

A relação entre suplementação de ácido fólico na gestação e o risco de autismo: uma revisão integrativa da literatura do período 2017-2026

The relationship between folic acid supplementation during pregnancy and the risk of autism: an integrative literature review from 2017-2026

Relación entre la suplementación con ácido fólico durante el embarazo y el riesgo de autismo: una revisión integradora de la literatura de 2017 a 2026

DOI: 10.54901/educa.v9-420

Jorge Luis Vieira Campos¹

Sueli de Souza Costa²

Flávia Cristina Lima de Sousa Castro³

José Braz Costa Castro Junior⁴

Thiago Dutra Mendonça⁵

RESUMO: A suplementação de ácido fólico durante a gestação é amplamente recomendada para a prevenção de defeitos do tubo neural. Contudo, pesquisas recentes têm investigado sua possível relação com o risco de desenvolvimento do transtorno do espectro autista (TEA) em crianças, apontando resultados por vezes divergentes. Diante disso, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura publicada entre 2017 e 30 de abril de 2026, analisando evidências sobre a relação entre a suplementação de ácido fólico na gestação e o risco de TEA. A busca foi conduzida nas bases de dados LILACS, SciELO e PubMed, a partir da pergunta norteadora: “Qual a relação entre a suplementação de ácido fólico na gestação e o risco de desenvolvimento de autismo em crianças?”. Foram incluídos artigos científicos disponíveis na íntegra, nos idiomas português e inglês. Na busca inicial, identificaram-se 96 estudos, dos quais 12 artigos empíricos atenderam aos critérios de inclusão e compuseram a amostra final. A maioria dos estudos associa a suplementação de ácido fólico no período periconcepcional e no início da gestação à redução do risco de TEA, embora essa associação possa variar conforme a dose administrada e a janela de exposição. Dessa forma, conclui-se que a suplementação de ácido fólico no período periconcepcional e no início da gestação exerce papel relevante no neurodesenvolvimento humano, associando-se à redução do risco de TEA, desde que utilizada em doses adequadas e dentro da janela de exposição apropriada.

Palavras-chave: Ácido Fólico; Gravidez; Suplementos Nutricionais; Transtorno do Espectro Autista.

¹ Graduando em Medicina, Universidade Federal do Maranhão, Pinheiro, Maranhão, Brasil.

E-mail: jlv.campos@discente.ufma.br

² Doutora em Ciências Odontológicas, Universidade Federal do Maranhão, Pinheiro, Maranhão, Brasil.

E-mail: sueli.costa@ufma.br

³ Especialista em Radiologia Médica, Universidade Federal do Maranhão, Pinheiro, Maranhão, Brasil.

E-mail: flaviacristina@outlook.com

⁴ Especialista em Saúde da Família e Comunidade, Universidade Federal do Maranhão, Pinheiro, Maranhão, Brasil. E-mail: josebraz.b@gmail.com

⁵ Mestre em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, Pinheiro, Maranhão, Brasil.

E-mail: Thiago.dm@ufma.br

1. INTRODUÇÃO

O ácido fólico, ou vitamina B9, é uma vitamina hidrossolúvel que é armazenada no corpo, sendo encontrada em vegetais como espinafre, repolho e brócolis, além de vísceras como fígado e rim, também sendo presente em ovo e leite (Bonifacio *et al.*, 2026). O corpo não consegue produzir a vitamina B9 de forma endógena, o que torna a ingestão dietética e complementar um fator estritamente obrigatório para a homeostase celular (Clement *et al.*, 2025). A suplementação de ácido fólico deve ser iniciada pelo menos trinta dias antes da data em que se planeja engravidar e mantida durante toda a gestação, atuando diretamente para a prevenção de defeitos do tubo neural (Brasil, 2022). No entanto, é fundamental que a ingesta seja realizada na dosagem correta e sob orientação médica detalhada (Kadali *et al.*, 2025).

A quantidade de ácido fólico indicada, tanto antes quanto durante a gravidez, é de 0,4 mg, o que equivale a 400 µg uma vez ao dia (Zhang *et al.*, 2025). Contudo, devido à indisponibilidade do ácido fólico na dose de 400 mcg no Sistema Único de Saúde (SUS), têm sido prescritas doses elevadas para todas as gestantes na rede pública (Brasil, 2022). Entretanto, por mais que a dose administrada rotineiramente ultrapasse os valores indicados nos guias internacionais, os benefícios profiláticos para o feto superam expressivamente os potenciais riscos (Brasil, 2021).

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição do desenvolvimento caracterizada por deficiências persistentes na comunicação, interação social e pela presença de padrões restritos e repetitivos de comportamentos, interesses ou atividades (Alampi *et al.*, 2024). Pesquisas demonstram que a suplementação de ácido fólico antes, e durante a gestação, pode estar associada à redução das taxas de incidência do TEA (Roufael *et al.*, 2023). Entretanto, outras vertentes da literatura demonstram uma certa preocupação sobre o uso de dosagens suprafisiológicas crônicas, sugerindo que o excesso pode levar a alterações neurológicas adversas na prole (Brasil, 2021).

Um estudo de Huguet *et al.* (2016) destaca que os fatores genéticos desempenham papel central na origem do TEA. Segundo os autores, mutações ou variações em diferentes genes, ultrapassando mais de 100 loci de risco mapeados para o TEA, podem interferir diretamente no desenvolvimento cerebral primitivo (Saha *et al.*, 2022). Esse processo impacta severamente a formação das sinapses, a sinalização neuronal e a regulação hormonal do metabolismo (Hoxha *et al.*, 2021). Isso reforça a compreensão moderna do TEA como uma condição neurobiológica altamente complexa, influenciada por múltiplos elementos genéticos e biológicos (Tisato *et al.*, 2021).

Pesquisas recentes têm demonstrado uma possível relação de proteção e redução de traços do TEA na suplementação controlada do ácido fólico periconcepcional (Fadila *et al.*, 2021). Já outros estudos populacionais de acompanhamento não encontraram associação estatisticamente significativa com o uso desse suplemento específico durante a geração (Zhang *et al.*, 2018).

Ainda não se compreende completamente como a suplementação de ácido fólico na gestação pode influenciar as vias etiológicas do TEA, sendo necessário realizar novas pesquisas com maior número de participantes e acompanhamento prolongado (Holland *et al.*, 2026). Por outro lado, as evidências atuais sugerem que vários fatores ambientais amplamente debatidos, incluindo vacinação, tabagismo materno, exposição ao timerosal e as tecnologias de reprodução assistida não possuem nexos causais relacionados ao risco de TEA (Modabbernia *et al.*, 2017). Com isso, uma vez que há poucos trabalhos que exploram esse tema no Brasil sob uma perspectiva integrativa contemporânea, a presente pesquisa objetivou investigar a relação entre a suplementação de ácido fólico na gestação e o risco de desenvolvimento de autismo.

2. MÉTODO

Esta pesquisa trata-se de uma revisão integrativa da literatura que investigou, mediante abordagem metodológica de síntese ampla acerca do tema, a relação entre a suplementação de ácido fólico durante a gravidez e a incidência de autismo. A pesquisa reuniu dados bibliográficos de fontes secundárias para a realização de análises acerca do tema. Ademais, os artigos de revisão constituem uma investigação por menorizada de trabalhos com diferentes metodologias, fato que torna indispensável a identificação, filtragem e a análise crítica em relação aos trabalhos selecionados.

As publicações adquiridas foram provenientes de bases de dados eletrônicas Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Publicações Médicas (PUBMED). Para a coleta de dados, foram utilizados os estudos com abrangência na relação entre a suplementação de ácido fólico na gestação e o risco de autismo. A pesquisa foi realizada em cinco etapas, sendo elas: 1) Formação do principal conceito direcionador da pesquisa: “Qual a relação entre a suplementação de ácido fólico na gestação e o risco de desenvolvimento de autismo em crianças?”; 2) Busca de trabalhos correlacionados ao tema publicados no período de 2017 a 30 de abril de 2026, conforme os critérios de inclusão e de exclusão; 3) Coleta de dados; 4) Observação crítica dos trabalhos selecionados; 5) Apresentação e discussão de resultados.

Os descritores utilizados, obtidos através da busca dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH), foram os seguintes: “ácido fólico”, “gravidez”, “suplementos nutricionais”, “transtorno autístico”, “folic acid”, “pregnancy”, “Dietary Supplements”, “autistic disorder”, utilizando-se o conector booleano AND.

Para a seleção dos artigos científicos, adotaram-se como critérios de inclusão estudos empíricos observacionais, publicados entre 01 de janeiro de 2017 e 30 de abril de 2026, disponíveis integralmente online, nos idiomas português ou inglês, que respondessem à pergunta norteadora da pesquisa. Foram considerados estudos empíricos aqueles que apresentassem dados primários ou secundários oriundos de investigações observacionais, incluindo estudos de coorte, caso-controle e estudos populacionais, conduzidos com gestantes e/ou seus descendentes, com avaliação da suplementação de ácido fólico e desfechos relacionados ao transtorno do espectro autista.

Foram excluídos da amostra artigos duplicados, artigos de revisão, bem como estudos que não apresentassem delineamento empírico ou que não abordassem diretamente a relação entre a suplementação de ácido fólico durante a gestação e o risco de TEA. A pesquisa foi conduzida por dois pesquisadores de forma independente, seguindo as diretrizes do protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A seleção dos estudos empíricos foi realizada mediante leitura dos títulos, resumos e, posteriormente, dos textos completos. Para a seleção dos estudos, utilizou-se o diagrama de fluxo proposto por Page *et al.* (2021), que orientou as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos, garantindo maior rigor metodológico e transparência no processo de revisão.

Dos artigos selecionados, foram extraídas informações sobre autor/ano de publicação, tipo de metodologia utilizada, resultados e conclusões destes autores. Posteriormente, os dados foram organizados em quadros, para auxiliar na análise dos artigos encontrados nas bases de dados, bem como na discussão a respeito desses trabalhos.

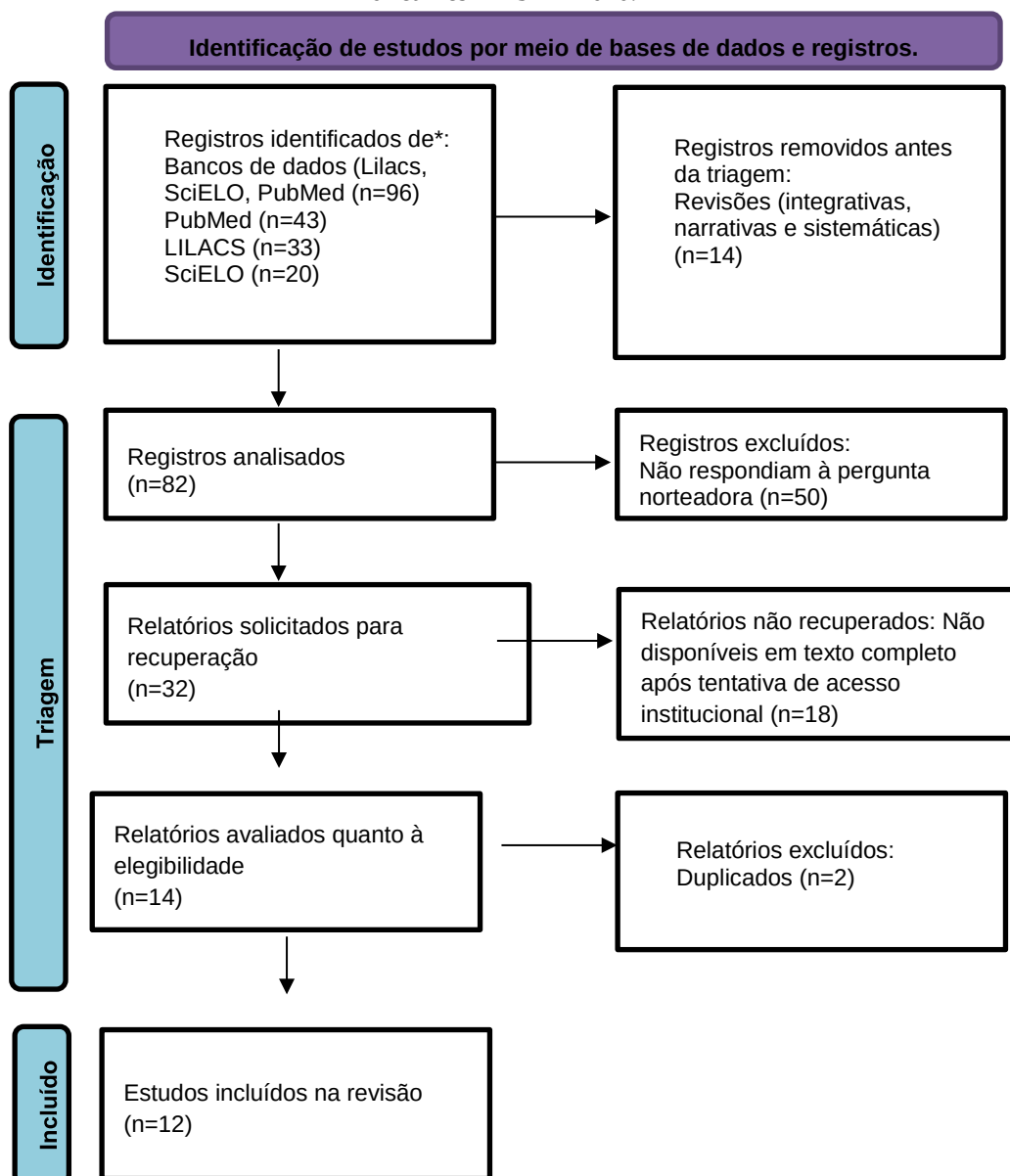
No que concerne às questões éticas, foi dispensada a apresentação deste trabalho ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), respeitando os princípios da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

3. DISCUSSÃO E RESULTADOS

Na primeira rodada de buscas realizadas nas bases de dados eletrônicas Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library

Online (SciELO) e Publicações Médicas (PubMed), foram identificados 96 registros potencialmente relacionados ao tema da pesquisa. Desse total, 14 registros foram removidos previamente à etapa de triagem por não se enquadrarem como estudos empíricos, incluindo revisões integrativas, narrativas e sistemáticas. Assim, 82 registros foram considerados para a etapa de triagem. Na fase de análise dos títulos e resumos, 50 estudos foram excluídos por não responderem diretamente à pergunta norteadora da pesquisa, permanecendo 32 para tentativa de recuperação do texto completo. Desses, 18 não foram recuperados devido à indisponibilidade de acesso ao texto integral nas bases consultadas, mesmo após tentativa de acesso através da instituição, restando nove estudos para avaliação quanto à elegibilidade. Após essa etapa, dois estudos foram excluídos por duplicidade, resultando na inclusão final de 12 estudos empíricos que atenderam integralmente aos critérios de inclusão e compuseram a amostra final da revisão.

Figura 1 – Fluxograma do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos, conforme as diretrizes PRISMA 2020.



Fonte: Os autores (2026).

O Quadro 1 apresenta a síntese dos estudos empíricos incluídos nesta revisão integrativa, contemplando informações referentes aos autores e ano de publicação, tipo de metodologia e objetivos, principais resultados e conclusões, com ênfase na relação entre a suplementação de ácido fólico durante a gestação e o risco de desenvolvimento do transtorno do espectro autista em crianças.

Quadro 1.: Resultados da seleção de artigos para a presente revisão.

Autor / Ano	Tipo de estudo	Resultados	Conclusão
Bagdasarian <i>et al.</i> (2026)	Estudo experimental translacional e de imagem molecular realizado na Suíça, avaliando a cinética em 6 modelos celulares humanos independentes.	Capturou em tempo real a dinâmica de transporte e captação do ácido fólico através de receptores específicos de folato (FRA) no sistema nervoso.	Evidencia biologicamente o papel ativo e a alta afinidade do folato nos receptores cerebrais, fundamentando sua importância molecular na neuroproteção.
Giorlandino <i>et al.</i> (2025)	Estudo transversal do tipo caso-controle realizado na Turquia, envolvendo uma amostra de n=152 crianças (76 no grupo TEA e 76 controles) e os seus respectivos pais.	Avaliou uma ampla matriz de características psicossociais, pré-natais, perinatais e pós-natais associadas diretamente ao diagnóstico clínico de TEA.	Múltiplos fatores do período gestacional e parental interagem entre si, influenciando de forma cumulativa o ambiente de desenvolvimento infantil.
Abate <i>et al.</i> (2025)	Revisão guarda-chuva de escopo global, sintetizando dados de 7 meta-análises e 42 estudos primários, totalizando uma amostra agregada de n=156.423 participantes.	Sintetizou as evidências robustas sobre a associação entre suplementação pré-natal de ácido fólico/multivitamínicos e o risco de TEA na prole.	A suplementação sistemática e precoce de ácido fólico atua como um fator protetor consistente na redução global do risco de TEA.
Yu <i>et al.</i> (2025)	Revisão guarda-chuva de base populacional global, consolidando dados de 11 revisões sistemáticas e metaanálises que englobam uma amostra cumulativa de n=81.347 binômios mãe/filho.	Consolida o impacto e a magnitude do efeito da suplementação de ácido fólico materno sobre o risco geral de distúrbios do desenvolvimento neurológico.	Evidências epidemiológicas de alto nível metodológico confirmam o benefício preventivo do ácido fólico sobre o neurodesenvolvimento fetal.
Carty <i>et al.</i> (2025)	Estudo epidemiológico de coorte de nascimento (Coorte MIREC) realizado no Canadá, acompanhando longitudinalmente n=1.214 gestantes e os seus filhos até à idade pré-escolar.	Investigou a exposição a agentes químicos e flocos na gestação e a sua interação com o status de folato na manifestação de comportamentos do espectro.	O status nutricional de folato materno interage diretamente com exposições químicas, atuando como um potencial modulador de desfechos comportamentais.
Van Rooij <i>et al.</i> (2025)	Estudo de coorte de imagem prospectiva realizado na Holanda, avaliando dados de neuroimagem de n=1.458 crianças.	Avaliou o impacto da suplementação pré-natal de folato e vitamina D na estrutura cerebral e volume de substância cinzenta/branca em crianças com traços de TEA.	A presença adequada de micronutrientes como o folato no início da gestação está associada à preservação de parâmetros microestruturais cerebrais saudáveis.
Alampi <i>et al.</i> (2025)	Estudo de coorte de nascimento longitudinal realizado no Canadá, avaliando dados detalhados de biomarcadores de n=1.157 gestantes.	Avaliou a coexposição a misturas químicas ambientais e os níveis séricos de folato, mapeando o impacto cumulativo em traços autistas na infância.	O folato atua como um importante escudo bioquímico, mitigando de forma significativa os efeitos adversos induzidos por misturas químicas ambientais.
Avram <i>et al.</i> (2025)	Estudo epidemiológico baseado em coorte de nascimento longitudinal realizado no Reino Unido, acompanhando n=1.114 pares de mães e filhos.	Analizou a associação direta de variáveis obstétricas de nascimento e fatores nutricionais pré-natais com a incidência de diagnósticos de autismo.	Variáveis do ambiente uterino e fatores de nascimento constituem preditores de relevância clínica para a trajetória do neurodesenvolvimento.
Araszkiewicz <i>et al.</i> (2025)	Análise comparativa observacional de dados de monitoramento clínico	Comparou a eficácia, taxas de absorção e o uso de diferentes formas químicas de folato	A escolha da forma química do folato na prática clínica é decisiva para otimizar a

	realizada na Polónia, avaliando protocolos farmacológicos de n=52 gestantes.	administradas na rotina de intervenção médica.	biodisponibilidade individual e contornar falhas metabólicas.
Bragg <i>et al.</i> (2025)	Análise metodológica crítica e avaliação epidemiológica conduzida nos Estados Unidos, auditando dados populacionais de coortes que somam exatamente n=1.851.341 crianças.	Discutiu o impacto de vieses metodológicos, desenho amostral e fatores de confusão na análise de associação versus causalidade no TEA.	Alertas sobre riscos gestacionais ambientais exigem rigor estatístico extremo para diferenciar meras correlações de relações causais verdadeiras.
Pack <i>et al.</i> (2026)	Estudo de coorte prospectivo derivado do ensaio clínico FACT realizado no Canadá, acompanhando a longo prazo n=2.403 crianças desde o período uterino.	Realizou o acompanhamento longitudinal controlado de crianças cujas mães foram submetidas a dosagens específicas de ácido fólico no pré-natal.	Dados longitudinais controlados validam o impacto preventivo e o robusto perfil de segurança de longo prazo do folato no neurodesenvolvimento infantil.
Pan <i>et al.</i> (2025)	Estudo experimental in vivo conduzido em n=48 ratos Wistar (modelos animais padronizados) na China para avaliação de compostos metabólicos.	Analizou o impacto comportamental e funcional de diferentes concentrações do suplemento sobre o estresse oxidativo e respostas sinápticas.	Evidências funcionais indicam melhoria de parâmetros comportamentais secundários em modelos experimentais submetidos ao suporte fólico controlado.

Fonte: Os autores (2026).

No conjunto dos doze artigos avaliados, seis trabalhos (n=6) concentraram-se em demonstrar as evidências moleculares, clínicas e epidemiológicas da neuroproteção exercida pelo folato, mapeando desde a afinidade de receptores cerebrais específicos até a preservação microestrutural de parâmetros corticais e redução global do risco de TEA em grandes desenhos observacionais e revisões guarda-chuva (Bagdasarian *et al.*, 2026; Abate *et al.*, 2025; Yu *et al.*, 2025; van Rooij *et al.*, 2025; Alampi *et al.*, 2025; Pack *et al.*, 2026). Os achados desse bloco convergem ao apontar que a estabilidade do sistema nervoso fetal depende diretamente da biodisponibilidade e do aporte adequado de micronutrientes no período periconcepcional, atuando inclusive como um escudo bioquímico capaz de mitigar danos. A robustez dessas conclusões é respaldada por casuísticas massivas e dados longitudinais controlados que validam o perfil de segurança e o benefício preventivo de longo prazo do folato no neurodesenvolvimento infantil (Bagdasarian *et al.*, 2026; Abate *et al.*, 2025; Yu *et al.*, 2025; Van Rooij *et al.*, 2025; Alampi *et al.*, 2025; Pack *et al.*, 2026).

Em contrapartida, três investigações (n=3) deslocaram o foco para a natureza eminentemente multifatorial do TEA, problematizando os limites das análises epidemiológicas puras e a interferência cumulativa de determinantes psicossociais, intercorrências perinatais e variáveis obstétricas complexas (Giorlandino *et al.*, 2025; Avram *et al.*, 2025; Bragg *et al.*,

2025). Esses estudos advertem que o diagnóstico do espectro é influenciado por uma intrincada rede de fatores ambientais e parentais, conforme documentado empiricamente na coorte longitudinal de 1.114 binômios de Avram *et al.* (2025) e no desenho de caso-controle de Giorlandino *et al.* (2025). Adicionalmente, a análise metodológica crítica baseada na auditoria de registros populacionais de Bragg *et al.* (2025) introduz um alerta indispensável sobre a necessidade de extremo rigor estatístico para diferenciar meras correlações secundárias de nexos causais verdadeiros no ambiente uterino (Giorlandino *et al.*, 2025; Avram *et al.*, 2025; Bragg *et al.*, 2025).

Por fim, três artigos (n=3) trouxeram contribuições fundamentais sobre os debates emergentes envolvendo diferentes formulações farmacológicas do nutriente, taxas de absorção individuais e a necessidade de refinar a análise sobre a coexposição a xenobióticos, modelos experimentais e agentes químicos cotidianos (Carty *et al.*, 2025; Araszkievicz *et al.*, 2025; Pan *et al.*, 2025). Os resultados evidenciam que a eficácia da intervenção é otimizada quando se considera a escolha da forma química do folato para contornar falhas metabólicas individuais, como demonstrado na avaliação clínica de n=52 gestantes realizada por Araszkievicz *et al.* (2025). Paralelamente, as discussões e dados de coortes ambientais revelam que o status nutricional de folato materno interage diretamente com exposições a floretos e outros compostos, demandando uma abordagem personalizada na prática clínica para garantir a plena homeostase celular da prole (Carty *et al.*, 2025; Araszkievicz *et al.*, 2025; Pan *et al.*, 2025).

A análise comparativa dos estudos selecionados revela que a influência do ácido fólico no desenvolvimento neurológico não é um fenômeno linear, mas sim uma complexa interação dependente de tempo, dose e genética (Bagdasarian *et al.*, 2026). Entre os achados da presente pesquisa, van Rooij *et al.* (2025) demonstram, em uma coorte prospectiva com neuroimagem estrutural realizada na Holanda, que o uso materno de suplementos de ácido fólico e multivitamínicos, tanto antes quanto durante a gestação, está associado a uma redução significativa do risco de TEA nos descendentes. Esse resultado converge com a literatura científica ampla, que tem evoluído de uma visão clássica focada apenas em malformações estruturais macroscópicas para um entendimento de papel metabólico refinado na arquitetura cerebral (Umar *et al.*, 2026). Nesse sentido, Araszkievicz *et al.* (2025) reforçam, a partir de uma análise observacional de monitoramento e triagem clínica conduzida na Polônia, que o folato não atua apenas no fechamento do tubo neural, mas é um determinante crítico para processos de metilação global do DNA no cérebro fetal. Essa regulação epigenética, amplamente discutida na literatura contemporânea, influencia a expressão de genes ligados à sinaptogênese e ao comportamento social (Yoo *et al.*, 2026). Isso sugere que a proteção

conferida pelo ácido fólico abrange a integridade funcional da rede neuronal, e não apenas a sua formação anatômica básica (Li *et al.*, 2026).

Conforme os achados da presente pesquisa, Giorlandino *et al.* (2025) destacam, por meio de um estudo transversal do tipo caso-controle realizado na Turquia, que o TEA, por ser uma condição multifatorial, apresenta uma vulnerabilidade aumentada quando os processos de metilação do DNA são prejudicados por insuficiência nutricional materna, especialmente de folato. Enquadrado nesse mesmo panorama, a literatura científica ampla ressalta que a metilação do DNA é o principal mecanismo epigenético pelo qual nutrientes doadores de metil modulam a expressão gênica durante a neurogênese (Haghani *et al.*, 2025). Falhas nesse suporte nutricional podem levar a uma reprogramação funcional persistente de genes neuronais essenciais (Wu *et al.*, 2025). De acordo com Farhat *et al.* (2025), essa alteração compromete a arquitetura sináptica e contribui para a patogênese de desfechos neurocomportamentais típicos do espectro autista.

Nos achados da presente pesquisa, Carty *et al.* (2025) esclarecem, em um estudo epidemiológico de coorte de nascimento executado no Canadá, que o mecanismo biológico central desse efeito protetor reside na integridade do ciclo do carbono. Nesse sistema metabólico, o folato desempenha o papel de doador primário de grupos metil, os quais são quimicamente essenciais para a síntese de neurotransmissores e para a regulação dos níveis de homocisteína (Steane *et al.*, 2025). Para complementar esse achado, a literatura científica ampla destaca que a eficiência desse ciclo não depende apenas da ingestão bruta do nutriente, mas da sua conversão biológica intracelular (Chen *et al.*, 2025a). Sem esse equilíbrio metabólico, o acúmulo de homocisteína pode gerar estresse oxidativo e neurotoxicidade celular (Chen *et al.*, 2025b). Isso compromete o desenvolvimento sináptico e reforça a tese de que o status metabólico real da gestante é mais determinante do que a suplementação isolada (Ikeda *et al.*, 2024).

Para Alampi *et al.* (2025), estudo também encontrado entre os resultados da presente pesquisa que consistiu em uma coorte de nascimento longitudinal desenvolvida no Canadá, quando os níveis de folato são insuficientes, ocorre um aumento sistêmico da homocisteína, um aminoácido que, em altas concentrações, exerce efeitos neurotóxicos e pró-inflamatórios no ambiente uterino. Complementando essa perspectiva, a literatura científica ampla afirma que a hiper-homocisteinemia atua como um gatilho para o estresse oxidativo placentário (Jadhav *et al.*, 2024). Esse estado inflamatório crônico interfere na sinalização de neurotransmissores e na poda sináptica (Lee *et al.*, 2026). De acordo com Sarno *et al.* (2026), esses processos, quando alterados durante janelas críticas do desenvolvimento, estão intimamente ligados à

manifestação de comportamentos repetitivos e déficits de comunicação característicos do espectro autista.

Na presente pesquisa, Bragg *et al.* (2025) demonstram, através de uma avaliação epidemiológica e auditoria crítica conduzida nos Estados Unidos, que a toxicidade metabólica decorrente de desequilíbrios no folato pode comprometer a poda sináptica e a migração neuronal. Para esses autores, a manutenção de níveis séricos estáveis de folato, especialmente no primeiro trimestre, não apenas garante a replicação celular, mas protege o cérebro fetal contra insultos metabólicos internos (Almuhaisen *et al.*, 2026). Em consonância com esses resultados, a literatura científica ampla ressalta que a estabilidade do folato é crucial para a regulação do fator neurotrófico derivado do cérebro (Nguyen *et al.*, 2026). A flutuação excessiva ou a insuficiência deste nutriente altera a densidade das espinhas dendríticas e a organização das camadas corticais (Davis Jones *et al.*, 2026). Isso sugere que a proteção do folato vai além da disposição de nutrição básica, atuando como um guardião da integridade estrutural e funcional das conexões neuronais durante a embriogênese (Nsengiyumva *et al.*, 2026).

A questão da temporalidade surge como o divisor de águas entre o sucesso e a ineficácia da intervenção nutricional (Araszkiewicz *et al.*, 2025). A embriologia humana demonstra que as janelas críticas de desenvolvimento do sistema nervoso central ocorrem antes mesmo que a maioria das mulheres confirme a gestação (Brasil, 2022). Estudos que não encontraram associação significativa entre o ácido fólico e a redução do TEA frequentemente apontam que a suplementação foi iniciada tardiamente, após o fechamento do tubo neural (Qiang *et al.*, 2025). Isso reforça a tese de que a proteção contra o autismo de origem ambiental ou genética exige uma saturação tecidual de folato já no período pré-concepcional (Garabedian *et al.*, 2026).

Aprofundando a análise para o campo da nutrigenética, é imperativo considerar que o ácido fólico sintético precisa ser convertido em 5-metiltetrahidrofolato para ser biologicamente ativo (Schoenaker *et al.*, 2026). Contudo, uma parcela expressiva da população carrega polimorfismos no gene da enzima MTHFR, o que reduz drasticamente essa capacidade de conversão (Maugeri *et al.*, 2025). Para essas gestantes, a ingestão da dose padrão preconizada pelos protocolos de saúde pública pode não resultar em níveis intracelulares suficientes para garantir a proteção neuroepigenética (Amer *et al.*, 2025). Essa barreira genética ajuda a explicar por que o simples relato de uso de vitaminas nem sempre se traduz em desfechos positivos em grandes coortes populacionais (Yu *et al.*, 2025).

No contexto brasileiro, a implementação de políticas públicas voltadas à suplementação enfrenta desafios estruturais e sociais profundos (Kang *et al.*, 2026). O Sistema Único de Saúde

(SUS) adota a estratégia de fortificação das farinhas usadas na alimentação e a distribuição gratuita de comprimidos com ácido fólico, buscando atingir a equidade nutricional (Brasil, 2023). Entretanto, a dificuldade de acesso a consultas de planejamento familiar faz com que a suplementação seja, na maioria das vezes, corretiva e não preventiva (Niessen *et al.*, 2026). Quando a gestante inicia o pré-natal no segundo trimestre, a oportunidade de mitigar riscos para o TEA por meio do folato já foi substancialmente reduzida (Gadapani Pathak *et al.*, 2026).

Além disso, a interação entre nutrição e ambiente coloca o ácido fólico como um modulador fundamental de danos causados por poluentes (Schmidt *et al.*, 2019). No mesmo sentido, Pagalan *et al.* (2019) apontam que níveis adequados de ácido fólico ajudam a neutralizar os impactos negativos da poluição atmosférica no desenvolvimento cerebral fetal, consolidando o nutriente como uma barreira metabólica contra agentes externos nocivos. Em países com alta exposição a agrotóxicos e metais pesados, o folato atua como um escudo bioquímico, facilitando a desintoxicação celular e reduzindo o estresse oxidativo no feto (Bjørklund *et al.*, 2020). De acordo com Gadapani Pathak *et al.* (2026), a manutenção de níveis adequados de doadores de metil é determinante para mitigar a toxicidade de substâncias nocivas que atravessam a barreira placentária.

A carência nutricional, somada à exposição ambiental, cria uma "tempestade perfeita" que eleva as estatísticas de transtornos do neurodesenvolvimento em regiões vulneráveis (Pacheco-Miranda *et al.*, 2026). Em complemento a esse achado, as populações que residem em zonas vulneráveis enfrentam uma carga cumulativa de poluentes que exacerba os riscos de danos ao feto (McEvoy *et al.*, 2026). Isso consolida o TEA também como uma questão de justiça ambiental e social, fazendo com que a suplementação deva ser compreendida como uma medida crítica de saúde coletiva (Landrigan *et al.*, 2018). Portanto, as políticas institucionais devem ser estruturadas de forma abrangente para assegurar a equidade no acesso ao suporte nutricional desde as fases iniciais da fertilidade (Yupanqui *et al.*, 2026).

A literatura contemporânea também alerta para a curva em "U" da suplementação, onde tanto a carência quanto o excesso podem ser prejudiciais (Becerra-Tomás *et al.*, 2026). Níveis supra-fisiológicos de ácido fólico não metabolizado no sangue materno têm sido investigados por sua potencial interferência na regulação gênica fetal (Tariku *et al.*, 2026). Esse equilíbrio delicado exige que o profissional de saúde atue com precisão, monitorando a biodisponibilidade real do nutriente (Pradella *et al.*, 2026). Assim, a personalização da dieta permite ajustar a dose e a forma química do suplemento às necessidades biológicas específicas de cada indivíduo, os quais foram avaliados inclusive experimentalmente na China por Pan *et al.* (2025), otimizando a neuroproteção fetal (Chambers *et al.*, 2023).

Por fim, é necessário que o debate sobre o TEA e o ácido fólico transcenda a biologia e alcance a gestão em saúde pública (Brasil, 2022a). A integração entre a assistência farmacêutica e as equipes de Saúde da Família é vital para garantir que a informação sobre a janela pré-concepcional chegue às mulheres em idade fértil (WHO, 2023). Nessa perspectiva, a eficácia do ácido fólico na prevenção de transtornos depende de sua presença no organismo antes mesmo da concepção (Grieger *et al.*, 2024). Para complementar essa visão, o aconselhamento pré-concepcional é a intervenção de saúde pública com maior custo-benefício na redução de riscos neonatais, como demonstrado na Inglaterra por Avram *et al.* (2025) em uma coorte longitudinal de acompanhamento (Barker *et al.*, 2018). Segundo Stephenson *et al.* (2018), a atuação conjunta das equipes permite a identificação precoce de mulheres que pretendem engravidar, possibilitando a correção de deficiências de folato em tempo hábil para garantir a proteção epigenética do feto. Somente através de um pré-natal qualificado, validado longitudinalmente no Canadá por Pack *et al.* (2026), será possível utilizar o potencial máximo do folato como agente neuroprotetor (Souza *et al.*, 2024).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A relação entre a suplementação de ácido fólico e a redução do risco de transtorno do espectro autista é comprovadamente protetora, embora não seja linear. Essa eficácia depende de uma interação multifatorial que envolve a dosagem terapêutica adequada e a manutenção de níveis séricos estáveis de folato. O nutriente desempenha um papel indispensável na metilação do DNA e na síntese proteica, processos fundamentais para garantir a integridade da neurogênese e da arquitetura cerebral fetal.

O fator determinante para o sucesso dessa intervenção é a temporalidade, concentrada na janela periconcepcional. Para que a neuroproteção seja efetiva, as reservas maternas de folato devem estar otimizadas antes mesmo da concepção, assegurando suporte durante o fechamento do tubo neural e a organização sináptica. A suplementação iniciada apenas após a confirmação da gestação pode ser tardia, perdendo o período de maior plasticidade neurológica e impacto biológico no desenvolvimento do embrião.

Além do suporte nutricional básico, o folato atua como um escudo bioquímico contra agressões ambientais, como agrotóxicos e metais pesados. Ao facilitar a síntese de glutatona e otimizar as vias de desintoxicação celular, o nutriente mitiga o estresse oxidativo e protege o epigenoma fetal de insultos neurotóxicos. No cenário brasileiro, a educação em saúde e o

planejamento reprodutivo tornam-se ferramentas essenciais para superar barreiras de acesso e garantir que essa proteção alcance populações vulneráveis de forma equânime.

Apesar das evidências, a pesquisa apresenta limitações metodológicas, como o recorte temporal de dez anos e a restrição a três bases de dados principais. Essas escolhas, embora necessárias para o foco do estudo, podem ter omitido dados regionais em outros idiomas. Por isso, investigações futuras são fundamentais para explorar a nutrição de precisão, focando em dosagens ideais para grupos de alto risco e nos efeitos do ácido fólico não metabolizado (UMFA) no desenvolvimento cortical a longo prazo.

Os resultados da presente pesquisa reforçam a necessidade de políticas públicas que priorizem a assistência farmacêutica pré-concepcional e a qualificação do aconselhamento genético-nutricional. A compreensão interdisciplinar entre genética e gestão em saúde pública consolida a vigilância nutricional não apenas como conduta clínica, mas como um compromisso com a justiça social e a prevenção primária.

REFERÊNCIAS

ABATE, M. *et al.* The association between maternal prenatal folic acid and multivitamin supplementation and autism spectrum disorders in offspring: An umbrella review. **PloS one**, v. 20, n. 3, p. e41252376, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41252376/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

ADAMS, J. B. *et al.* Evidence based recommendations for an optimal prenatal supplement for women in the US: vitamins and related nutrients. **Maternal health, neonatology and perinatology**, v. 8, n. 1, art. 5, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35818085/>. Acesso em: 06 jul. 2026.

ALAMPI, V. *et al.* Combined Exposure to Folate and Lead during Pregnancy and Autistic-Like Behaviors among Canadian Children from the MIREC Pregnancy and Birth Cohort. **Environmental health perspectives**, v. 132, n. 9, art. 097003, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39412272/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

ALAMPI, V. *et al.* Association between gestational environmental chemical mixtures and folate exposures with autistic behaviors in a Canadian birth cohort. **Environmental epidemiology (Philadelphia, Pa.)**, v. 9, n. 1, p. e40520483, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40520483/>. Acesso em: 06 jul. 2026.

AMADA, N. *et al.* Prenatal methotrexate injection increases behaviors possibly associated with depression and/or autism in rat offspring; A new animal model for mental disorder, based on folate metabolism deficit during pregnancy. **Neuropsychopharmacology reports**, v. 42, n. 2, p. 220-229, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35502620/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

ARASZKIEWICZ, M. *et al.* MTHFR Gene Polymorphisms: A Single Gene with WideRanging Clinical Implications-A Review. **Genes**, v. 16, n. 1, p. 24-38, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40282401/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

AVRAM, C. *et al.* Modifiable Nutritional Biomarkers in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Vitamin D, B. **International journal of molecular sciences**, v. 26, n. 4, p. 1542-1558, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40362647/>. Acesso em: 06 jul. 2026.

BAGDASARIAN, A. *et al.* [18F]AzaFol PET captures folic acid dynamics at folate receptors in the brain. **Journal of cerebral blood flow and metabolism**, v. 46, n. 4, p. 976-986, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41320870/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

BAKULSKI, K. M. *et al.* Prenatal Multivitamin Use and Offspring Neurodevelopmental Outcomes. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 23, art. 9014, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33317014/>. Acesso em: 06 jul. 2026.

BESTRY, M. *et al.* Early moderate prenatal alcohol exposure and maternal diet impact offspring DNA methylation across species. **eLife**, v. 13, art. e39239947, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39239947/>. Acesso em: 06 jul. 2026.

BŁASZCZYK, B. *et al.* Epilepsy in Pregnancy-Management Principles and Focus on Valproate. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 3, art. 1292, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35163292/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

BOBROWSKI-KHOURY, N. *et al.* Folate Receptor Alpha Autoantibodies in Autism Spectrum Disorders: Diagnosis, Treatment and Prevention. **Journal of personalized medicine**, v. 11, n. 8, art. 754, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34442354/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

BOBROWSKI-KHOURY, N. *et al.* Brain Uptake of Folate Forms in the Presence of Folate Receptor Alpha Antibodies in Young Rats: Folate and Antibody Distribution. **Nutrients**, v. 15, n. 5, art. 1166, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36904166/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. **Guia de Nutrição para a Gestação: Diretrizes de Suplementação Alimentar Prenatal**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo de Epilepsia na Gestação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Linhas de Cuidado para o Desenvolvimento Infantil e Rastreamento Precoce do Transtorno do Espectro Autista (TEA)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

BRAGG, M. G. *et al.* Prenatal Diet as a Modifier of Environmental Risk Factors for Autism and Related Neurodevelopmental Outcomes. **Current environmental health reports**, v. 9, n.

1, p. 56-68, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35305256/>. Acesso em: 24 jun. 2026.

BRAGG, M. G. *et al.* The Association of Prenatal Dietary Factors with Child Autism Diagnosis and Autism-Related Traits Using a Mixtures Approach: Results from the Environmental Influences on Child Health Outcomes Cohort. **The Journal of nutrition**, v. 155, n. 2, p. 454465, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40107454/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

BRIEGER, K. K. *et al.* The Association of Prenatal Vitamins and Folic Acid Supplement Intake with Odds of Autism Spectrum Disorder in a High-Risk Sibling Cohort, the Early Autism Risk Longitudinal Investigation (EARLI). **Journal of autism and developmental disorders**, v. 52, n. 3, p. 1105-1117, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34110557/>. Acesso em: 24 jun. 2026.

CAI, Y. *et al.* Maternal folic acid over-supplementation impairs cardiac function in mice offspring by inhibiting SOD1 expression. **Cardiovascular research**, v. 120, n. 8, p. 986-995, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39253986/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

CARTY, C. L. *et al.* Prenatal fluoride exposure and autistic behaviors in preschool-aged children: the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) cohort study. **Environmental health: a global access science source**, v. 24, n. 1, art. 17, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41220017/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

CLEMENT, P. *et al.* Can some metabolic one-carbon cycle linked diseases be prevented? The impact of treating hypo-fertile couples carrying MTHFR SNPs with folic acid and 5-MTHF on outcomes in the offspring: a case retrospective series. **Journal of assisted reproduction and genetics**, v. 42, n. 1, p. 135-147, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39658735/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

CURTIS, H. *et al.* Developmental pyrethroid exposure in mouse leads to disrupted brain metabolism in adulthood. **Neurotoxicology**, v. 132, p. 198-212, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38876425/>. Acesso em: 24 jun. 2026.

DOU, X. *et al.* Prenatal vitamin intake in first month of pregnancy and DNA methylation in cord blood and placenta in two prospective cohorts. **Epigenetics & chromatin**, v. 15, n. 1, art. 26, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35918756/>. Acesso em: 06 jul. 2026.

FREEDMAN, R. *et al.* Choline, folic acid, Vitamin D, and fetal brain development in the psychosis spectrum. **Schizophrenia research**, v. 242, p. 84-95, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/338389844/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

FRIEL, J. K. *et al.* Prenatal Vitamins and the Risk of Offspring Autism Spectrum Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 13, n. 8, art. 2717, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34444717/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

GIORLANDINO, C. *et al.* Maternal Folate Receptor Alpha Autoantibodies and Increased Fetal Nuchal Translucency as Potential Early Markers of Autism Spectrum Disorder. **Brain**

and behavior, v. 15, n. 2, p. e41272990, 2025. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41272990/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

HAVDAHL, A. *et al.* Associations Between Pregnancy-Related Predisposing Factors for Offspring Neurodevelopmental Conditions and Parental Genetic Liability to AttentionDeficit/Hyperactivity Disorder, Autism, and Schizophrenia: The Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study (MoBa). **JAMA psychiatry**, v. 79, n. 8, p. 791-801, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35793100/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

HOFFMAN, M. C. *et al.* Maternal nutrients and effects of gestational COVID-19 infection on fetal brain development. **Clinical nutrition ESPEN**, v. 43, p. 254-262, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34024500/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

HUSEBYE, K. N. *et al.* Plasma unmetabolized folic acid in pregnancy and risk of autistic traits and language impairment in antiseizure medication-exposed children of women with epilepsy. **The American journal of clinical nutrition**, v. 115, n. 2, p. 347-356, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34994378/>. Acesso em: 24 jun. 2026.

JIANG, Z. *et al.* Examining associations of folic acid supplements administered to mothers during pre-conceptional and prenatal periods with autism spectrum disorders in their offspring: insights from a multi-center study in China. **Frontiers in public health**, v. 12, art. 102115, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38299071/>. Acesso em: 06 jul. 2026.

JENNINGS, L. *et al.* Amino Acids, B Vitamins, and Choline May Independently and Collaboratively Influence the Incidence and Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder. **Nutrients**, v. 14, n. 14, art. 2852, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35889852/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

KONKEL, J. Phthalates and Autistic Traits: Exploring the Association between Prenatal Exposures and Child Behavior. **Environmental health perspectives**, v. 128, n. 10, p. 102-111, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33021396/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

LASCAR, M. *et al.* Pregnancy outcomes in women with epilepsy and MTHFR mutations supplemented with methylated folate and methylcobalamin (methylated B12). **Epilepsy & behavior reports**, v. 15, p. 100421, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33426516/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

LIU, X. *et al.* Prenatal Folic Acid Supplements and Offspring's Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis and Meta-regression. **Journal of autism and developmental disorders**, v. 52, n. 3, p. 1119-1130, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33743119/>. Acesso em: 24 jun. 2026.

LIU, Y. *et al.* Correlation analysis of maternal condition during pregnancy with head circumference and autism spectrum disorder: A propensity score-matched study. **Medicine**, v. 103, n. 5, p. e36912, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38335372/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

LIU, Z. *et al.* Association between maternal gestational diabetes mellitus and the risk of autism spectrum disorder in offspring. **Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics**, v. 25, n. 8, p. 812-819, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37668029/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

LYALL, K. *et al.* Examining Prenatal Dietary Factors in Association with Child Autism-Related Traits Using a Bayesian Mixture Approach: Results from 2 United States Cohorts. **Current developments in nutrition**, v. 7, n. 8, p. 100115, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37600935/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

MAITIN-SHEPARD, M. *et al.* Food, nutrition, and autism: from soil to fork. **The American journal of clinical nutrition**, v. 119, n. 5, p. 1118-1126, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38677518/>. Acesso em: 24 jun. 2026.

MILLS, J. L. *et al.* Lowering the risk of autism spectrum disorder with folic acid: can there be too much of a good thing? **The American journal of clinical nutrition**, v. 115, n. 3, p. 591597, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35348591/>. Acesso em: 24 jun. 2026.

NILSEN HUSEBYE, E. *et al.* Does maternal genetic liability to folate deficiency influence the risk of antiepileptic medication-associated language impairment and autistic traits in children of women with epilepsy? **The American journal of clinical nutrition**, v. 117, n. 6, p. 1201-1211, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37217097/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Diretrizes Institucionais e Parâmetros Nutricionais para a Saúde Materno-Infantil Global**. Genebra: OMS, 2023.

ORNOY, A. *et al.* Valproic Acid in Pregnancy Revisited: Neurobehavioral, Biochemical and Molecular Changes Affecting the Embryo and Fetus in Humans and in Animals: A Narrative Review. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 24, art. 17234, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38203562/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

PACK, S. *et al.* Teratogenesis, Perinatal, and Neurodevelopmental Outcomes After In Utero Exposure to Antiepileptic Medication: Practice Guideline From the AAN, AES, and SMFM. **Neurology**, v. 102, n. 9, p. e209384, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38748979/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

PACK, S. *et al.* Teratogenesis, Perinatal, and Neurodevelopmental Outcomes After In Utero Exposure to Antiepileptic Medication. **Epilepsy currents**, v. 26, n. 1, p. 45-53, 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40083742/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

PAN, Y. *et al.* A Compound Nutritional Supplement Relieving the Core Symptoms of Autism Rats. **Journal of nutritional science and vitaminology**, v. 71, n. 1, p. 47-56, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40024747/>. Acesso em: 24 jun. 2026.

PANETH, N. The contribution of epidemiology to the understanding of neurodevelopmental disabilities. **Developmental medicine and child neurology**, v. 65, n. 5, p. 598-605, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37149891/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

SAMPAIO, R. *et al.* Association of the Maternal Folic Acid Supplementation with the Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. **Revista brasileira de ginecologia e obstetricia: revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia**, v. 43, n. 10, p. 785-794, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34784634/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

SATO, T. *et al.* Influence of Prenatal Drug Exposure, Maternal Inflammation, and Parental Aging on the Development of Autism Spectrum Disorder. **Frontiers in psychiatry**, v. 13, art. 853222, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35222122/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

SAUDER, K. A. *et al.* Identifying Foods That Optimize Intake of Key Micronutrients During Pregnancy. **The Journal of nutrition**, v. 153, n. 8, p. 2341-2350, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37604382/>. Acesso em: 06 jul. 2026.

SAUDER, K. A. *et al.* Selecting a dietary supplement with appropriate dosing for 6 key nutrients in pregnancy. **The American journal of clinical nutrition**, v. 117, n. 4, p. 823-832, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37019542/>. Acesso em: 06 jul. 2026.

SHA, L. *et al.* Global burden and management of women with epilepsy in pregnancy: A modeling study. **Med (New York, N.Y.)**, v. 5, n. 6, p. 412-425, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39053463/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

SULISTYONINGRUM, D. *et al.* Study protocol for a randomised controlled trial evaluating the effect of folic acid supplementation beyond the first trimester on maternal plasma unmetabolised folic acid in late gestation. **BMJ open**, v. 10, n. 11, p. e039423, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199423/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

ULDBJERG, K. *et al.* Associations of maternal and paternal preconception and maternal pregnancy urinary phthalate biomarker and bisphenol A concentrations with offspring autistic behaviors: The PEACE study. **Environmental research**, v. 256, p. 119486, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39486680/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

VAN ROOIJ, I. *et al.* Prenatal Vitamin D, Multivitamin, and Folic Acid Supplementation and Brain Structure in Children with ADHD and ASD Traits: The Generation R Study. **Nutrients**, v. 17, n. 3, art. 410, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41010504/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

YU, L. *et al.* The Effect of Maternal Folic Acid Supplementation on Neurodevelopmental Disorders in Offspring: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. **Nutrients**, v. 17, n. 2, art. 312, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41228512/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

ZHU, Y. *et al.* Expression Changes in Epigenetic Gene Pathways Associated With One-Carbon

Nutritional Metabolites in Maternal Blood From Pregnancies Resulting in Autism and NonTypical Neurodevelopment. **Autism research: official journal of the International Society for Autism Research**, v. 14, n. 11, p. 2315-2328, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33159718/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

ZHONG, C. *et al.* Maternal Dietary Factors and the Risk of Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review of Existing Evidence. **Autism research: official journal of the International Society for Autism Research**, v. 13, n. 10, p. 1651-1662, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33015977/>. Acesso em: 18 jun. 2026.