

Qual A Relação Entre A Suplementação De Àcido Fólico Durante A Gestação E O Risco De Desenvolvimento De Transtorno Do Espectro Autista Na Criança? Uma Revisão Integrativa

Eduardo Ludovico de Almeida¹; Giovana Silva Teles Moreira¹; Maria Eduarda de Sene Faria¹; Sara Machado de Oliveira¹; Larisse Silva Dalla Libera²

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.

RESUMO:

A suplementação de ácido fólico no período pré-concepcional e gestacional é amplamente recomendada por seu papel essencial na prevenção de defeitos do tubo neural e na síntese de DNA. Nos últimos anos, porém, surgiram hipóteses de que o uso prolongado ou em doses elevadas possa influenciar mecanismos epigenéticos e aumentar o risco de transtorno do espectro autista (TEA). Esta revisão integrativa teve como objetivo analisar as evidências científicas sobre a relação entre a suplementação de ácido fólico durante a gestação e o risco de desenvolvimento de TEA. A busca foi realizada em bases nacionais e internacionais, incluindo estudos publicados entre 2015 e 2025, em português e inglês, que abordassem diretamente o tema. Foram selecionados 14 estudos observacionais, de coorte e caso-controle. A análise identificou três tendências principais: (1) a suplementação em doses fisiológicas esteve associada à redução do risco de TEA e ao suporte ao neurodesenvolvimento; (2) alguns estudos não encontraram associação significativa; e (3) uma minoria sugeriu possíveis efeitos adversos quando há consumo excessivo, como alterações epigenéticas e neuroquímicas no desenvolvimento fetal. De modo geral, o ácido fólico permanece seguro e indispensável quando utilizado nas doses recomendadas, sendo fundamental o acompanhamento profissional para evitar uso inadequado. Embora os benefícios superem amplamente os riscos, o controle sobre dose e tempo de suplementação é necessário, considerando características individuais e fatores contextuais que podem influenciar a resposta materno-fetal.

Palavras-chave:

Ácido fólico;
Suplementação
nutricional;
Transtornos do
espectro
autista

Saúde da Mulher, da criança e do adolescente

INTRODUÇÃO

A suplementação gestacional com ácido fólico (vitamina B₉) é uma prática amplamente recomendada por agências internacionais e nacionais da saúde, sendo essencial para o desenvolvimento fetal adequado ^{1,2,3}. No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda a administração de 4mg a 5mg/dia de ácido fólico, iniciando preferencialmente antes da concepção e mantendo-se até a 12^a ou 14^a semana de gestação ^{3,4}. Essa medida visa sobretudo, prevenir defeitos

abertos do tubo neural (DTN), como a espinha bífida e a anencefalia, resultantes de falhas no fechamento do tubo neural nas primeiras semanas da embriogênese ^{1,4}.

O ácido fólico é a forma sintética do folato, encontrado em suplementos e em alimentos fortificados. Após absorção, precisa ser convertido em sua forma biologicamente ativa, o 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF). Essa conversão é fundamental para as reações de metilação do DNA, síntese de nucleotídeos e produção de aminoácidos, atividades indispensáveis para a multiplicação celular e para o desenvolvimento do sistema nervoso central ^{5,6}. A deficiência dessa vitamina durante a gestação está solidamente associada a malformações congênitas graves, contudo, evidências tem sugerido que o uso excessivo ou prolongado do ácido fólico, tem sido apontado como possível fator de risco para alterações epigenéticas e neurocomportamentais, levantando questionamentos sobre seus efeitos além do período crítico da organogênese ^{7,8}.

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento caracterizada por déficits persistentes na comunicação e interação social, acompanhados de padrões restritos e repetitivos de comportamento ⁹. Sua etiologia é multifatorial, envolvendo uma complexa interação entre predisposição genética e fatores ambientais. Estudos recentes sugerem que mecanismos epigenéticos, como a metilação aberrante de genes envolvidos na sinaptogênese, podem contribuir para o surgimento de TEA, especialmente durante o desenvolvimento embrionário, quando o cérebro é mais vulnerável a influências externas ¹⁰. Nesse contexto, o ácido fólico desempenha um papel duplo no desenvolvimento neural. Por um lado, é fundamental para a neurogênese, a maturação neuronal e a formação sináptica, pois participa de reações de metilação essenciais à expressão gênica e à síntese de neurotransmissores. Por outro lado, quando é ingerido em doses elevadas ou não metabolizado de forma eficiente, pode haver acúmulo de formas não reduzidas de folato na circulação materna. Esse acúmulo pode comprometer o transporte adequado de folato para o cérebro fetal e alterar o equilíbrio das reações de metilação, modificando a expressão de genes envolvidos em funções cognitivas, de linguagem e comportamento, justamente as áreas mais afetadas nos indivíduos com TEA ¹¹.

Embora diversos estudos apontem um efeito protetor do ácido fólico quando administrado nas doses e períodos recomendados ^{12,13}, outros não identificam associações significativas ¹⁴ ou sugerem potenciais efeitos adversos relacionados ao uso excessivo ou prolongado ^{7,8}. Dessa forma, ainda que o ácido fólico permaneça como um dos pilares da prevenção de

malformações fetais, persistem controvérsias científicas acerca de seu possível papel na gênese de transtornos do neurodesenvolvimento.

Assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar, por meio de uma revisão integrativa da literatura científica recente, a relação entre a suplementação de ácido fólico durante a gestação e o risco de desenvolvimento de TEA na infância, buscando esclarecer lacunas e contribuir para o uso racional e seguro dessa vitamina nas políticas de saúde pública.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida segundo as etapas metodológicas propostas por Souza, Silva e Carvalho (2010), a saber: (1) elaboração da questão norteadora; (2) definição dos critérios de inclusão e exclusão das produções científicas; (3) busca de estudos científicos nas bases de dados e bibliotecas virtuais; (4) análise e categorização das produções encontradas; (5) resultados e discussão dos achados ¹⁵.

Formulação da Questão Norteadora

Para o levantamento da questão norteadora, utilizou-se a estratégia PICO, uma metodologia que auxilia na construção de uma pergunta de pesquisa e busca de evidências para uma pesquisa não-clínica, onde: P (População/Paciente): gestantes e seus filhos; I (Interesse): suplementação de ácido fólico durante a gestação; Co (Contexto): risco de desenvolvimento de TEA.

Dessa forma, definiu-se a seguinte questão norteadora da pesquisa:

“Existe evidência científica de que a suplementação de ácido fólico durante a gestação aumenta o risco de desenvolvimento de transtorno do espectro autista?”.

Fonte de Dados e Estratégia de Busca

A coleta de dados foi realizada em setembro de 2025, nos seguintes buscadores, bases de dados e bibliotecas virtuais: Pub Med (*National Library of Medicine*), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciência da Saúde), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), Web of Science e Google Acadêmico. Foram utilizados para a pesquisa os seguintes descritores MESH/DECS: “GESTATION”, “FOLIC ACID”, “AUTISM”, “AUTISTIC SPECTRUM DISORDER” intercalando com os operadores booleanos “AND” e “OR”.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos artigos originais, de abordagem qualitativa e quantitativa, disponíveis na íntegra de acesso público ou Institucional, publicado em português ou inglês, no período de 2015 a 2025 e que respondessem diretamente ao objetivo da revisão.

Foram excluídas revisões de literatura e metanálises; publicações duplicadas entre bases e estudos que não abordavam a temática proposta.

Seleção dos Estudos

O processo de seleção ocorreu em três etapas sucessivas: (1) Leitura dos títulos para exclusão de trabalhos evidentemente não relacionados; (2) Leitura dos resumos, com aplicação inicial dos critérios de elegibilidade; (3) Leitura completa dos textos potencialmente relevantes, com reavaliação dos critérios de inclusão e exclusão.

Inicialmente, 103 artigos foram identificados nas buscas. Após leitura de títulos e resumos, 23 foram selecionados para leitura integral. Destes, 13 compuseram a amostra final da revisão.

Extração e Análise dos dados

Os dados dos artigos incluídos foram extraídos por meio de **formulário padronizado pelos autores**, contendo as seguintes variáveis: autor e ano de publicação; país de origem; objetivo do estudo; tipo de delineamento metodológico; tamanho e características da amostra; principais desfechos. Posteriormente, os achados foram organizados em **eixos temáticos** com base na similaridade dos resultados e objetivos, sendo eles: “Efeitos protetores do ácido fólico”, “Ausência de correlação significativa”, “Efeitos adversos e metabolismo alterado do folato”.

A qualidade metodológica dos estudos foi analisada de forma descritiva, considerando a clareza dos objetivos, adequação do método, coerência entre resultados e conclusões, e potenciais fontes de viés. Os resultados foram analisados de forma integrativa e interpretativa, permitindo a comparação entre os estudos, a identificação de convergências e divergências e a discussão crítica sobre a relação entre a suplementação de ácido fólico e o risco de TEA. Os achados foram apresentados em tabelas e quadros descritivos, seguidos de uma discussão fundamentada na literatura científica recente.

RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 13 artigos compuseram a amostra final da revisão integrativa, conforme apresentado no Quadro 1. O principal critério de inclusão final foi

a relação direta com a questão norteadora, envolvendo a suplementação de ácido fólico durante a gestação e o risco de desenvolvimento do TEA na criança.

Quadro 1. Caracterização e principais resultados dos estudos incluídos na revisão integrativa sobre suplementação de ácido fólico durante a gestação e risco de Transtorno do Espectro Autista (TEA).

Cód.	Autor/ Ano	País do Estudo	Tipo de estudo	Amostra	Desfecho
I	LINARES TERRAZAS et al., 2023.	Bolívia	Qualitativo	87 mulheres puérperas.	Baixo nível de conhecimento materno sobre suplementação e benefícios específicos do ácido fólico.
II	Jiang et al., 2024.	China	Transversal	6049 Mães e filhos de 16 a 30 meses.	Mães que não suplementaram no período pré-natal apresentaram risco significativamente maior de TEA nos filhos.
III	Liu & Zhao, 2024.	China	Transversal		Ausência de suplementação associada a maior risco de TEA.
IV	Mills & Molloy, 2022.	Estados Unidos	Editorial	227 crianças acompanhadas por 8 anos e mães tomando ácido fólico 200 mulheres,	O uso em doses normais é seguro; não há evidência conclusiva de relação causal entre excesso e TEA.
V	Egorova et al., 2020.	Suécia	Transversal	100 com filhos autistas e 100 com filhos tipicamente desenvolvidos. Coorte de 45.300 crianças, acompanhadas entre 0-10 anos.	Altos níveis séricos de folato no início da gestação possivelmente associados ao risco aumentado de TEA; estudo exploratório.
VI	LEVINE et al., 2018	Israel	coorte com análise de casos e controles	A amostra incluía crianças cujas mães usaram/não ácido fólico/multivitamínicos, e 1,3% delas recebeu diagnóstico de TEA.	Suplementação pré-concepcional e gestacional associada à redução significativa do risco de TEA.
VII	Strøm et al., 2018.	Dinamarca	Coorte prospectivo	87210 pares mãe-filho que usaram ácido fólico, idade gestacional de mais de 32 semanas.	Não confirmou efeito benéfico; sugere considerar biomarcadores e fatores genéticos.
VIII	DeVilbiss et al., 2017.	Suécia	Coorte	273.107 pares mãe-filho, crianças nascidas entre 1996-2007, uso materno do suplemento.	Multivitamínicos reduziram risco de TEA; ácido fólico isolado não apresentou efeito significativo.
IX	Barbosa et	Brasil	Descritivo explo-	27 responsáveis	Sugere possível aumento de risco de

	<i>al.</i> , 2023.		ratório	de crianças com TEA.	TEA com suplementação excessiva.
X	Santi, 2021.	Brasil	Relato de caso	Uma criança exposta ao Zika Vírus <i>in utero</i> , que desenvolveu TEA.	Não observou relação causal entre uso de ácido fólico e desenvolvimento de TEA.
XI	Silveira, 2022.	Brasil	Tese	Dois grupos de camundongos fêmeas prenhes, 1 grupo controle e 1 grupo suplementado com ácido fólico.	Excesso de ácido fólico altera homeostase cerebral e induz déficits comportamentais semelhantes ao TEA.
XII	Moser <i>et al.</i> , 2019.	Israel	Observacional	2.009 crianças com diagnóstico de TEA. Essas 2.009 foram pareadas individualmente com 19.886 crianças sem TEA para o estudo de caso-controle aninhado.	Não identificou relação significativa; destaca influência da ordem de nascimento e fatores ambientais.
XIII	STEPHEN <i>et al.</i> , 2018	Israel	Caso-controle	45300 crianças, sendo 22090 meninas e 23210 meninos.	Suplementação pré-concepção e gestação associada à redução no risco de TEA.

Fonte: desenvolvido pelos autores.

Entre os estudos incluídos, predominaram os delineamentos observacionais, especialmente os de coorte e caso-controle, seguidos de estudos transversais e exploratórios. Também foram identificados uma tese e um relato de caso, incluídos por apresentarem discussão direta e fundamentada sobre os mecanismos biológicos da associação entre o ácido fólico e o neurodesenvolvimento.

De modo geral, os resultados demonstraram três tendências principais. Primeiro o efeito protetor da suplementação adequada de ácido fólico, observado em estudos que destacaram menor incidência de TEA entre filhos de mães que suplementaram corretamente no período pré-concepcional e gestacional ^{13,16,12,17,18}.

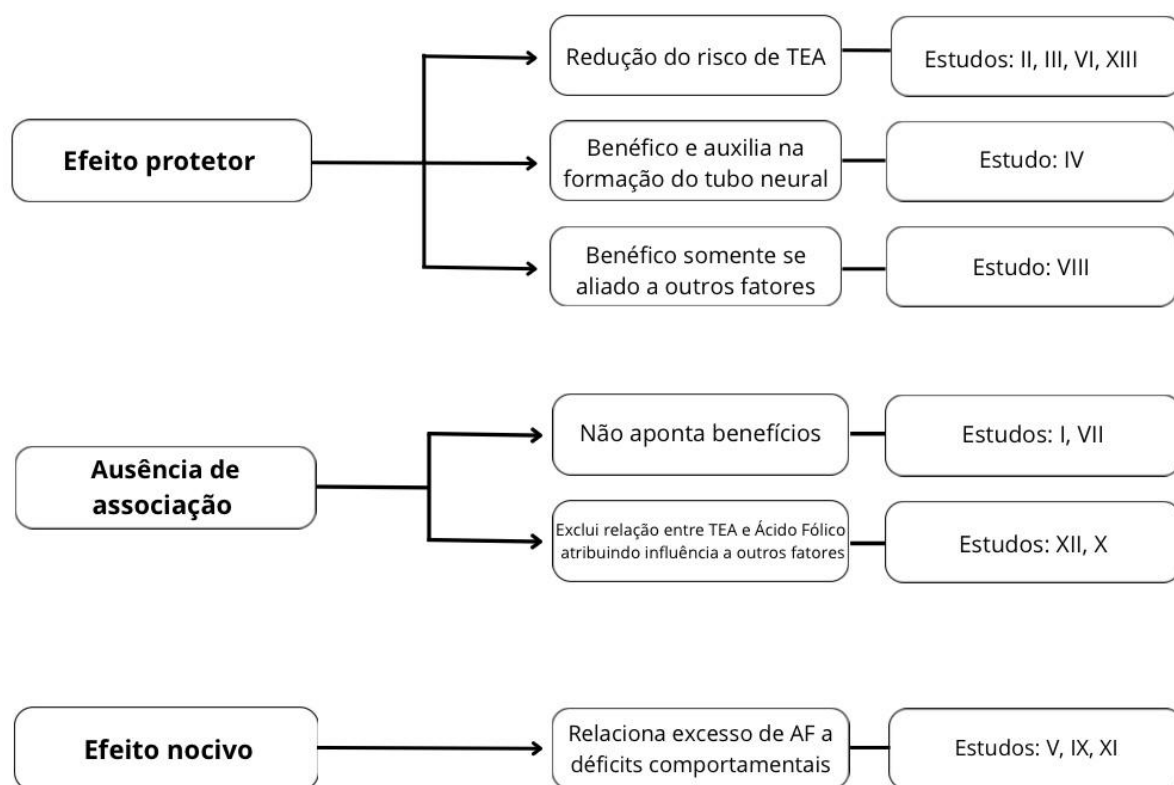
Há também estudos que relatam ausência de correlação significativa, relatada em investigações que não identificaram associação entre a suplementação e o aumento do risco de autismo, embora reconheçam a necessidade de considerar fatores genéticos e ambientais ^{19,14}.

E finalmente alguns estudos levantaram potenciais efeitos adversos do uso excessivo ou inadequado de ácido fólico, apontados em estudos exploratórios e experimentais, que suge-

rem possível relação entre níveis séricos elevados de folato e alterações epigenéticas associadas a TEA^{8,7,11}.

A síntese dos estudos incluídos permitiu identificar três categorias principais quanto à relação entre a suplementação de ácido fólico durante a gestação e o risco de desenvolvimento de transtorno do espectro autista (TEA): efeito protetor, ausência de associação e efeito nocivo. A Figura 1 apresenta a distribuição dos artigos de acordo com essas categorias.

Figura 1. Classificação dos estudos incluídos na revisão integrativa quanto aos efeitos da suplementação de ácido fólico durante a gestação e sua associação com o risco de Transtorno do Espectro Autista (TEA).



Fonte: desenvolvido pelos autores.

DISCUSSÃO

A síntese integrativa dos estudos (Figura 1) demonstra que a maior parte das evidências atuais reforça o papel protetor do ácido fólico quando administrado nas doses recomendadas (0,4 a 0,8 mg/dia), especialmente no período periconcepcional³. Entretanto, há alertas sobre o uso indiscriminado de megadoses (≥ 5 mg/dia) sem indicação médica específica, que podem levar ao acúmulo de formas não metabolizadas e alterar processos epigenéticos relacionados ao desenvolvimento cerebral fetal

^{7,20,11}.

Discutir o papel do ácido fólico na gestação vai além da prevenção de defeitos do tubo neural e envolve questões mais complexas, como o neurodesenvolvimento fetal e o risco de TEA. Por ser uma pauta ainda em construção na área da saúde, a relação entre a complementação de ácido fólico em gestantes e a presença de TEA em seus filhos apresenta diversas controvérsias, uma vez que o ácido fólico sempre foi um suplemento indicado como fundamental na gestação, já que é essencial à síntese de DNA, metilação e prevenção de defeitos do tubo neural ¹¹.

Apesar do número crescente de publicações sobre o tema, a literatura ainda carece de consenso, uma vez que os estudos apresentam conclusões distintas, variando entre efeito protetor, ausência de associação ou possível efeito nocivo ^{18,7,8}.

Entre os achados que apontam benefício, destacam-se estudos chineses ¹³ e israelenses ¹², que evidenciaram redução significativa no risco de TEA em filhos de mães que suplementaram ácido fólico no período pré-concepcional e durante a gestação. Resultados semelhantes foram relatados em investigações que associaram o uso de ácido fólico a melhor formação do tubo neural e menor incidência de macrocefalia, característica comum em indivíduos com TEA ¹⁶.

Outras pesquisas, como um estudo publicado em revista estadunidense em 2022 ²¹, sugerem que o efeito protetor pode ser potencializado quando a suplementação é combinada a multivitamínicos e uma dieta equilibrada, reforçando que o impacto do ácido fólico é dependente do contexto gestacional e ambiental. Isso porque, fatores ambientais como alcoolismo, estresse e atividades inadequadas a uma gestação influenciam negativamente no desenvolvimento do feto, independente do uso de ácido fólico. Logo, uma gestação saudável e bem acompanhada é fundamental para garantir uma boa atuação da tal suplementação no feto ^{17,18,22,23}.

Por outro lado, estudos conduzidos na Suécia ⁸ e Brasil ^{11,7} apontam efeitos adversos associados ao uso excessivo de ácido fólico durante a gestação. O consumo prolongado ou em doses elevadas pode mascarar a anemia perniciosa por deficiência de vitamina B12, interferindo na síntese normal de DNA e mielina e perturbando a homeostase cerebral e levando a déficits comportamentais duradouros ⁷, além de alterar o equilíbrio entre os compostos metiladores e desmetiladores (SAM e SAH), o que pode comprometer a expressão gênica durante o desenvolvimento neural ²⁰.

Um estudo realizado em Israel em 2019, também indicou que fatores como a ordem de nascimento podem interferir na análise da relação entre o uso de ácido fólico e o risco de TEA, evidenciando a necessidade de considerar variáveis demográficas e contextuais nos desenhos metodológicos ¹⁴.

Conclui-se, portanto, que o ácido fólico é um grande aliado na gestação, mas que se utilizado em grandes quantidades ou por um período além do estipulado, pode gerar diversas consequências, inclusive o surgimento de autismo no bebê. Isso pois, o excesso pode gerar uma captação prejudicada de folato no sangue para as células. O mecanismo envolvido nesse processo será explicado em etapas no próximo parágrafo. A dose aumentada também foi associada a impactos comportamentais (prejuízos

na memória de longo prazo, motricidade fina e aprendizagem motora e aumentaram os índices de ansiedade e depressão, devido a presença de neuroquímicos no córtex cerebral (aumento do estresse nitrativo e produção excessiva de óxido nítrico, neuroinflamação com aumento de citocinas pró-inflamatórias)¹¹.

A gestante que utiliza a suplementação excessiva do ácido fólico, seja por uma dose exacerbada ou por um maior período, corre o risco de gerar uma captação prejudicada de folato no sangue para as células. Com a exposição prolongada, o organismo atinge sua capacidade máxima de conversão do ácido fólico sintético em ácido fólico ativo (5-MTHF), e o excedente permanece na circulação na forma não metabolizada, resultando em acúmulo de folato inativo. Logo, esse excesso desperta alterações metabólicas, sendo uma delas o surgimento de autoanticorpos contra receptores de folato, presentes na barreira hematoencefálica, impedindo a entrada do folato inativo no cérebro do feto⁸.

Dado este ocorrido, haverá a redução dessa substância nesse órgão, não ocorrendo a metilação do DNA e do RNA, uma vez que o folato é fundamental no ciclo do carbono-1, doando grupos metil (CH₃) para formação da metionina e S-adenosilmetionina (SAM), responsáveis pela metilação²⁰. Desse modo, não haverá esse processo, resultando na redução, aumento ou desregulação de genes críticos na sinaptogênese e plasticidade (SHANK, NRXN, NLGN, e muitos reguladores transcricionais), fundamentais na codificação de proteínas essenciais para a formação e funcionamento das sinapses, principalmente as excitatórias glutamatérgicas no cérebro. Finalizando, quando falham, a comunicação entre neurônios fica desregulada em regiões importantes para linguagem, interação social e comportamento associadas ao TEA.^{20,7,11}.

De fato, o ácido fólico é uma recomendação de longa data realizada pela grande maioria dos médicos, principalmente durante o primeiro semestre, período em que o tubo neural está em desenvolvimento. Entre os estudos da amostra da revisão, um artigo sueco publicado em 2017¹⁸, aponta o uso como seguro e benéfico, e que não existem provas sólidas de que o excesso realmente esteja associado ao desenvolvimento de TEA. No que diz respeito aos benefícios, é possível citar a participação do ácido fólico na formação dos precursores do DNA e da divisão celular²⁴. Por outro lado, autores como Mills e Molloy (2022), retratam a necessidade de mais estudos para definir o limite máximo ideal de suplementação²¹, não deixando claro o que seria essa “taxa exagerada”.

Ademais, estudos observacionais retratam ainda outros desdobramentos relacionados à suplementação de ácido fólico. Entre eles, foi apresentado que há uma associação entre essa complementação e a redução das chances de macrocefalia, característica comum em indivíduos autistas¹⁶, além de uma avaliação, em outro artigo, à exposição da gestante ao Zika Vírus e seu vínculo com o diagnóstico de TEA no filho²⁵.

Em síntese, os resultados desta revisão indicam que o ácido fólico é essencial na gestação, especialmente quando utilizado nas doses fisiológicas recomendadas. No entanto, seu uso indiscriminado,

em altas doses ou por tempo prolongado, pode representar risco potencial. O excesso de suplementação pode comprometer a captação celular do folato e sua biodisponibilidade no sistema nervoso central, interferindo em mecanismos epigenéticos do desenvolvimento neural e favorecendo alterações comportamentais e neuroquímicas associadas ao TEA ¹¹. Essa dualidade reforça a importância do uso racional e individualizado da suplementação, com acompanhamento profissional e ajuste de dose conforme as necessidades específicas de cada gestante.

Por fim, como limitação desta revisão, destaca-se a escassez de artigos específicos e atualizados sobre o tema, além da dificuldade em encontrar estudos com amostras amplas e metodologias padronizadas. A variabilidade entre os trabalhos, quanto às doses utilizadas, número de participantes e contextos socioculturais das gestantes, dificulta a comparação direta dos resultados, o que pode explicar as divergências entre os achados.

Como perspectiva futura, recomenda-se a realização de estudos mais abrangentes e multicêntricos, com acompanhamento em longo prazo e controle rigoroso das doses, a fim de definir com maior precisão o limite máximo seguro de suplementação de ácido fólico e esclarecer de forma definitiva sua relação com o TEA.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, a suplementação com ácido fólico durante o período pré-concepcional e gestacional mantém-se essencial para o adequado desenvolvimento fetal, especialmente por seu papel comprovado na prevenção dos defeitos do tubo neural e na síntese de DNA. Entretanto, os estudos analisados apresentam resultados divergentes quanto à associação entre o uso do ácido fólico e o risco de transtorno do espectro autista (TEA), variando entre efeito protetor, ausência de correlação e possível risco quando utilizada em doses elevadas ou por tempo prolongado. Assim, embora o ácido fólico continue sendo amplamente recomendado, uma vez que seus benefícios superam os potenciais riscos, é indispensável que seu uso seja racional e acompanhado por profissionais de saúde, respeitando as orientações do Ministério da Saúde quanto à dose e à duração da suplementação.

Reconhece-se, contudo, que as limitações metodológicas e a heterogeneidade entre os estudos dificultam conclusões definitivas. Dessa forma, recomenda-se que futuras pesquisas adotem metodologias padronizadas, amostras amplas e controle rigoroso das doses, a fim de definir com maior precisão a relação entre o uso do ácido fólico e o risco de TEA, bem como estabelecer o limite máximo seguro de suplementação.

REFERÊNCIAS

¹¹WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guideline: Daily Iron and Folic Acid Supplementation in Pregnant Women. Geneva: WHO, 2019.

²CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations for the Use of Folic Acid to Reduce the Number of Cases of Spina Bifida and Other Neural Tube Defects. Atlanta: CDC, 1992.

³MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Suplementação de Micronutrientes. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2022.

⁴FEBRASGO. Prevenção dos Defeitos Abertos do Tubo Neural. São Paulo: **FEBRASGO**, 2008.

⁵ALBERTS, B. et al. Molecular biology of the cell. 6. ed. New York: **Garland Science**, 2014. p. 180–190; 800–810.

⁶ALBUQUERQUE, M. S.; SILVA, L. C.; CELESTINO, F. A. Relação entre suplementação de ácido fólico e neurodesenvolvimento fetal: revisão da literatura. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 20, n. 4, p. 123–131, 2020

⁷BARBOSA, Nycolle da Costa Nóbrega et al. Fatores pré-natais, perinatais e pós-natais associados ao transtorno do espectro do autismo. **Revista COOPEX/FIP** (ISSN:2177-5052), v. 14, n. 1, p. 26-37,, 2023. DOI: [Microsoft Word - artigo+nycole\(1\).docx](#)

⁸EGOROVA, O. et al. Maternal blood folate status during early pregnancy and occurrence of autism spectrum disorder in offspring: a study of 62 serum biomarkers. **Molecular Autism**, v. 11, art. 7, 2020. DOI: [10.1186/s13229-020-0315-z](#).

⁹AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION. **About APA style**. Washington, DC, mar. 2022. Disponível em: <https://apastyle.apa.org/about-apa-style>. Acesso em: 6 maio 2022.


¹⁰MAIA, Carina Scanoni et al. Transtorno do espectro autista e a suplementação por ácido fólico antes e durante a gestação. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 68, n. 4, p. 231-243, 2019. DOI: [10.1590/0047-2085000000251](#).

¹¹SILVEIRA, Josiane Silva. Dieta materna durante a gestação: impactos comportamentais e neuroquímicos na prole. 2022. DOI: [001155829.pdf](#)

¹²LEVINE, Stephen Z. et al. Association of maternal use of folic acid andmultivitamin supplements in the periods before and during pregnancywith the risk of autism spectrum disorder in offspring. **JAMA Psychiatry**, v.75, n.2, p.176-184, 2018. DOI: [10.1001/jamapsychiatry.2017.4050](#).

¹³JIANG, Yan et al. Examining associations of folic acid supplementsadministered to mothers during pre-conceptional and prenatal periodswith autism spectrum disorders in their offspring: insights from a multi-center study in China. **Front. Public Health**. v. 12, p. 1-8, 2024.

¹⁴MOSER, Sarah Sharman et al. High dose folic acid during pregnancy and the risk of autism; The birth order bias: A nested case-control study. **Reproductive Toxicology**, 2019. DOI: [10.1016/j.reprotox.2019.07.083](#).

¹⁵SOUZA, Marcela Tavares de. et al. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010. 

¹⁶LIU, Lei; ZHAO, Shichun. Correlation analysis of maternal conditionduring pregnancy with head circumference and autism spectrumdisorder. **Medicine** , 2024. DOI: [10.1097/MD.00000000000036104](#)

- ¹⁷LEVINE, Stephen Z. et al. Association of Maternal Use of Folic Acid and Multivitamin Supplements in the Periods Before and During Pregnancy With the Risk of Autism Spectrum Disorder in Offspring. **JAMA Psychiatry**, v.75, n.2, p.176-184, 2018. DOI: [10.1001/jamapsychiatry.2017.4050](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4050).
- ¹⁸DEVILBISS, Elizabeth A. et al. Antenatal nutritional supplementation and autism spectrum disorders in the Stockholm Youth Cohort: population based cohort study. **BMJ**, v. 359, j4273, 2017. DOI: [10.1136/bmj.j4273](https://doi.org/10.1136/bmj.j4273).
- ¹⁹STRØM, M. et al. Folic acid supplementation and intake of folate in pregnancy in relation to offspring risk of autism spectrum disorder. **Psychological Medicine**, v.48, n.6, p.1048-1054, 2018. DOI: [10.1017/S0033291717002410](https://doi.org/10.1017/S0033291717002410).
- ²⁰CRIDER, Krista S.; BAILEY, Lynn B.; BERRY, Robert J. Folic acid food fortification—its history, effect, concerns, and future directions. **Nutrients**, v. 3, n. 3, p. 370-384, 2011. DOI: [10.3390/nu3030370](https://doi.org/10.3390/nu3030370).
- ²¹MILLS, James L.; MOLLOY, Anne M. Lowering the risk of autism spectrum disorder with folic acid: can there be too much of a good thing? **American Journal of Clinical Nutrition**, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac048>.
- ²²FONSECA, Marinela. Álcool e gravidez. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**, v. 24, n. 2, p. 277–280, 2008. DOI: <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v24i2.10485>.
- ²³OLIVEIRA, Larissa Rodrigues de Almeida Rego et al. A influência de fatores estressores externos na gravidez e suas consequências no desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 10, n. 11, p. 01-27, 2024. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv10n11-035>
- ²⁴DINIZ, Andressa Bezerra Rodrigues; QUEIROZ, Fellipe José Gomes. A importância da suplementação com ácido fólico em gestantes. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, ano 5, v. V, n. 11, p. 67-75, jul./dez. 2022. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7114006>.
- ²⁵SANTI, Lucélia. Zika Virus Infection Associated with Autism Spectrum Disorder: A Case Report. **Neuroimmunomodulation**, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1159/000516560>