.

LEVINE *et al.* Associação do uso materno de ácido fólico e suplementos multivitamínicos nos períodos anteriores e durante a gravidez com o risco de transtorno do espectro do autismo na prole. **JAMA Psychiatry**, v. 75, n. 2, p. 176-184, jan. 2018. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4050. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838577/>. Acesso em: 17 out 2023.

LIMA, M. L. P.; PINTO, C. M. R.; LIMA, L. R. Importância do ácido fólico para a formação do tubo neural: revisão de literatura. **Encontro de Extensão, Docência e Iniciação Científica**, [S.l.], v. 7, nov. 2020. ISSN 2446-6042. Disponível em:

<http://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index.php/eedic/article/view/4191>. Acesso em: 11 abr. 2023.

LIU *et al.* Suplementos pré-natais de ácido fólico e transtorno do espectro autista da prole: uma meta-análise e meta-regressão. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 52, n. 2, p. 522-539, mar. 2021. doi: 10.1007/s10803-021-04951-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8813730/>. Acesso em: 11 abr. 2023.

MENDES, S. K.; SILVEIRA, P. C. C. R.; GALVÃO, M. C. Revisão integrativa: método de pesquisa para incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Rev. Texto Contexto Enferm**, Florianópolis, v.17, n.4, p.758-64, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/XzFkq6tjWs4wHNqNjKJLkXQ/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 20 maio 2023.

MILLS, J. L.; MOLLOY, A. M. Reduzindo o risco de transtorno do espectro autista com ácido fólico: pode haver muita coisa boa? **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 115, n. 5, mar. 2022. doi: 10.1093/ajcn/nqac048. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9071475/>. Acesso em: 14 maio 2023.

OULHOTE *et al.* Exposições gestacionais a ftalatos e ácido fólico e traços autistas em crianças canadenses. **Environ Health Perspect**, v. 128, n. 8, fev. 2020. doi: 10.1289/EHP5621. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7064316/>. Acesso em: 17 out 2023.

PAIVA JUNIOR, Francisco. Prevalência de autismo: 1 em 36 é o novo número do CDC nos EUA. **Revista Autismo**, mar. 2023. Disponível em: <https://www.canalautismo.com.br/noticia/prevalencia-de-autismo-1-em-36-e-o-novo-numero-do-cdc-nos-eua/>. Acesso em: 11 ago. 2023.

PRODANOV, C. C.; FREITAS, C. E. **Metodologia do trabalho científico**: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmicos. 2. ed. Rio Grande do Sul: Feevale, 2013. Disponível em: https://digital.unileao.edu.br/pluginfile.php/396359/mod_resource/content/1/EBOOK%20METODOLOGIA%20PRODANOV%20FREITAS.pdf. Acesso em: 20 maio 2023.

SAMPAIO *et al.* Associação da suplementação materna de ácido fólico com o transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 43, n. 10, nov. 2021. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0041-1736298#N10AE7>. Acesso em: 14 maio 2023.

SILVA *et al.* Avaliação da qualidade de vida de crianças que estão no espectro do autismo. **Revista de Enfermagem UFPE on line**, [S.l.], v. 11, n. 9, p. 3461-3470, ago. 2017. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/110246/22187>. Acesso em: 14 maio 2023.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, 2010. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 20 maio 2023.

XIAOFANG, Y.; MEI, L.; YAN, Z. Metanálise da suplementação materna de ácido fólico durante a gravidez e o risco de transtorno do espectro do autismo em seus filhos. **Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi**, v. 19, n. 3, p. 286-291, mar. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7390139/>. Acesso em: 31 out 2023.

VISWANATHAN *et al.* Suplementação de ácido fólico para prevenir defeitos do tubo neural: relatório de evidências atualizado e revisão sistemática para a Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA. **JAMA**, v. 330, n. 5, p. 460–466, ago. 2023. doi:10.1001/jama.2023.9864. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2807740>. Acesso em: 17 out 2023.

WANG *et al.* A associação entre o uso materno de suplementos de ácido fólico durante a gravidez e o risco de transtornos do espectro do autismo em crianças: uma meta-análise. **Mol Autism**, v. 8, n. 51, out 2017. doi: 10.1186/s13229-017-0170-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5625821/>. Acesso em: 17 out 2023.

WILSON *et al.* Diretriz nº 410: Prevenção, Triagem, Diagnóstico e Gestão da Gravidez para Defeitos do Tubo Neural Fetal 2020. **Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada**, v. 43, n. 8, ed. 1, p. 124-139, jan. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2020.11.003>. Disponível em: [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(20\)30901-4/fulltext#%20](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(20)30901-4/fulltext#%20). Acesso em: 14 maio 2023.

ZHONG *et al.* Fatores dietéticos maternos e o risco de transtornos do espectro do autismo: uma revisão sistemática das evidências existentes. **Autism Res.**, v. 13, n. 10, p. 1634-1658, out. 2020. doi: 10.1002/aur.2402. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9234972/>. Acesso em: 14 maio 2023.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Instrumento de coleta de dados elaborado pela autora

Código	Título	Autores	País de Publicação	Ano	Objetivo	Resultados