www.revistaft.com.br

Revista FT | ISSN 1678-0817 | v. 30, n. 164, 2026 | DOI: 10.69849/qskmjh61

Metabolismo do folato e transtorno do espectro autista: bases biológicas e evidências clínicas sobre o ácido folínico — revisão narrativa

Folate metabolism and autism spectrum disorder: biological foundations and clinical evidence on folinic acid — a narrative review

Karla Denise Barros Ribeiro Vasques[1]; Yasmin Macedo de Sousa[1]; Guilherme Emanuel Souza Alencar[1]; Ana Cristhina Fernandes Batista[1]; Lethicya Holanda Cruz[1]; Vitória Maria de Alencar Gomes[1]

RESUMO

O metabolismo dos folatos participa de processos essenciais ao desenvolvimento e funcionamento do sistema nervoso, e alterações em seu transporte cerebral têm sido investigadas em subgrupos de pessoas com transtorno do espectro autista (TEA). Objetiva-se discutir as bases biológicas do metabolismo dos folatos e analisar criticamente as evidências clínicas sobre o uso do ácido folínico (leucovorina) no TEA. Trata-se de revisão narrativa da literatura, elaborada a partir da leitura e seleção por pertinência temática de publicações sobre deficiência cerebral de folato, autoanticorpos contra o receptor alfa de folato e intervenções com leucovorina. A síntese foi organizada em eixos relativos aos mecanismos biológicos, aos achados clínicos e às limitações das evidências. Três ensaios clínicos apresentados no material analisado identificaram resultados favoráveis em alguns desfechos de comunicação, reciprocidade social e comportamento, com diferenças entre populações, doses e intervenções concomitantes. A literatura complementar descreve plausibilidade biológica, mas aponta amostras reduzidas, seguimento curto e insuficiência de dados de segurança prolongada. Conclui-se que a leucovorina

[1] Centro universitário Dr Leão Sampaio

não constitui tratamento estabelecido para o TEA em geral; sua investigação exige ensaios mais robustos e identificação criteriosa dos subgrupos potencialmente beneficiados.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista; Ácido Folínico; Folatos; Deficiência Cerebral de Folato; Revisão Narrativa.

ABSTRACT

Folate metabolism plays essential roles in nervous system development and function, and alterations in cerebral folate transport have been investigated in subgroups of people with autism spectrum disorder (ASD). This narrative review discusses the biological basis of folate metabolism and critically examines clinical evidence on folinic acid (leucovorin) use in ASD. Publications addressing cerebral folate deficiency, folate receptor alpha autoantibodies, and leucovorin interventions were selected through reading and assessment of thematic relevance. Findings were synthesized across biological mechanisms, clinical outcomes, and evidence limitations. Three clinical trials described in the source material reported favorable findings for selected communication, social reciprocity, and behavioral outcomes, although populations, doses, and concomitant interventions differed. Complementary literature supports biological plausibility but highlights small samples, short follow-up, and limited long-term safety data. Leucovorin is not an established treatment for ASD in general; larger controlled trials and careful identification of potentially responsive subgroups are needed.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; Folinic Acid; Folates; Cerebral Folate Deficiency; Narrative Review.

1 INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento caracterizada por dificuldades persistentes na comunicação e na interação social, associadas a padrões restritos e repetitivos de comportamentos, interesses ou atividades. A heterogeneidade de suas manifestações clínicas exige uma abordagem individualizada e multidisciplinar, considerando as necessidades de suporte, as condições associadas e as intervenções fundamentadas em evidências científicas (APA, 2022; Hyman; Levy; Myers, 2020; OMS, 2025).

A etiologia do TEA é multifatorial e envolve a contribuição de variantes genéticas comuns e raras, mecanismos regulatórios e fatores biológicos e ambientais. Estudos recentes reforçam sua heterogeneidade genética, mas não identificam uma causa única nem autorizam atribuir o TEA, de forma geral, a alterações no metabolismo dos folatos (Caballero et al., 2026; Rossignol; Frye, 2021).

A relevância do tema é evidenciada por estimativas epidemiológicas produzidas por diferentes sistemas de informação. A Organização Mundial da Saúde estimou que aproximadamente uma em cada 127 pessoas apresentava autismo em 2021. No Brasil, o Censo Demográfico 2022 identificou aproximadamente 2,4 milhões de pessoas com diagnóstico declarado de TEA, correspondentes a 1,2% da população. Nos Estados Unidos, a vigilância de 2022 identificou aproximadamente uma em cada 31 crianças de oito anos nas localidades monitoradas. Essas estimativas não são diretamente comparáveis em razão das diferenças metodológicas (OMS, 2025; IBGE, 2025; Shaw et al., 2025).

O folato compreende um conjunto de compostos relacionados à vitamina B9. O ácido fólico corresponde à sua forma sintética e oxidada, enquanto o ácido folínico, também denominado leucovorina, constitui uma forma reduzida de folato. Essas substâncias apresentam características químicas e metabólicas distintas: o ácido fólico requer redução inicial pela di-hidrofolato redutase, etapa da qual o ácido folínico não depende. Os derivados ativos do folato participam do metabolismo de um carbono, da síntese de nucleotídeos e de processos de metilação, relevantes para o desenvolvimento neural (NCBI, 2026a, 2026b; NIH, 2022; Batebi et al., 2021).

O transporte de folatos para o sistema nervoso central envolve, entre outros mecanismos, o receptor alfa de folato no plexo coroide. Alterações genéticas em FOLR1 ou autoanticorpos contra esse receptor podem comprometer a disponibilidade cerebral de folato, mesmo diante de concentrações sanguíneas normais. Essa condição específica não deve ser confundida com o TEA em sua totalidade (Goldman, 2025; Rossignol; Frye, 2021).

A leucovorina tem sido estudada como possível intervenção em contextos de alteração do transporte de folato, mas a plausibilidade bioquímica não equivale à demonstração de benefício clínico. Diante da diversidade de resultados e das limitações metodológicas das pesquisas, justifica-se uma síntese crítica que diferencie mecanismos biológicos, resultados de intervenção e recomendações assistenciais. Objetiva-se discutir a relação entre metabolismo dos folatos e TEA

e analisar os benefícios potenciais, as limitações e os aspectos de segurança da leucovorina descritos na literatura.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, desenvolvida com o objetivo de analisar as bases biológicas do metabolismo dos folatos, os mecanismos relacionados à deficiência cerebral de folato e as evidências clínicas sobre a utilização do ácido folínico (leucovorina) em pessoas com transtorno do espectro autista (TEA).

O levantamento bibliográfico contemplou consultas às fontes de informação PubMed, MEDLINE, LILACS, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO e Elsevier, utilizando os termos “Leucovorin” AND “Autism”. A seleção das publicações foi realizada mediante leitura e análise de sua pertinência ao objeto de estudo, considerando estudos clínicos originais, revisões de literatura, publicações de contextualização científica e documentos técnico-institucionais de referência. Foram priorizadas publicações que abordassem os mecanismos biológicos do metabolismo dos folatos, o transporte cerebral de folato, os possíveis efeitos terapêuticos da leucovorina e as limitações das evidências disponíveis.

A análise das publicações ocorreu de forma descritiva e interpretativa, considerando os objetivos, os delineamentos metodológicos, as características das populações investigadas, as intervenções realizadas, os principais resultados e as limitações dos estudos. Para a organização e síntese das evidências, foram estabelecidos três eixos temáticos: (1) metabolismo dos folatos e mecanismos de transporte cerebral; (2) evidências clínicas sobre a utilização da leucovorina no TEA; e (3) limitações metodológicas, segurança e implicações clínicas. Os estudos clínicos originais foram analisados separadamente das revisões, editoriais e documentos regulatórios, utilizados como suporte à contextualização e à discussão crítica dos achados. O estudo de Panda et al. (2024), posteriormente retratado, não foi considerado evidência válida de eficácia ou segurança.

Considerando a natureza narrativa da revisão, não foi adotado protocolo prévio de revisão sistemática nem realizada triagem sistematizada e documentada das publicações. Dessa forma, a síntese não pretende abranger a totalidade das evidências disponíveis, reconhecendo-se como limitações a possibilidade de viés de seleção das fontes e a ausência de avaliação sistemática da qualidade metodológica dos estudos.

3 RESULTADOS E SÍNTESE NARRATIVA

3.1 Metabolismo do folato e deficiência cerebral de folato

Os folatos participam da síntese de purinas e timidilato, da manutenção do DNA e de processos de metilação. No sistema nervoso, a disponibilidade dessas moléculas é relevante para o desenvolvimento celular e para funções metabólicas. A suplementação periconcepcional de ácido fólico, indicada para prevenção de defeitos do tubo neural, não deve ser confundida com a administração farmacológica de leucovorina em indivíduos com TEA (NIH, 2022).

A deficiência cerebral de folato caracteriza-se por baixos níveis de 5-metiltetraidrofolato no líquido cefalorraquidiano, que podem coexistir com concentrações sanguíneas normais. Variantes patogênicas em FOLR1 e autoanticorpos dirigidos ao receptor alfa de folato constituem mecanismos investigados. Manifestações possíveis incluem alterações do desenvolvimento, movimentos anormais e crises epilépticas, não sendo específicas do autismo (Goldman, 2025).

Rossignol e Frye (2021), em revisão sistemática com metanálise, relataram estimativas agrupadas de deficiência cerebral de folato e de autoanticorpos contra o receptor alfa de folato em amostras estudadas de pessoas com TEA. Tais proporções devem ser interpretadas com cautela devido à heterogeneidade e à seleção das amostras, não podendo ser extrapoladas para toda a população autista.

3.2 Evidências clínicas sobre a leucovorina

No material examinado, três ensaios clínicos originais foram identificados como fontes diretas de resultados terapêuticos. O Quadro 1 apresenta suas características e principais limitações; essa seleção descritiva não corresponde a uma amostra exaustiva de estudos clínicos publicados.

Quadro 1 – Caracterização dos ensaios clínicos discutidos na revisão.

Estudo	Delineamento / participantes	Intervenção e achados	Limitações
Renard et al. (2020)	Ensaio piloto controlado por placebo; 19 crianças; 12 semanas	Ácido folínico 10 mg/dia; diferenças favoráveis em escores globais, comunicação e interação social da ADOS; sem diferença relevante na SRS	Amostra pequena e limitações do cegamento
Batebi et al. (2021)	Ensaio randomizado controlado por placebo; 55 participantes analisados; 10 semanas	Leucovorina associada à risperidona; melhora em fala inadequada, estereotipias e hiperatividade/não conformidade; sem efeito significativo em alguns outros desfechos	Intervenção adjuvante; não avalia monoterapia
Zhang et al. (2025)	Ensaio randomizado aberto, com avaliadores cegos; 80 crianças; 76 completaram; 12 semanas	Até 2 mg/kg/dia (máximo 50 mg/dia); melhora em reciprocidade social e achados exploratórios sobre variantes genéticas	Ausência de placebo; subgrupos genéticos pequenos e múltiplas comparações

Fonte: elaboração própria a partir de Renard et al. (2020), Batebi et al. (2021) e Zhang et al. (2025).

3.3 Segurança, biomarcadores e interpretação dos achados

Os estudos clínicos relatam sinais de benefício em determinados desfechos, mas diferem quanto às doses, às medidas utilizadas e às intervenções associadas. A heterogeneidade impede inferir efeito uniforme da leucovorina sobre todas as manifestações do TEA. Os períodos curtos de acompanhamento também limitam a avaliação de segurança em longo prazo.

Zhang et al. (2025) exploraram associações entre resposta clínica e variantes MTHFR A1298C e MTRR A66G. Esses resultados são preliminares e não estabelecem marcadores genéticos validados para selecionar pacientes. Caballero et al. (2026) contribuíram para a compreensão da arquitetura genética heterogênea do TEA, mas não testaram a resposta à leucovorina.

Em 2026, foi publicada nota de retratação do ensaio de Panda et al., originalmente divulgado em 2024. Seus resultados não foram utilizados nesta revisão como evidência favorável ou desfavorável à intervenção (Panda et al., 2026).

4 DISCUSSÃO

A hipótese de utilização do ácido folínico no TEA decorre de mecanismos bioquímicos plausíveis, especialmente quando há comprometimento do transporte cerebral de folatos. Entretanto, a relação entre esses mecanismos e a resposta terapêutica permanece incompletamente esclarecida. A identificação de autoanticorpos ou polimorfismos não deve ser tomada isoladamente como diagnóstico de deficiência cerebral de folato nem como indicação universal de tratamento (Goldman, 2025; AAP, 2026).

Os resultados de Renard et al. (2020) e Zhang et al. (2025) convergem parcialmente quanto a determinados desfechos sociais, embora tenham utilizado doses, escalas e delineamentos distintos. Batebi et al. (2021) encontraram melhora em aspectos de comunicação e comportamento, mas em associação com risperidona. A interpretação conjunta sugere potencial terapêutico a investigar, e não eficácia consolidada para o TEA de maneira geral.

As limitações apontadas por Coghill e Guastella (2026) incluem amostras pequenas, duração reduzida, diferenças de seleção e dificuldades de cegamento. A retratação de um ensaio reforça a necessidade de verificar a integridade das publicações antes de incorporá-las à síntese científica. A revisão de Frye e Rossignol (2026), sobre ácido fólico não metabolizado, fornece contexto bioquímico, mas não representa prova direta de eficácia da leucovorina no TEA.

No campo regulatório, a aprovação da leucovorina pela Food and Drug Administration em 2026 para deficiência cerebral de transporte de folato relacionada a FOLR1 não corresponde a uma aprovação para tratamento do autismo em geral (FDA, 2026). A American Academy of Pediatrics também não recomenda seu uso rotineiro em crianças autistas com base nas evidências disponíveis (AAP, 2026). A avaliação clínica deve distinguir indicações específicas relacionadas à deficiência cerebral de folato de intervenções experimentais voltadas a manifestações do TEA.

Esta revisão apresenta como limitação o caráter narrativo e a seleção por pertinência temática, sem protocolo prospectivo, estratégias de busca integralmente recuperáveis ou avaliação formal do risco de viés. Portanto, não permite estimar efeitos combinados nem afirmar que todos os estudos relevantes foram identificados. Pesquisas futuras devem priorizar ensaios multicêntricos,

controlados por placebo, com seguimento prolongado, definição prévia de desfechos, monitoramento sistemático de eventos adversos e investigação rigorosa de biomarcadores.

5 CONCLUSÃO

A literatura analisada sustenta a plausibilidade biológica da relação entre o metabolismo cerebral dos folatos e manifestações presentes em determinados subgrupos de pessoas com TEA. Os ensaios clínicos discutidos relataram resultados favoráveis em alguns domínios da comunicação, da reciprocidade social e do comportamento, mas apresentam limitações que impedem generalizações. A leucovorina não deve ser considerada tratamento estabelecido ou rotineiro para o TEA em geral. Sua eventual utilização em condições clínicas específicas requer avaliação individualizada por profissionais habilitados e não substitui intervenções recomendadas. São necessários estudos controlados de maior qualidade, com avaliação de segurança em longo prazo e identificação de subgrupos potencialmente responsivos.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Frequently asked questions for pediatricians and other prescribing pediatric clinicians: leucovorin use in autism and cerebral folate deficiency. Itasca, 2026. Disponível em: https://www.aap.org/en/patient-care/autism/use-of-leucovorin-in-autistic-pediatric-patients/frequently- asked-questions-faqs-for-pediatricians-and-other-prescribing-pediatric-clinicians/. Acesso em: 25 ago. 2026.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR. 5. ed. rev. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing, 2022.

BATEBI, N. et al. Folinic acid as adjunctive therapy in treatment of inappropriate speech in children with autism: a double-blind and placebo-controlled randomized trial. Child Psychiatry & Human Development, v. 52, p. 928-938, 2021. DOI: 10.1007/s10578-020-01072-8.

COGHILL, D.; GUASTELLA, A. J. Can leucovorin (folinic acid) treat autism features? CNS Drugs, v. 40, p. 493-495, 2026. DOI: 10.1007/s40263-026-01273-0.

CABALLERO, Madison; SATTERSTROM, F. Kyle; DE RUBEIS, Silvia; BUXBAUM, Joseph D.; MAHJANI, Behrang. Identification of moderate effect size genes in autism spectrum disorder through a novel gene pairing approach. Communications Biology, London, v. 9, art. 1146, 2026. DOI: https://doi.org/10.1038/s42003-026-10380-z. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s42003-026-10380-z. Acesso em: 23 set. 2026.

FRYE, Richard E.; ROSSIGNOL, Daniel A. Unmetabolized folic acid: biology, epidemiology, and clinical consequences: a systematic review. Nutrients, Basel, v. 18, n. 17, art. 2887, set. 2026. Disponível em: https://doi.org/10.3390/nu18172887. Acesso em: 23 set. 2026.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA approves first treatment for patients with cerebral folate transport deficiency. Silver Spring, 10 mar. 2026. Disponível em: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-patients-cerebral -folate-transport-deficiency. Acesso em: 25 ago. 2026.

GOLDMAN, I. D. FOLR1-related cerebral folate transport deficiency. In: ADAM, M. P. et al. (ed.). GeneReviews. Seattle: University of Washington, 2024. Atualizado em: 18 dez. 2025. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599286/. Acesso em: 25 ago. 2026.

HYMAN, S. L.; LEVY, S. E.; MYERS, S. M. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. Pediatrics, v. 145, n. 1, e20193447, 2020. DOI: 10.1542/peds.2019-3447.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censo Demográfico 2022: pessoas com deficiência e pessoas diagnosticadas com transtorno do espectro autista: resultados preliminares da amostra. Rio de Janeiro: IBGE, 2025. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?id=2102178&view=detalhes. Acesso em: 25 ago. 2026.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PubChem compound summary for CID 135398658: folic acid. Bethesda, 2026a. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Folic-Acid. Acesso em: 25 ago. 2026.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PubChem compound summary for CID 135403648: leucovorin. Bethesda, 2026b. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Folinic-acid. Acesso em: 25 ago. 2026.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Office of Dietary Supplements. Folate: fact sheet for health professionals. Bethesda, 2022. Disponível em: https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/. Acesso em: 25 ago. 2026.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Autism. Genebra, 17 set. 2025. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders. Acesso em: 25 ago. 2026.

PANDA, P. K. et al. Retraction note: efficacy of oral folinic acid supplementation in children with autism spectrum disorder: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. European Journal of Pediatrics, v. 185, art. 109, 2026. DOI: 10.1007/s00431-026-06769-x.

RENARD, Emeline; LEHEUP, Bruno; GUÉANT-RODRIGUEZ, Rosa-Maria; OUSSALAH, Abderrahim; QUADROS, Edward V.; GUÉANT, Jean-Louis. Folinic acid improves the score of autism in the EFFET placebo-controlled randomized trial. Biochimie, Paris, v. 173, p. 57-61, jun. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.04.019. Acesso em: 23 set. 2026.

ROSSIGNOL, D. A.; FRYE, R. E. Cerebral folate deficiency, folate receptor alpha autoantibodies and leucovorin treatment in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. Journal of Personalized Medicine, v. 11, n. 11, art. 1141, 2021. DOI: 10.3390/jpm11111141.

SHAW, K. A. et al. Prevalence and early identification of autism spectrum disorder among children aged 4 and 8 years: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 16 sites, United States, 2022. MMWR Surveillance Summaries, v. 74, n. SS-2, p. 1-22, 2025. DOI: 10.15585/mmwr.ss7402a1.

ZHANG, C. et al. Safety and efficacy of high-dose folinic acid in children with autism: the impact of folate metabolism gene polymorphisms. Nutrients, v. 17, n. 9, art. 1602, 2025. DOI: 10.3390/nu17091602.