



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**

HYAGO ARAÚJO MARTINS DA SILVA

**O USO DO ÔMEGA-3 DURANTE A GESTAÇÃO COMO FATOR
PROTETOR PARA O SURGIMENTO DE TEA NA PROLE, UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

**Barreiras-BA
2025**

PROJETO DE PESQUISA

**O USO DO ÔMEGA-3 DURANTE A GESTAÇÃO COMO FATOR PROTETOR
PARA O SURGIMENTO DE TEA NA PROLE, UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

HYAGO ARAUJO MARTINS DA SILVA

Professor orientador: Juliane Vilela Ferreira Salomão

Projeto de pesquisa
apresentado como requisito
para conclusão do
componente TCC-2 do curso
de Medicina da Universidade
Federal do Oeste da Bahia.

**Barreiras-BA
2025**

FICHA CATALOGRÁFICA

S586 Silva, Hyago Araujo Martins da.

O uso do ômega-3 durante a gestação como fator protetor para o surgimento de tea na prole, uma revisão integrativa. / Hyago Araujo Martins da Silva. – 2025.

21f.

Orientador: Prof. Dra. Juliane Vilela Ferreira Salomão.

Artigo (Graduação) – Bacharelado em Medicina. Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2025.

1. Autismo. 2. Gravidez. 3. Pré-natal. 4. Suplementação. 5. Ômega-3. I. Salomão, Juliane Vilela Ferreira. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 610



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA



ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 15 dias do mês de janeiro de 2025, às 10 horas, em sessão pública em formato remoto pelo link: [Meet - vsx-ixbh-yqv](https://meet.google.com/vsx-ixbh-yqv) na presença da Banca Examinadora presidida pelo(a) Professor(a) Juliane Vilela Ferreira Salomão e composta pelos examinadores: Prof^a Dra. Luciana Cristina de Oliveira Candido e Prof^o Dra. Carolina Carvalho de Souza. O aluno Hyago Araújo Martins da Silva apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: **O uso do ômega-3 durante a gestação como fator protetor para o surgimento de TEA na prole, uma revisão integrativa** como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Bacharelado em Medicina. Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela aprovação do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao aluno e demais presentes e eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais examinadores.

Documento assinado digitalmente



JULIANE VILELA FERREIRA SALOMAO
Data: 16/01/2025 10:32:14-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Presidente da Banca Examinadora

Documento assinado digitalmente



LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO
Data: 15/01/2025 18:33:13-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Examinador 01

Documento assinado digitalmente



CAROLINA CARVALHO DE SOUZA
Data: 15/01/2025 13:45:25-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Examinador 02

Examinador 03

RESUMO

Introdução: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento de grande relevância e ampla incidência a nível mundial, a qual tem etiologia multifatorial. É caracterizado por uma condição que envolve algum grau de comprometimento da criança seja no comportamento social, na comunicação e/ou na linguagem. Embora alguns indivíduos possam viver de forma independente, outros podem apresentar uma forma de TEA de maior gravidade, com a necessidade de cuidado integral ao longo da vida. Com vistas a evitar esse desfecho em crianças, alguns suplementos, como ômega-3, têm sido indicados a gestantes por profissionais, na tentativa de minimizar a incidência de novos casos. No entanto, as evidências consolidadas na literatura apontam relação destas substâncias apenas com marcos do neurodesenvolvimento, como o fechamento do tubo neural, no caso dos folatos, sendo o suposto efeito protetor do ômega-3 quanto ao TEA questionáveis. **Objetivos:** Devido ao uso indiscriminado desses suplementos na gestação, este estudo tem por objetivo identificar se o uso de ômega-3 por gestantes no pré-natal é fator protetivo quanto ao desenvolvimento do TEA em crianças, bem como compreender se a sua forma de apresentação interfere no desfecho final. **Método:** Foi realizada uma revisão integrativa padronizada, dirigida por artigos nas bases de dados MedLine/PubMed, Chocrane, Web of Science, Scopus e Scielo, com o uso de descritores DeCS/Mesh relacionados ao tema deste estudo. Os descritores são necessários para a coleta de artigos que permitam compreender a evidência da suplementação, na gestação, que vise o desfecho em pauta. **Resultados:** Os estudos foram apresentaram resultados distintos, sem semelhança metodológica entre si, o que não permitiu concluir o papel real do ômega-3 contra o TEA durante a gestação, sendo necessários mais estudos padronizados sobre o tema.

Palavras chaves: “Autismo”; “TEA”; “Gravidez”; “Pré-natal”; “Suplementação”; “Ômega-3”; “Ômega-6”; “Folatos”; “Vitamina-D”; “Recomendação”.

ABSTRACT

Introduction: Autism Spectrum Disorder (ASD) is a highly relevant neurodevelopmental disorder with a wide incidence worldwide, which has a multifactorial etiology. It is characterized by a condition that involves some degree of impairment in the child's social behavior, communication and/or language. Although some individuals can live independently, others may present a more severe form of ASD, requiring comprehensive care throughout life. In order to avoid this outcome in children, some supplements, such as omega-3, have been recommended to pregnant women by professionals, in an attempt to minimize the incidence of new cases. However, the evidence consolidated in the literature indicates a relationship between these substances only and neurodevelopmental milestones, such as the closure of the neural tube, in the case of folates, and the supposed protective effect of omega-3 on ASD is questionable. **Objectives:** Due to the indiscriminate use of these supplements during pregnancy, this study aims to identify whether the use of omega-3 by pregnant women during prenatal care is a protective factor against the development of ASD in children, as well as to understand whether its form of presentation interferes with the final outcome. **Method:** A standardized integrative review was conducted, directed by articles in the MedLine/PubMed, Chocrane, Web of Science, Scopus and Scielo databases, using DeCS/Mesh descriptors related to the theme of this study. The descriptors are necessary for the collection of articles that allow understanding the evidence of supplementation during pregnancy, which aims at the outcome in question. **Results:** The studies presented different results, with no methodological similarity between them, which did not allow us to conclude the real role of omega-3 against ASD during pregnancy, requiring more standardized studies on the subject.

Key words: "Autism"; "ASD"; "Pregnancy"; "Prenatal"; "Supplementation"; "Omega-3"; "Omega-6"; "Folates"; "Vitamin-D"; "Recommendation".

LISTA DE FIGURAS

1- **Figura 1.** Fluxograma PRISMA: Processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos na revisão, conforme as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)." Elaboração do autor. (2024).

LISTA DE TABELAS

1 - Tabela 1 – Características gerais dos estudos incluídos na revisão (Elaboração do autor). (2024).

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. REFERÊNCIAL TEÓRICO	11
2.1 NEURODESNVOLVIMENTO	11
2.2 TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA	12
2.2.1 DEFINIÇÃO	12
2.2.2 EPIDEMIOLOGIA	13
2.2.3 DIAGNÓSTICO	14
2.3. OMEGA-3	15
2.3.2 BENEFÍCIOS DO USO DE ÔMEGA-3 DURANTE A GESTAÇÃO	16
2.3.3 SUPLEMENTAÇÃO EM GESTANTES COM ÔMEGA-3 E O TEA	16
3. JUSTIFICATIVA	17
4. OBJETIVOS	18
4.1 OBJETIVO GERAL	18
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
5. METODOLOGIA	19
5.1 DESENHO DO ESTUDO	19
5.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA	19
5.3 DESCRIÇÃO DA COLETA DE DADOS	19
5.4 DESCRIÇÃO DA ANÁLISE DOS DADOS	20
5.5 CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO E EXCLUSÃO	21
6. RESULTADOS	22
7. DISCUSSÃO	29
8. CONCLUSÃO	34
9. REFERÊNCIAS	35

1. INTRODUÇÃO

O período da gestação humana, importante etapa para o desenvolvimento fetal e materno, demanda um acompanhamento de uma equipe multidisciplinar, a qual tem como objetivo garantir a boa vitalidade fetal e o bem-estar materno. Neste contexto, o acompanhamento nutricional de gestantes é uma das principais maneiras de garantir que haja um desenvolvimento materno-fetal ideal. Estudos demonstram que a suplementação materna com ácido fólico até a 12ª semana de gestação, assim como a reposição adequada de ferro, são fundamentais para o manejo da saúde gestacional e desempenham um papel essencial no neurodesenvolvimento fetal (ZUGAIB, 2020).

A nutrição materna é amplamente abordada na literatura devido à sua estreita relação com o desenvolvimento fetal. Estudos destacam que o consumo excessivo de açúcares, alimentos ricos em gorduras saturadas e hábitos de vida prejudiciais, como o alcoolismo, podem comprometer o desenvolvimento fetal e aumentar o risco de complicações durante a gestação. (Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia - FEBRASGO, 2018).

Em relação aos nutrientes diretamente envolvidos no neurodesenvolvimento fetal, é importante destacar que, enquanto o ácido fólico tem seu papel amplamente reconhecido na literatura, especialmente no fechamento do tubo neural, outras substâncias, como os ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs), incluindo ômega-3 e ômega-6, estão sendo amplamente investigadas para confirmar sua relevância na maturação do sistema nervoso fetal. A influência desses ácidos graxos nas sinalizações celulares já é bem documentada na literatura científica (SHAHABI *et al.*, 2024).

Importante ressaltar que os PUFAs atuam como componente essencial das membranas celulares nos mais diversos sistemas do corpo humano, e o ômega-3, nesse caso, é quem participa dos processos intercelulares do sistema nervoso central (SNC), como as sinapses e a liberação de neurotransmissores. Estudos apontam que a utilização dessa substância como suplemento durante a gravidez poderia gerar benefícios ao feto, já que ela, supostamente, promoveria uma melhora na eficiência de sinapses e respostas nervosas no recém-nascido que foi exposto ao ômega-3 durante a gestação (MARINAT *et al.*, 2021).

Dentro desse panorama, a utilização dessa substância durante o pré-natal passou a ser cogitada como ferramenta de prevenção de patologias que envolvam o neurodesenvolvimento, como por exemplo o Transtorno do Espectro Autista (MONTENEGRO *et al.*, 2018).

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é caracterizado por desafios significativos na socialização e na comunicação, bem como pela presença de comportamentos repetitivos e interesses restritos. Sua etiologia é multifatorial, envolvendo aspectos genéticos e hereditários, além de possíveis influências ambientais. Entre os fatores ambientais, destacam-se o consumo de álcool e tabaco durante a gestação, que podem contribuir para o risco de desenvolvimento dessa condição, assim como ocorre em outras alterações do neurodesenvolvimento (MERRITT, 2007).

Dados recentes da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam uma incidência global de TEA de 1 para cada 160 nascidos vivos, com um aumento significativo em diversos países ao longo dos anos. Nos Estados Unidos, essa proporção é de 1 em 36 crianças, segundo relatório de 2023 do CDC (OPAS/OMS, 2022; CDC, 2023).

Pesquisas apontam que a suplementação de ômega-3 durante a gestação pode trazer benefícios ao desenvolvimento neurológico do feto, reduzindo potencialmente o risco de diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista (TEA). Esses estudos sugerem que o ômega-3 contribui para uma seleção benéfica da microbiota materna, favorecendo o processo de mielinização das fibras nervosas fetais e auxiliando na redução da inflamação. Esses efeitos combinados podem desempenhar um papel protetor contra transtornos do neurodesenvolvimento, incluindo o TEA (RODRIGUES *et al.*, 2023). Entretanto, essa suplementação ainda gera controvérsia, uma vez que o uso de ácidos graxos poliinsaturados durante a gestação, ao mesmo tempo que possui possíveis benefícios, pode aumentar o risco de condições adversas à saúde materna (HOSSEINKHANI *et al.*, 2021).

Assim, diante do aumento significativo do TEA e das evidências científicas que sugerem possíveis benefícios da suplementação com ômega-3 para o desenvolvimento fetal, torna-se relevante investigar essa relação, haja vista o impacto social e de saúde pública que o TEA possui, o qual reforça a importância de pesquisas que esclareçam os potenciais efeitos preventivos da suplementação de ômega-3 durante a gestação. Logo, este estudo tem como objetivo avaliar se a

suplementação de ômega-3 durante o período gestacional exerce um efeito protetor no desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista (TEA) em crianças.

2. REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 NEURODESNVOLVIMENTO

O sistema nervoso central (SNC), originado a partir do ectoderma, tem o seu processo de formação caracterizado como extremamente complexo, uma vez que este, ao se iniciar nas primeiras semanas do processo gestacional, depende de uma série de fatores moleculares, bem como de uma extensa gama de nutrientes essenciais, para sua plena construção e execução, já que, por meio de uma longa cadeia de sinalizações mediadas por derivados do ácido fólico, a partir da terceira semana de gestação, este ectoderma é transformado em placa neural, e esta, por sua vez, originará as pregas neurais que, após se fundirem, formarão o tubo neural, que estará completo entre o 25º e o 28º dia após a fecundação e atuará como estrutura primordial e precursora do SNC. O processo possui uma dependência do ácido fólico, nutriente que se faz fundamental para a síntese de ácido araquidônico, um componente indispensável para a sinalização intracelular no processo de desenvolvimento neural (LENGMAN, 2021).

Em razão disso, a pouca ou nenhuma quantidade de ácido fólico disponível ao desenvolvimento fetal durante o início da gestação cria um ambiente desfavorável para a formação do tubo neural, o que aumenta o risco de agenesias ou más-formações de estruturas nervosas, como anencefalia e espinha bífida, respectivamente, e, por isso, a suplementação materna com ácido fólico é solidamente aplicada durante o primeiro trimestre gestacional, quando a demanda por essa substância é crucial para o desenvolvimento inicial do SNC (ZUGAIB, 2020). Esse nutriente é essencial não só para a estruturação do tubo neural, mas também para o desenvolvimento subsequente das regiões cerebrais que formarão a base para as funções neurológicas e cognitivas, como o lobo frontal que, por estar diretamente ligado às funções que permeiam o controle emocional e comportamental do ser humano, tem íntima relação com a fisiopatologia de transtornos neurológicos, como o Transtorno do Espectro Autista, por exemplo (MERRIT, 2007).

Além do ácido fólico, nutrientes como os PUFAs desempenham papéis cruciais no desenvolvimento e na funcionalidade do SNC. Em especial, o ômega-3 é fundamental para a estrutura e o desempenho das membranas neuronais, favorecendo a sinalização neural e promovendo a plasticidade sináptica. Esse nutriente contribui de forma significativa para a liberação de neurotransmissores e

para o processo de sinaptogênese, ambos essenciais para o funcionamento adequado do córtex cerebral e para a comunicação eficiente entre os neurônios. (MARINAT *et al.*, 2021).

Em função disso, a adequada biodisponibilidade de PUFA's, como o ômega-3, durante a gestação, para o feto, e a infância, tem sido associada a um desenvolvimento mais eficaz - e menos suscetível a danos - do sistema nervoso, pois estudos recentes apontam que tais substâncias não desempenham apenas funções estruturais nas células neuronais, mas também têm papel anti-inflamatório, o qual protege o SNC de potenciais danos inflamatórios e contribui para um ambiente mais favorável ao desenvolvimento neural saudável (SANTOS *et al.*, 2021).

Portanto, a suplementação com ômega-3 é vista como uma estratégia potencial para melhorar os desfechos do neurodesenvolvimento e reduzir o risco de transtornos do desenvolvimento, como o Transtorno do Espectro Autista (TEA), visto que o ambiente intrauterino e a disponibilidade de nutrientes essenciais durante a gestação, como o ácido fólico e os ácidos graxos ômega-3, são determinantes para a saúde neurológica da prole, haja vista que, por atuarem a nível celular e molecular, promovem crescimento e diferenciação das células nervosas, bem como a conectividade entre as regiões cerebrais, estabelecendo a base para o desenvolvimento cognitivo e comportamental à longo prazo (RODRIGUES; MOURA, 2022).

2.2 TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

2.2.1 DEFINIÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) tem como definição, segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID), de CID-F84 (Transtornos Globais do Desenvolvimento), a manifestação clínica de alterações relacionadas ao processo do neurodesenvolvimento e se fragmenta em 9 variantes, sendo de maior relevância para esse estudo a CID-F84.0 que representa ao autismo infantil e a CID-F84.5 que se refere a Síndrome de Asperger, haja vista a íntima relação clínica entre ambas (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID). Tal semelhança fez com que a nova versão do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – V (DSM-5)* em 2014 classificasse o autismo e a Síndrome de Asperger como pertencentes a um único

transtorno, o TEA, apesar de não haver ainda uma CID definida, é notificado ao Ministério da Saúde pela CID-F84 de forma ampla (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID, 1990).

2.2.2 EPIDEMIOLOGIA

Em 2022, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgaram dados sobre a incidência do Transtorno do Espectro Autista (TEA) em escala global, indicando uma ocorrência de aproximadamente 1 caso para cada 160 nascidos vivos. Além do mais, uma análise do órgão de saúde americano *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), publicado em 2023, aponta que esta proporção chega a 1 em cada 36 crianças, o que mostra um aumento significativo do TEA em todo o mundo. (OPAS/OMS, 2022; CDC, 2023).

Estudos apontam que na última década a incidência do TEA em países em desenvolvimento como Brasil e China, foi inferior à de países desenvolvidos, entretanto, fatores como a subnotificação, ausência de uma CID específica, bem como, a fragilidade dos serviços de diagnóstico disponíveis podem ter sido a causa na diminuição dos casos (FUENTES *et al.*, 2014; LI *et al.* 2018; OPAS/OMS, 2022). Outro fator relevante para a epidemiologia do transtorno é o sexo biológico, haja vista que a maior incidência se dá em crianças do sexo masculino, o que denota um suposto “efeito protetor feminino”, porém, ao passo em que há uma menor ocorrência em meninas, quando presentes, uma maior gravidade é observada neste público, enquanto no sexo masculino os quadros clínicos são mais frequentes, porém com uma sintomatologia mais leve (ZEIDAN *et al.*, 2022; MONTENEGRO *et al.*, 2018).

No Brasil, a estimativa, utilizando como base a análise recente da CDC quanto à proporção dos diagnosticados, seria de que há, em média, cerca de 5,95 milhões de autistas no Brasil, haja vista a população nacional ser de 214,3 milhões de habitantes, segundo dados de 2021 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. O órgão ainda aponta que no ano de 2021, houve cerca de 9,6 milhões de atendimentos ambulatoriais a autistas no país, sendo que destes, 4,1 milhões eram do público infantil até os 9 anos de idade, segundo dados gerenciados pelo Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) (Ministério da Saúde / SIA, 2021) (IBGE, 2021).

É evidente como o TEA tem ganhado espaço nas discussões de saúde pública do país, sendo de suma importância pesquisas que tragam benefícios às condutas relacionadas ao transtorno no Brasil (IBGE, 2021).

2.2.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do TEA é essencialmente clínico, e deve ser realizado, preferencialmente, por neurologistas, pediatras, neuropediatras e neuropsicólogos, os quais podem utilizar exames complementares para a avaliação de déficits estruturais ou associação com outras síndromes. É baseado na presença de dois critérios segundo o DSM-V: comportamentos restritos/repetitivos e déficits persistentes na comunicação social/interação social. (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Além disso, escalas padronizadas como a *Social Responsiveness Scale* (SRS), que avalia o grau de comprometimento social associado ao TEA, o *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS), considerado padrão-ouro para observação direta dos comportamentos sociais, comunicação e brincadeiras, e o *Childhood Autism Spectrum Test* (CAST), que é um questionário de triagem voltado para identificar sinais de autismo em crianças, são frequentemente utilizadas para auxiliar no diagnóstico e quantificar os sintomas.

Além dos critérios diagnósticos, existem também os critérios de estratificação, os quais visam classificar a gravidade da manifestação de sintomas, podendo ser: grau 1 (necessita de apoio e possui quadro mais leve e comportamento mais flexível), grau 2 (necessita de apoio substancial e possui quadro moderado com comportamento inflexível) ou grau 3 (necessita apoio muito substancial e possui quadro grave com comportamento inflexível e agressivo). O DSM-V destaca, ainda, que quanto mais critérios forem observados e utilizados pelo profissional da saúde para o diagnóstico, maior é sua confiabilidade (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014; MERRITT, 2007;)

O diagnóstico precoce do Transtorno do Espectro Autista (TEA) desempenha um papel crucial na melhoria do prognóstico, pois possibilita intervenções terapêuticas que promovem o desenvolvimento social, emocional e cognitivo da criança. A triagem precoce, recomendada por organizações como a Academia Americana de Pediatria, pode identificar sinais do transtorno a partir dos 18 meses de idade, permitindo intervenções específicas que auxiliam na inclusão social e na qualidade de vida (Sousa Araujo *et al.*, 2024)

Entretanto, há maior confiabilidade no diagnóstico clínico de TEA em crianças com mais de 3 anos, devido à capacidade aumentada de compreender e responder a testes estruturados. Estudos indicam que o diagnóstico feito precocemente, mas confirmado em idades posteriores, é essencial para ajustar o manejo terapêutico às características individuais de cada criança, considerando que muitas apresentam um desenvolvimento típico até os 18 ou 24 meses de vida antes de demonstrarem sinais de regressão (Araújo *et al.*, 2024; Bosa e Semensato, 2013).

2.3. OMEGA-3

Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 são um tipo de ácido graxo essencial caracterizado por duas ou mais ligações duplas em sua cadeia de carbono. Esses ácidos graxos são considerados essenciais porque o corpo humano não consegue produzi-los, sendo necessário obtê-los através da alimentação (SANTOS *et al.*, 2022).

Desempenham papéis essenciais na manutenção da saúde humana, incluindo a promoção da saúde cardiovascular, o suporte à função cerebral, a redução da inflamação e o apoio ao desenvolvimento adequado do sistema nervoso, particularmente durante a gestação e a infância. Isso ocorre, em grande parte, devido à sua integração nas membranas celulares, o que contribui diretamente para o funcionamento eficaz do SNC (REZENDE *et al.*, 2021).

Estes ácidos graxos do tipo ômega-3 são divididos em 3 classes. O Ácido Alfa-linolênico (ALA) que é encontrado principalmente em fontes vegetais, como sementes de linhaça, chia, nozes e óleos vegetais. O Ácido Eicosapentaenoico (EPA) que é encontrado principalmente em peixes gordurosos, como salmão, sardinha e cavala, atua na modulação inflamatória, desempenhando um papel anti-inflamatório importante, que auxilia no equilíbrio do organismo e no funcionamento adequado do SNC (LOPES *et al.*, 2023).

E por fim, o Ácido Docosaexaenoico (DHA) que está presente em peixes gordurosos e fundamental para o desenvolvimento e funcionamento do sistema nervoso central, especialmente no cérebro e na retina, este merece destaque por exercer papel crucial na estrutura das membranas celulares do cérebro, contribuindo para a integridade e fluidez das membranas neuronais, além de estar associado a processos como neurogênese e sinaptogênese, os quais permitem a adaptabilidade e plasticidade neuronal em indivíduos jovens (ZHOU; WANG, 2021).

2.3.2 BENEFÍCIOS DO USO DE ÔMEGA-3 DURANTE A GESTAÇÃO

Durante a gestação, a demanda por ômega-3 é ainda maior, pois o feto utiliza o DHA para o desenvolvimento do cérebro e da retina. A suplementação adequada de ômega-3 em gestantes está associada a melhores resultados no desenvolvimento neurológico e cognitivo da prole. De acordo com uma revisão sistemática recente, a deficiência de DHA no período gestacional pode aumentar o risco de atrasos no desenvolvimento cognitivo e motor das crianças (CARVALHO *et al.*, 2020). Isso ressalta a importância desse nutriente durante a gestação e os benefícios potenciais de sua suplementação para a saúde materna e fetal. Os ácidos graxos ômega-3 também desempenham um papel importante na regulação da inflamação, já que estudos mostram que a proporção ideal de ácidos graxos ômega-6 e ômega-3 no organismo é de aproximadamente 5:1; entretanto, dietas ocidentais, comumente ricas em alimentos industrializados, apresentam uma relação que chega a 20:1 (BARBOSA; SILVA, 2021).

Esse desequilíbrio pode promover um estado pró-inflamatório no organismo, afetando a saúde da gestante e do feto, enquanto uma proporção equilibrada contribui para reduzir a inflamação e melhora os desfechos de saúde (SANTOS *et al.*, 2022). Entretanto, apesar dos benefícios do ômega-3, ainda existem controvérsias sobre os efeitos da suplementação durante a gestação. Embora muitos estudos associem o ômega-3 a uma melhora no desenvolvimento neurológico e cognitivo do feto, algumas pesquisas apontam para possíveis desfechos adversos, como o aumento do risco de diabetes gestacional (FERNANDES *et al.*, 2021). Assim, mais estudos são necessários para esclarecer os potenciais benefícios e riscos e oferecer diretrizes seguras e eficazes sobre o uso de ômega-3 durante a gestação.

2.3.3 SUPLEMENTAÇÃO EM GESTANTES COM ÔMEGA-3 E O TEA

Pesquisas recentes indicam que o ômega-3 pode ter um papel protetor contra o desenvolvimento de Transtornos do Espectro Autista (TEA), especialmente devido às suas propriedades anti-inflamatórias e aos seus efeitos no desenvolvimento do SNC. Estudos sugerem que a suplementação materna com ômega-3 durante a gestação pode reduzir o risco de TEA na prole, uma vez que o DHA e o EPA contribuem para a regulação da inflamação e para a formação de conexões neurais saudáveis, processos críticos para o desenvolvimento neurocognitivo (RODRIGUES *et al.*, 2023).

Além disso, a inflamação materna durante a gestação é um dos fatores associados a um risco aumentado de alterações neurodesenvolvimentais, incluindo o TEA. O ômega-3 parece mitigar esse risco ao modular as vias inflamatórias e contribuir para uma microbiota materna equilibrada, o que favorece um ambiente intrauterino menos propenso a reações inflamatórias prejudiciais ao neurodesenvolvimento fetal (BARBOSA; SILVA, 2021). Embora as evidências ainda sejam preliminares, pesquisas em andamento buscam avaliar o potencial do ômega-3 como uma intervenção preventiva no TEA, explorando seus efeitos na plasticidade cerebral e no equilíbrio neuroquímico de crianças com predisposição ao transtorno (FERNANDES; SANTOS, 2022).

3. JUSTIFICATIVA

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento amplamente incidente em nível mundial, cuja etiologia é multifatorial. Ele se caracteriza por algum grau de comprometimento no comportamento social, na comunicação e/ou na linguagem, frequentemente associado a atrasos no desenvolvimento psicomotor. Com o objetivo de reduzir a ocorrência de novos casos, alguns suplementos, como o ômega-3, têm sido recomendados por profissionais de saúde durante a gestação, buscando minimizar os riscos associados ao desenvolvimento do TEA.

Nesse contexto, esta revisão integrativa se mostra relevante ao investigar se há evidências concretas de que o uso do ômega-3, um ácido graxo poli-insaturado (PUFA), pode efetivamente contribuir para a redução da incidência de TEA em crianças. Caso o benefício seja confirmado, o estudo poderá fundamentar a atualização de diretrizes relacionadas à suplementação pré-natal, indicando quais nutrientes são essenciais nesse período e em que momento devem ser administrados. Atualmente, as diretrizes do Ministério da Saúde não incluem a suplementação de ômega-3 de forma explícita, evidenciando a necessidade de revisões baseadas em evidências científicas robustas.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar se a suplementação de ômega-3 durante o período gestacional exerce um efeito protetor no desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista (TEA) em crianças.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Examinar se o tipo de apresentação (sintético ou dieta) do ômega-3 usado por gestantes influencia na atenuação de traços do TEA na prole.
2. Analisar a associação entre a suplementação materna de ômega-3 e a incidência de Transtorno do Espectro Autista (TEA) na prole.

5. METODOLOGIA

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura em que foi realizada a análise descritiva dos resultados presentes em estudos disponíveis em plataforma de busca conceituadas. A revisão integrativa consiste na análise ampla da literatura tendo em vista discussões sobre métodos, resultados e conclusões gerais de uma área particular de estudo com o foco na prática clínica (MENDES, 2008).

Essa estratégia contribui para a investigação do uso de ômega-3 no pré-natal como fator protetor para a incidência de TEA em crianças, haja vista a possibilidade ampliada de fontes de busca acerca do tema, o que favorece a construção de um raciocínio embasado nas mais diversas fontes bibliográficas, a partir de uma compilação dos dados elegíveis.

5.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A pesquisa bibliográfica foi conduzida online por meio de bases de dados especializadas. As buscas de estudos foram realizadas no dia 12/09/2024 entre as 20:37 e 20:54 horas, nas bases de dados eletrônicas: *MedLine/Pubmed - U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health, Web Of Science, Scopus, SciElo e Cochrane*. Foram buscados estudos científicos, publicados no período de 2014 a 2024, que possuíam como tema principal o uso do ômega-3 durante a gestação para o desfecho de TEA na prole.

5.3 DESCRIÇÃO DA COLETA DE DADOS

Os descritores foram selecionados a partir da definição encontrada nos Descritores em Ciências da Saúde - DeCS, combinados a operadores booleanos que correlacionam os termos. Assim, a fim de buscar dados que permitissem embasar a resolução dos objetivos gerais e específicos desse estudo, foi utilizada a seguinte combinação de descritores nas bases de dados: *((fatty AND acids) OR omega 3 OR omega-3 fatty acids OR omega 3) AND (pregnancy OR pregnancies OR (pregnant OR pregnant)) AND (autism spectrum disorder OR (autism AND spectrum) OR autistic disorder OR (autistic AND disorder) OR asd) AND ((supplemental OR supplementating OR supplementations OR supplementation) OR (intake OR intakes OR use)) AND ((child OR children OR childrens OR childs) OR (childhood OR childhoods) OR (offspring OR offsprings))*. Essa combinação de

descritores foi aplicada em todas as plataformas de bases de dados, de forma padronizada.

Após a busca dos artigos nas plataformas, os estudos encontrados foram organizados no gerenciador de referências *EndNote*, com a finalidade de excluir as duplicatas. Os resultados da busca foram exportados para o programa *Rayyan Systems Inc.* – Rayyan. Através desse aplicativo, realizou-se a checagem dos artigos duplicados e a seleção deles por título e resumo por dois pesquisadores, de maneira independente. Caso o resumo não estivesse disponível e, neste caso, se o título fosse sugestivo de inclusão, o artigo permanecia na base e passava para a etapa seguinte de avaliação da elegibilidade pela leitura do texto completo. Nesta etapa de triagem, havendo discordância sobre o julgamento da elegibilidade entre dois revisores, a decisão de inclusão ou exclusão dos artigos foi feita pelo terceiro pesquisador.

Os dados dos artigos incluídos foram organizados em uma planilha no programa Excel, com suas informações mais relevantes autores, ano de publicação, país em que foi realizado, tipo de estudo, número de participantes incluídos, idade média materna, período gestacional do uso do ômega-3, duração da intervenção ou análise, tipo de ômega-3 utilizado (sintético ou dietético), manejo da administração, critério diagnóstico do TEA, idade da prole no diagnóstico, principais resultados e limitações do estudo.

5.4 DESCRIÇÃO DA ANÁLISE DOS DADOS

A abordagem metodológica consistiu em seis etapas: 1) Identificação do tema e seleção da hipótese; 2) Seleção de amostra na literatura; 3) Extração dos dados ou categorização dos estudos; 4) Análise crítica dos estudos incluídos; 5) Interpretação dos dados; 6) Apresentação da revisão.

Foram analisados estudos científicos publicados no período de 2014 a 2024 que possuíam como tema principal a suplementação com ômega-3 no pré-natal como fator protetor para a incidência de TEA em crianças. A partir dos títulos encontrados, foi realizada a leitura dos resumos e excluídos aqueles estudos que, claramente, não possuíam relação com tema da pesquisa. Aqueles que estiveram relacionados com o tema foram organizados em planilha eletrônica e organizados manualmente para melhor análise. Depois dessa etapa, os artigos foram eleitos a partir da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão para a leitura na íntegra.

Foi realizada a descrição dos aspectos relevantes para análise dos estudos selecionados para a revisão, a partir da confecção de quadro resumo. O estudo foi conduzido através do método PRISMA, o qual guiou a busca e recuperação de pesquisas, armazenamento bibliográfico, e a correlação e detalhamento dos dados a serem apresentados. A abordagem metodológica da parte integrativa desse estudo consiste em seis etapas: estabelecer a hipótese ou a pergunta da revisão, selecionar a amostra a ser revista, categorizar os estudos, avaliar os estudos, interpretar os resultados e apresentar a revisão ou síntese do conhecimento de forma descritiva (ERCOLE, 2014).

Em seguida os dados foram categorizados e tabulados para a análise e comparação de seu conteúdo permitindo assim, evidenciar melhor a influência do uso de ômega-3 durante a gestação e o desfecho de TEA na prole. Os dados foram então apresentados de maneira descritiva. Possíveis vieses metodológicos, ou hipóteses adversas nos artigos foram descritas na redação deste trabalho.

5.5 CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de elegibilidade foram baseados população, exposição, desfecho e tipo de estudo), no qual foram incluídos artigos científicos em formato de ensaio clínico randomizado, coorte prospectiva, coorte retrospectiva estudos de caso controle, estudos descritivos e relatos de casos que associem o uso de ômega-3 na gestação e o desfecho de TEA na prole, publicados de 2014 até 2024, em português, espanhol ou inglês.

Foram excluídos trabalhos de revisão de literatura e editoriais, trabalhos fora do tema deste estudo, artigos duplicados, estudos com animais e artigos que abordaram a suplementação diretamente nas crianças. Fatores como idade materna, peso do feto ao nascer e hábitos de vida maternos, como tabagismo e uso de álcool, não foram compreendidos nos critérios de inclusão e exclusão.

6. RESULTADOS

Após a definição dos descritores, foram excluídas outras revisões, resultando em 89 artigos encontrados. Desses, 36 foram localizados na Web of Science, 20 no Scopus, 27 no MedLine/PubMed e 6 no Cochrane. Os filtros de tempo e tipo de publicação foram ajustados conforme as especificidades de cada plataforma. No entanto, houve dificuldades no manejo da plataforma SciELO, onde a tentativa de adequar os descritores não obteve sucesso, e não foram encontrados resultados nessa base de dados.

Os 89 artigos encontrados foram organizados no gerenciador de referências EndNote para a exclusão de duplicatas, resultando na remoção de 21 registros, deixando um total de 68 artigos. Em seguida, os estudos foram importados para o software Rayyan, onde foram identificadas e excluídas outras 8 duplicatas, restando 60 artigos para avaliação de título e resumo. Após essa avaliação, aplicando os critérios de inclusão e exclusão, 43 estudos foram descartados, incluindo revisões, estudos com animais e aqueles que não atendiam ao tema proposto. Assim, 17 artigos seguiram para a avaliação na íntegra.

Na leitura na íntegra, 11 estudos foram excluídos: 8 por não atenderem aos critérios de suplementação com ômega-3, 1 por ter sido publicado fora do período estipulado, 1 por não ter acesso completo ao texto e 1 por utilizar bancos de dados longitudinais. Dessa forma, restaram 6 estudos para análise e extração dos dados. A Figura 1 representa, em forma de esquema, o processo metodológico realizado e evidencia a quantidade de estudos incluídos e excluídos com base nos critérios descritos.

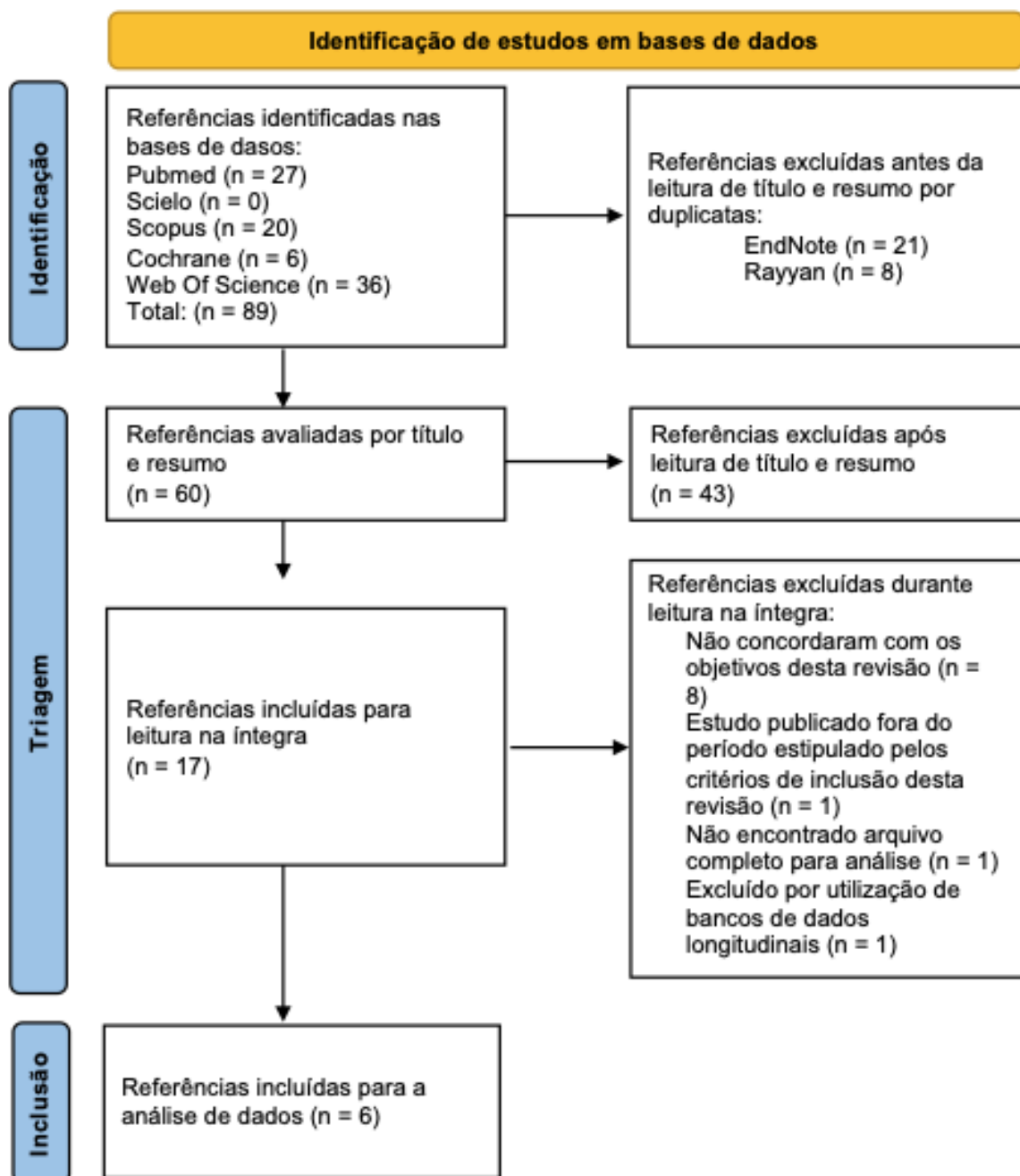


Figura 1. Fluxograma PRISMA: Processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos na revisão, conforme as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)." Elaboração do autor. (2024)

Dos estudos organizados na Tabela 1 para a análise de dados, 83,33% (n=5) são do tipo coorte (HUANG *et al.*, 2020; JULVEZ *et al.*, 2015; LYALL *et al.*, 2023; LYALL *et al.*, 2024; VECCHIONE *et al.*, 2022), enquanto 16,67% (n=1) são do tipo caso-controle (GERGES *et al.*, 2020). Em relação à localização geográfica, 66,67% (n=4) dos estudos foram realizados nos Estados Unidos (HUANG *et al.*, 2020;

LYALL *et al.*, 2023; LYALL *et al.*, 2024; VECCHIONE *et al.*, 2022), 16,67% (n=1) no Líbano (GERGES *et al.*, 2020) e 16,67% (n=1) na Espanha (JULVEZ *et al.*, 2015). A idade média das mães foi relatada em 83,33% (n=5) dos estudos (HUANG *et al.*, 2020; JULVEZ *et al.*, 2015; LYALL *et al.*, 2023; LYALL *et al.*, 2024; GERGES *et al.*, 2020).

Quanto à forma de apresentação do ômega-3, 66,67% (n=4) dos estudos analisaram a forma dietética (HUANG *et al.*, 2020; JULVEZ *et al.*, 2015; LYALL *et al.*, 2023; VECCHIONE *et al.*, 2022), 16,67% (n=1) avaliaram a forma sintética (GERGES *et al.*, 2020) e 16,67% (n=1) consideraram ambas as formas (LYALL *et al.*, 2024). A quantidade de ômega-3 ingerido foi quantificada em apenas 16,67% (n=1) dos estudos (JULVEZ *et al.*, 2015), enquanto o período gestacional em que a substância foi utilizada foi especificado em 50% (n=3) dos estudos (HUANG *et al.*, 2020; JULVEZ *et al.*, 2015; VECCHIONE *et al.*, 2022).

Em relação à escala diagnóstica utilizada, a mais prevalente foi a *Social Responsiveness Scale* (SRS), empregada em 50% (n=3) dos estudos (LYALL *et al.*, 2023; LYALL *et al.*, 2024; VECCHIONE *et al.*, 2022), seguida do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – IV* (DSM-IV) com 33,33% (n=2) dos estudos (HUANG *et al.*, 2020; LYALL *et al.*, 2024), e do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – V* (DSM-V) (GERGES *et al.*, 2020), do *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) (HUANG *et al.*, 2020) e do *Childhood Autism Syndrome Test* (CAST) (JULVEZ *et al.*, 2015), todos com 16,67% (n=1) dos estudos. A idade da prole no momento do diagnóstico foi compatível com cada método diagnóstico aplicado, sendo que, em 66,67% (n=4) dos estudos, o diagnóstico foi realizado aos 3 anos (HUANG *et al.*, 2020; LYALL *et al.*, 2023; LYALL *et al.*, 2024; VECCHIONE *et al.*, 2022), enquanto em 16,67% (n=1) dos estudos a idade foi de 5 anos (JULVEZ *et al.*, 2015), e em outros 16,67% (n=1) a idade não foi informada (GERGES *et al.*, 2020).

Em relação ao efeito protetor do ômega-3 contra o autismo durante a gestação, 50% (n=3) dos estudos indicaram um efeito positivo (GERGES *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020; JULVEZ *et al.*, 2015), 16,67% (n=1) apresentaram um efeito negativo (VECCHIONE *et al.*, 2022), 16,67% (n=1) não observaram alteração nas probabilidades (LYALL *et al.*, 2023) e 16,67% (n=1) concluíram que houve efeito positivo apenas com o uso na dieta, enquanto o uso sintético não apresentou alteração nas probabilidades (LYALL *et al.*, 2024).

Tabela 1 – Características gerais dos estudos incluídos na revisão

Autor	País	Tipo de Estudo	Amostra	Idade Materna (média/anos)	Duração da análise	Tipo de Ômega 3	Manejo da administração ingerido)	Período gestacional (semanas)	Diagnóstico do TEA	Idade da Prole	Conclusão do Estudo	Limitações do Estudo
Gerges, <i>et al.</i> , 2020.	Libano	Caso-controle	200	28,52 - 29,02	2014 a 2019	Sintético	NI	NI	DSM-V	NI	(+)	Tamanho da amostra e análise combinada de substâncias.
Huang, <i>et al.</i> , 2020.	EUA	Coorte	516	33,9 - 34,5	2006 a 2016	Dietético	NI	> 20	ADOS; DSM-IV	3	(+)	Amostra de alto risco (filho anterior com TEA).
Julvez, <i>et al.</i> , 2015.	Espanha	Coorte	3481	31	2004 a 2008	Dietético	238 g/semana de peixes gordos.	10 - 13 e 28 - 32	CAST	5	(+)	Não avalia o ômega-3 de modo separado, sofrendo interferências do mercúrio. Não examina associações por tipo de peixe ou o papel de potenciais poluentes ou tóxicos concomitantes em peixes.
Lyall, <i>et al.</i> , 2024.	EUA	Coorte	3939	29,5	1999 a 2019	Sintético e Dietético	NI	NI	SRS	3	Natural (+) / Sintético (↔)	
Lyall, <i>et al.</i> , 2023.	EUA	Coorte	713	33,9 - 34,2	NHSII: 1991 a 2007	Dietético	NI	NI	Grupo EARLI: SRS Grupo NHSII: DSM-IV	Grupo EARLI: 3 anos. Grupo NHSII: entre 4 e 18 anos.	↔	Tamanho da amostra, tempo de coleta de dados dietéticos, questionários de frequência alimentar.

Vecchione, et al., 2022.	EUA	Coorte	426	NI	2003 a	Dietético	NI	1 - 20	SRS	3	(-)	Coleta de informações baseada em questionários; não houve dissociação sobre os efeitos do mercúrio;
					2006							

Legenda: NI = não informado; (-) risco de traços do TEA na prole; (+) efeito de proteção contra traços do TEA na prole; (↔) sem alteração quanto ao efeito sobre o TEA na prole; *Social Responsiveness Scale (SRS)*; *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – IV (DSM-IV)*; *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – V (DSM-V)*; *Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)*; *Childhood Autism Syndrome Test (CAST)*; *Early Autism Risks Longitudinal Investigation (EARLI)*; *Nurses' Health Study II (NHSII)*;

O estudo de caso-controle conduzido por Gerges *et al.*, (2020) no Líbano incluiu uma amostra de 200 participantes (n=200), com a média de idade materna variando entre 28,52 e 29,02 anos, e foi realizado entre os anos de 2014 e 2019. Esse estudo investigou o uso de ômega-3 por gestantes na forma sintética, em combinação com outras substâncias, como a vitamina B. No entanto, não foram informados nem a dosagem do ômega-3 consumido pelas participantes, nem o período gestacional em que o consumo ocorreu. A idade em que prole foi diagnosticada não foi informada, sendo utilizados os critérios diagnósticos do DSM-V. Ademais, o estudo concluiu que há um efeito protetor da utilização sintética de ômega-3 contra o TEA na prole, apresentando como medidas de efeito: OR = 0,257, $p < 0,05$ e IC = 95% [0,115; 0,579], o que indica que as gestantes que foram expostas à suplementação com ômega-3 sintético possuem 74,3% menos chances de terem uma prole autista.

Já o estudo de análise de coorte produzido por (HUANG, *et al.*, 2020), nos EUA, entre 2006 e 2016, contou com uma amostra de 516 participantes, na qual a idade média das mães estava entre 33,9 e 34,5 anos. Este estudo avaliou o consumo de ômega-3 de forma dietética em mães que já possuíam um filho com TEA, porém não informou, também, a dosagem de ingestão avaliada. No que se refere ao período gestacional de ingestão do ômega-3, as gestantes o consumiram na segunda metade da gestação (>20 semanas). O estudo utilizou dois métodos para o diagnóstico do TEA na prole, o ADOS e o DSM-IV, sendo aplicados às crianças aos seus 3 anos. Esta coorte concluiu que há um efeito protetor da utilização dietética de ômega-3 contra o TEA na prole, apresentando como medidas de efeito: RR=0,6, $p < 0,05$ e IC=95% [0,3; 0,98], o que indica que mães que foram expostas ao ômega-3 de forma dietética tem 40% a menos de chance de ter um filho com TEA.

Outra coorte, produzida na Espanha, foi analisada por (JULVEZ, *et al.*, 2015), contou com uma amostra de 3481 participantes (n=3481), com média de idade materna de 31 anos. O critério diagnóstico de TEA utilizado foi o CAST, que foi aplicado em crianças com aos 5 anos de idade. O trabalho coletou dados entre 2004 a 2008, e avaliou o consumo de ômega-3 pelas gestantes na forma dietética, sendo que a dosagem superior a 238g/semana de peixes gordos gordurosos, administrada entre as semanas 10 a 13 e 28 a 32, apontou que tal consumo diminuiu o risco de traços do autismo na prole. As medidas de efeito utilizadas foram: $\beta = -0,61$ e IC = 95% [-1,12; -0,11], o que sugere que o consumo de mais de

238g/semana de peixes gordos gordurosos diminui os traços relacionados ao autismo na escala CAST.

Ademais, uma coorte analisada por (LYALL, *et al.*,2024), nos EUA, contou com uma amostra de 3939 participantes ($n = 3939$), com a média de idade das gestantes em torno de 29,5 anos. O critério diagnóstico do TEA utilizado foi o SRS, aplicado a crianças com 3 anos de idade. O estudo coletou dados por meio de questionários entre 1999 e 2019 sobre a utilização sintética e dietética do ômega-3, porém nem a quantidade ingerida e nem o período gestacional de uso foram informados. O estudo concluiu que há um efeito protetor da utilização natural de ômega-3 contra traços de TEA na prole, apresentando como medidas de efeito: $\beta = -1,69$ e IC = 95% [3,3; 0,08], o que indica que as gestantes que foram expostas à suplementação com ômega-3 dietético possuem 16% menos chances de terem uma prole com traços do TEA. Entretanto, o uso sintético do ômega-3 não surtiu efeito significativo.

No que diz respeito ao estudo de análise de coorte estudado por (LYALL, 2023), produzida nos EUA, este contou com uma amostra de 713 participantes, ($n=713$), com idade média materna entre 33,9 e 34,2 anos. Os dados foram coletados entre 1991 e 2007 e entre 2009 a 2012, via questionário, e analisaram o consumo dietético de ômega-3, porém não quantificaram a dosagem administrada e nem avaliaram o período gestacional em que ocorreu a ingestão. Os critérios diagnósticos para o TEA utilizados foram o SRS e o DSM-IV, aplicados à prole nas idades de 3 anos e entre 4 a 18 anos, respectivamente. O estudo concluiu que não houve efeito relevante da administração de ômega-3 às gestantes quanto ao TEA na prole.

Por fim, a análise de coorte realizada por (VECCHIONE, *et al.*,2022), nos EUA, contou com 426 participantes, ($n=426$), não sendo informada a idade média das gestantes. Os dados foram coletados entre 2003 e 2006 e entre 2009 e 2012, e avaliaram o consumo de ômega-3 por via dietética mediante questionários de frequência alimentar. O período gestacional de consumo da substância foi a primeira metade da gestação (0 a 20 semanas) e o critério diagnóstico para o TEA utilizado foi o SRS, que foi aplicado à prole aos 3 anos de idade. O estudo concluiu que o uso de ômega-3 pelas gestantes na primeira metade da gestação aumenta os riscos de TEA prole, apresentando como medidas de efeito: $\beta = 5,6$ e IC = 95% [1,76 a 12,97].

7. DISCUSSÃO

A suplementação de ômega-3 é especialmente importante durante o terceiro trimestre da gestação, período em que ocorre um rápido desenvolvimento do cérebro e da retina do feto, já que é nessa fase que a demanda por DHA é mais significativa, devido à intensa formação de conexões neurais e ao crescimento cerebral acelerado. Estudos destacam que o aporte adequado de ômega-3 nesse período está associado a melhores desfechos no desenvolvimento neurológico, cognitivo e motor da criança (CARVALHO *et al.*, 2020). Além disso, a suplementação durante o terceiro trimestre também contribui para um ambiente intrauterino menos inflamatório, o que favorece a saúde materna e fetal (BARBOSA; SILVA, 2021; RODRIGUES *et al.*, 2023). Apesar dos benefícios documentados, é importante considerar os riscos e as controvérsias em torno da suplementação, como a associação com diabetes gestacional e o consumo de minerais tóxicos, em alguns casos, ressaltando a necessidade de mais estudos para diretrizes seguras e eficazes (FERNANDES *et al.*, 2021).

Porém, essa revisão encontrou dificuldades em afirmar tais evidências, já que divergências metodológicas entre os estudos não permitem uma avaliação coesa e eficiente dos dados extraídos. Os estudos que observaram efeito protetor do ômega-3 em relação a traços do TEA adotaram abordagens metodológicas completamente distintas, o que inclui diferenças no critério diagnóstico do TEA, utilizado de maneira variada entre os estudos. Isso dificulta a validação da amostra afetada pelo transtorno (GERGES *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020; JULVEZ *et al.*, 2015). Outro aspecto relevante é que apenas 16,67% (n=1) dos estudos especificaram a dosagem de ômega-3 administrada às gestantes, o que limita a compreensão sobre o impacto dessa variável no desfecho observado (JULVEZ *et al.*, 2015). Além disso, o período gestacional em que o ômega-3 foi consumido também apresenta dificuldades de análise em relação ao efeito protetor, uma vez que não há consenso entre os estudos sobre o momento mais eficaz para a suplementação. Contudo, considerando que os estudos foram realizados em diferentes continentes – América do Norte, Europa e Ásia – é possível inferir que o padrão alimentar geográfico não interfere na variável final, visto que o desfecho positivo foi observado em todas as regiões (GERGES *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020; JULVEZ *et al.*, 2015).

Destes estudos, o que obteve o maior número de participantes foi o de (JULVEZ *et al.*, 2015), que contou com 3481 participantes (n=3481), fato que traz maior confiabilidade aos resultados encontrados. Além disso, este estudo concluiu que, para a população em geral, o consumo superior a 238 g/semana de peixes gordurosos pode estar associado à redução de traços do autismo, conforme avaliado pela escala CAST. Essa conclusão foi validada por meio de uma análise estatística significativa, com intervalo de confiança confiável e um valor de beta que sugere uma relação inversa entre o consumo de ômega-3 pelas mães e os traços do TEA na prole – ou seja, quanto maior o consumo, menor a chance de ocorrência do desfecho. No entanto, o estudo apresenta uma limitação importante ao não analisar o ômega-3 isoladamente, o que pode resultar em interferências de poluentes tóxicos, como o mercúrio, presentes nos pescados. Esses contaminantes podem impactar negativamente o neurodesenvolvimento fetal (MARINAT *et al.*, 2021).

Outra limitação do estudo de (JULVEZ *et al.*, 2015) refere-se à escala diagnóstica utilizada para o TEA, a CAST. Atualmente, a escala mais válida para o diagnóstico do TEA é a ADOS-2, uma versão mais recente da ADOS. Esse fator pode resultar em possíveis subdiagnósticos, pois traços associados ao padrão do TEA, como atrasos no desenvolvimento da fala e comportamentos sociais atípicos, podem ter outras etiologias, especialmente de origem neurológica (MERRIT, 2007).

No que diz respeito ao estudo realizado por (GERGES *et al.*, 2020), este contou com resultados estatísticos relevantes, com um valor de $p < 0,05$ e um IC = 95% curto, o que demonstra a significância do *odds ratio* (OR) encontrado (OR=0,257) e permite afirmar que há 74,3% a menos de chance de traços do TEA na prole de uma mãe que usou ômega-3 durante a gestação. Entretanto, variáveis imprescindíveis para um resultado concreto e confiável foram negligenciadas, uma vez que a dose de ômega-3 ingerida não foi quantificada, tampouco seu período gestacional de administração. Outro ponto que torna frágil o resultado obtido por este estudo é a ausência de dados quanto à idade da prole no diagnóstico, já que é sabido que questionários para o TEA devem ser aplicados em períodos específicos de idade, sobretudo após os 3 anos de idade, haja vista que antes disso o padrão comportamental da criança ainda não permite uma análise precisa e segura de traços do TEA, podendo surgir resultados falsos para o transtorno (Bosa e Semensato, 2013).

Já no que diz respeito à análise de coorte realizada por (HUANG *et al.*, 2020), esta apresentou, também, bons padrões estatísticos, com medidas de efeito: RR=0,6, $p < 0,05$ e IC=95% [0,3; 0,98], o que indica que mães que foram expostas ao ômega-3 de forma dietética tem 40% a menos de chance de ter um filho com TEA. O método para diagnóstico do TEA foi o mais confiável em comparação aos utilizados por (JULVEZ *et al.*, 2015) e (GERGES *et al.*, 2020), já que o ADOS é considerado um método diagnóstico superior ao DSM-V e o CAST, e para além disso, o estudo ainda aplicou o critério do DSM-IV para filtrar possíveis resultados equivocados, e a idade da prole respeitou os parâmetros estabelecidos pela literatura no que se refere à avaliação neurocognitiva da criança (Araújo *et al.*, 2024). Entretanto, o estudo aborda mães que sabidamente já têm um filho com TEA, fato que indiscutivelmente altera a análise dos resultados encontrados, já que a presença do fator genético de padrão hereditário do TEA na amostra torna inaplicável este resultado à população em geral, pois o risco de um indivíduo aleatório possuir o TEA é aumentado quando este possui algum histórico familiar de TEA (MERRIT, 2007).

Ao partir para a análise da coorte avaliada por (LYALL *et al.*, 2024), esta avalia as duas formas de administração do ômega, tanto a sintética quanto a dietética, obtendo resultados distintos para cada. Quanto ao uso dietético, o estudo afirma que as gestantes que foram expostas à suplementação com ômega-3 dietético possuem 16% menos chances de terem uma prole com traços do TEA, usando como dados estatísticos $\beta = -1,69$ e IC = 95% [3,3; 0,08]. Porém, o valor de p não é apresentado, fato que fragiliza a análise da significância do resultado estatístico, assim como o intervalo de confiança longo apresentado, logo, torna a conclusão encontrada de difícil aceitação. Quanto ao efeito do uso sintético de ômega-3, o estudo aponta que não houve resultados significativos, entretanto não aponta os dados estatísticos que validam essa afirmação.

Este mesmo desfecho de resultados sem significância foi apresentado na análise de coorte de (LYALL *et al.*, 2023), a qual utilizou como referência de dados dois estudos americanos: o *Early Autism Risks Longitudinal Investigation* (EARLI), que avalia o surgimento de autismo na prole de mães que já possuem um filho com TEA, e o *Nurses' Health Study II* (NHSII), que acompanha enfermeiras americanas com questionários referentes a saúde e alimentação. Acredita-se que diversas variáveis podem ter influenciado neste resultado, como a história familiar de TEA

no EARLI e o conhecimento nutricional requerido pela profissão das enfermeiras no NHSII. Isso porque, como dito anteriormente, o risco de um indivíduo aleatório possuir o TEA é aumentado quando este possui algum histórico familiar de TEA (MERRIT, 2007). Somado a isso, o conhecimento dietético e o nível de instrução quanto à saúde no pré-natal pode ter sido um fator que tornou a amostra de mães enfermeiras, enviesada. É importante salientar também que o EARLI e o NSHII utilizam critérios diagnósticos para o TEA diferentes, SRS e DSM-IV, respectivamente, o que deixa claro que a amostra utilizada por (LYALL *et al.*, 2023) não segue um padrão metodológico aceitável. Por fim, a ausência de medidas de efeito e análise de cálculos estatísticos para o desfecho estudado fragilizam ainda mais o estudo.

O desfecho de aumento de risco para o TEA com a utilização de ômega-3 foi apresentado por (VECCHIONE *et al.*, 2022), que avaliaram o consumo dietético da substância na primeira metade da gestação, porém sem a averiguação da quantidade ingerida. O resultado do estudo, no entanto, apresenta medidas de efeito pouco satisfatórias, com um IC = 95% [1,76 a 12,97], intervalo de confiança muito amplo e pouco traz confiabilidade à afirmação do estudo de que há efeito de risco de TEA na prole de mães que ingeriram ômega-3 durante a primeira metade da gestação.

Assim, após analisar os artigos em suas particularidades, algumas inferências gerais precisam ser realizadas. Primeiramente, é preciso dizer que, com exceção de (JULVEZ *et al.*, 2015), todos os estudos fizeram uso de questionários de frequência alimentar para coletar os dados referentes ao consumo de alimentos que continham ômega-3 ou de polivitamínicos sintéticos que tivessem a substância em sua composição. Este método, no entanto, não permite a avaliação criteriosa dos efeitos reais do uso de ômega-3 na gestação no que se refere ao TEA, já que em peixes gordos, como os estudados por (JULVEZ *et al.*, 2015) e (LYALL *et al.*, 2024), são comumente encontrados elementos químicos tóxicos provenientes da poluição marinha, como o mercúrio, que podem interferir nas reações bioquímicas e afetar negativamente o processo de neurodesenvolvimento fetal (WANG, 2021).

É preciso dizer, também, que 50% dos estudos (n=3) não apresentaram o período gestacional de uso do ômega-3, informação de suma importância para a compreensão do efeito da substância no neurodesenvolvimento, já que apesar do SNC do embrião começar a se desenvolver nos primeiros 14 a 16 dias, com a placa

neural, a maturação completa desse sistema só ocorre aos 30 anos de idade, o que deixa margem para questionar se a atuação do ômega-3 no que diz respeito ao TEA seria na estrutura do SNC ou no seu funcionamento (LENGMAN, 2021; MERRIT, 2007). Junto a isso, a etiologia multifatorial do TEA pareceu interferir nos resultados, uma vez que os estudos de (HUANG *et al.*, 2020) e (LYALL *et al.*, 2023) utilizaram uma amostra que foi exposta a uma carga genética familiar compatível com o transtorno.

Logo, após a análise geral e específica de cada estudo, não é possível afirmar se o tipo de apresentação do ômega-3 (dietético ou sintético) influencia no desenvolvimento de traços do TEA na prole, já que nenhum dos estudos apresentou uma metodologia robusta, de acompanhamento e análise da intervenção, que validasse os seus resultados. Além disso, a análise da associação entre a suplementação materna com ômega-3 durante a gravidez e a incidência do TEA na prole também não foi conclusiva, em razão das diversas fragilidades metodológicas dos estudos apresentados. A interferência de químicos tóxicos presentes na dieta, especialmente em alimentos contaminados por poluentes ambientais, como mercúrio e outros metais pesados, têm um impacto significativo no neurodesenvolvimento fetal e podem ter interferido no desfecho dos estudos que abordaram o consumo dietético de ômega-3 por meio de pescados, já que, segundo Wang *et al.* (2020), tais substâncias podem alterar a composição do microbiota intestinal, afetando processos metabólicos essenciais e potencialmente modulando respostas neuroinflamatórias e de estresse oxidativo que podem interferir diretamente no desenvolvimento do sistema nervoso central, contribuindo para o surgimento de transtornos do espectro autista (TEA) e outras condições neuropsiquiátricas, o que torna a exposição a esses compostos durante a gestação, portanto, um risco crítico, dado o papel sensível do microbiota e do eixo intestino-cérebro no desenvolvimento neurológico inicial (WANG *et al.*, 2020).

Assim, acredita-se que o melhor caminho para averiguar a relação do uso do ômega-3 durante a gravidez com o TEA na prole seja a elaboração de um ensaio clínico duplo-cego, que consiga controlar variáveis como: forma de apresentação do ômega-3, dose utilizada, período gestacional de uso, critério diagnóstico baseado na ADOS-2 e idade da prole no diagnóstico.

8. CONCLUSÃO

Após uma análise detalhada, tanto em termos gerais quanto específicos, dos estudos avaliados, não foi possível determinar com clareza se a forma de apresentação do ômega-3 (natural, por meio da dieta, ou sintética) exerce influência no desenvolvimento de características relacionadas ao TEA na prole. Essa limitação deve-se à falta de metodologias consistentes e padronizadas nos estudos, que, ao não implementarem estratégias adequadas de acompanhamento e avaliação, comprometem a validação dos resultados obtidos.

Além disso, a pesquisa sobre a relação entre a suplementação materna de ômega-3 durante a gestação e a ocorrência de TEA na prole ainda não alcançou uma conclusão definitiva. As limitações metodológicas presentes nos estudos analisados, como o controle inadequado de variáveis importantes e a heterogeneidade nos critérios de análise, prejudicaram a confiabilidade dos resultados obtidos.

Portanto, este estudo sugere que a forma mais eficaz de esclarecer a relação entre o uso de ômega-3 durante a gestação e o TEA na prole seja a realização de um ensaio clínico duplo-cego. Esse tipo de estudo é considerado o padrão-ouro na pesquisa clínica, pois minimiza vieses e controla fatores externos, proporcionando maior rigor metodológico. Além disso, deve-se controlar fatores cruciais como a forma de administração do ômega-3 (dietética ou suplementar), a dosagem e o período gestacional de uso, visto que variações nesses aspectos podem impactar os resultados de maneira significativa. A definição diagnóstica baseada na ADOS-2 é fundamental, pois essa escala é amplamente reconhecida como uma das mais precisas para diagnosticar o TEA, além de permitir uma avaliação mais detalhada e padronizada dos traços do transtorno. A idade da criança no momento do diagnóstico também é um fator importante a ser controlado, uma vez que a precisão do diagnóstico pode variar conforme a faixa etária, principalmente em estágios precoces de desenvolvimento, em que os sintomas do TEA podem ser mais difíceis de identificar (MERRIT, 2007). Dessa forma, um estudo com essas características asseguraria maior validade nos resultados, contribuindo significativamente para a compreensão da relação entre o ômega-3 e o TEA.

9. REFERÊNCIAS

Marine Oils. In: (Ed.). *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development, 2006.

BASIL, P. et al. Prenatal immune activation alters the adult neural epigenome but can be partly stabilised by a n-3 polyunsaturated fatty acid diet. *Transl Psychiatry*, v. 8, n. 1, p. 125, Jul 2 2018. ISSN 2158-3188.

BOONE, K. M. et al. Effects of Omega-3-6-9 fatty acid supplementation on behavior and sleep in preterm toddlers with autism symptomatology: secondary analysis of a randomized clinical trial. *Early human development*, v. 169, p. 105588, 2022. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02402841/full> >.

_____. Fatty Acid Supplementation and Socioemotional Outcomes: secondary Analysis of a Randomized Trial. *Pediatrics*, v. 146, n. 4, 2020. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02176351/full> >.

BOSTWICK, A. et al. Polyunsaturated Fatty Acids in Newborn Bloodspots: Associations With Autism Spectrum Disorder and Correlation With Maternal Serum Levels. *AUTISM RESEARCH*, v. 13, n. 9, p. 1601-1613, SEP 2020. ISSN 1939-3792 1939-3806.

BOUCHER, O. et al. Association between breastfeeding duration and cognitive development, autistic traits and ADHD symptoms: a multicenter study in Spain. *PEDIATRIC RESEARCH*, v. 81, n. 3, p. 434-442, MAR 2017. ISSN 0031-3998 1530-0447.

BRAGG, M. G. et al. Prenatal air pollution and children's autism traits score: Examination of joint associations with maternal intake of vitamin D, methyl donors, and polyunsaturated fatty acids using mixture methods. *ENVIRONMENTAL EPIDEMIOLOGY*, v. 8, n. 4, AUG 2024. ISSN 2474-7882.

_____. Prenatal air pollution and children's autism traits score <i>Examination of joint associations with maternal intake of vitamin D</i>, <i>methyl donors</i>, <i>and polyunsaturated fatty acids using mixture methods</i>. *ENVIRONMENTAL EPIDEMIOLOGY*, v. 8, n. 4, AUG 2024. ISSN 2474-7882.

BROWN, C. M.; AUSTIN, D. W.; BUSIJA, L. Observable essential fatty acid deficiency markers and autism spectrum disorder. *Breastfeed Rev*, v. 22, n. 2, p. 21-6, Jul 2014. ISSN 0729-2759 (Print) 0729-2759.

CHENG, J. et al. Improving autism perinatal risk factors: A systematic review. *Medical Hypotheses*, v. 127, p. 26-33, 2019. Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85063612565&doi=10.1016%2fj.mehy.2019.03.012&partnerID=40&md5=974d60fce88095f591c445145148994c> >.

CORTÉS-ALBORNOZ, M. C. et al. Maternal Nutrition and Neurodevelopment: A Scoping Review. *Nutrients*, v. 13, n. 10, Oct 8 2021. ISSN 2072-6643.

DONOVAN, S. et al. USDA Nutrition Evidence Systematic Reviews. In: (Ed.). *Omega-3 fatty acids from Supplements Consumed before and during Pregnancy and Lactation and Developmental Milestones, Including Neurocognitive Development, in the Child: A Systematic Review*. Alexandria (VA): USDA Nutrition Evidence Systematic Review, 2020.

ERBAS, O. et al. Neurobehavioral effects of long-term maternal fructose intake in rat offspring. *INTERNATIONAL JOURNAL OF DEVELOPMENTAL NEUROSCIENCE*, v. 69, p. 68-79, OCT 2018. ISSN 0736-5748 1873-474X.

FIELD, S. S. Interaction of genes and nutritional factors in the etiology of autism and attention deficit/hyperactivity disorders: A case control study. *Medical Hypotheses*, v. 82, n. 6, p. 654-661.

2014. Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84899659334&doi=10.1016%2fj.mehy.2014.02.021&partnerID=40&md5=fe6838126ce62889dbb11e6e6a6128a4> >.

FOLEY, K. A. et al. Sexually dimorphic effects of prenatal exposure to lipopolysaccharide, and prenatal and postnatal exposure to propionic acid, on acoustic startle response and prepulse inhibition in adolescent rats: Relevance to autism spectrum disorders. BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH, v. 278, p. 244-256, FEB 1 2015. ISSN 0166-4328 1872-7549.

FORTUNATO, J. J. et al. Effects of ω -3 fatty acids on stereotypical behavior and social interactions in Wistar rats prenatally exposed to lipopolysaccharides. NUTRITION, v. 35, p. 119-127, MAR 2017. ISSN 0899-9007 1873-1244.

GERGES, P. et al. Risk and Protective Factors in Autism Spectrum Disorders: A Case Control Study in the Lebanese Population. Int J Environ Res Public Health, v. 17, n. 17, Aug 31 2020. ISSN 1661-7827 (Print) 1660-4601.

GOGOU, M.; KOLIOS, G. Nutritional Supplements During Gestation and Autism Spectrum Disorder: What Do We Really Know and How Far Have We Gone? J Am Coll Nutr, v. 39, n. 3, p. 261-271, Mar-Apr 2020. ISSN 0731-5724.

HERRON, E. K. et al. Effect of case study versus video simulation on nursing students' satisfaction, self-confidence, and knowledge: a quasi-experimental study. Nurse education today, v. 79, p. 129-134, 2019. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02417302/full> >.

HIROKAWA, K. et al. Associations Between Broader Autism Phenotype and Dietary Intake: A Cross-Sectional Study (Japan Environment & Children's Study). J Autism Dev Disord, v. 50, n. 8, p. 2698-2709, Aug 2020. ISSN 0162-3257.

_____. Associations Between Broader Autism Phenotype and Dietary Intake: A Cross-Sectional Study (Japan Environment & Children's Study). JOURNAL OF AUTISM AND DEVELOPMENTAL DISORDERS, v. 50, n. 8, p. 2698-2709, AUG 2020. ISSN 0162-3257 1573-3432.

_____. Associations Between Broader Autism Phenotype and Dietary Intake: A Cross-Sectional Study (Japan Environment & Children Study). Journal of Autism and Developmental Disorders, v. 50, n. 8, p. 2698-2709, 2020. Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85078793636&doi=10.1007%2fs10803-020-04380-z&partnerID=40&md5=d4e6f784c814c5450a7e7c846c5b64f1> >.

HOFFMAN, M. C. et al. Maternal nutrients and effects of gestational COVID-19 infection on fetal brain development. CLINICAL NUTRITION ESPEN, v. 43, p. 1-8, JUN 2021. ISSN 2405-4577.

HUANG, Y. R. et al. Maternal polyunsaturated fatty acids and risk for autism spectrum disorder in the *MARBLES* high-risk study. AUTISM, v. 24, n. 5, p. 1191-1200, JUL 2020. ISSN 1362-3613 1461-7005.

HUANG, Y. et al. Maternal polyunsaturated fatty acids and risk for autism spectrum disorder in the *MARBLES* high-risk study. Autism, v. 24, n. 5, p. 1191-1200, Jul 2020. ISSN 1362-3613 (Print) 1362-3613.

JIA, Y. X. et al. Effects of Dietary n-3/n-6 PUFA Ratios on Animal Behaviors and Inflammation in a Prenatal Valproic Acid Exposure-Induced Rat Model of Autism. NEUROPSYCHIATRIC DISEASE AND TREATMENT, v. 18, p. 401-412, 2022. ISSN 1178-2021.

JONES, K. L. et al. Maternal diet rich in omega-6 polyunsaturated fatty acids during gestation and lactation produces autistic-like sociability deficits in adult offspring. *BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH*, v. 238, p. 193-199, FEB 1 2013. ISSN 0166-4328 1872-7549.

JULVEZ, J. et al. Maternal Consumption of Seafood in Pregnancy and Child Neuropsychological Development: A Longitudinal Study Based on a Population With High Consumption Levels. *Am J Epidemiol*, v. 183, n. 3, p. 169-82, Feb 1 2016. ISSN 0002-9262.

KHALID, W. et al. Functional behavior of DHA and EPA in the formation of babies brain at different stages of age, and protect from different brain-related diseases. *International Journal of Food Properties*, v. 25, n. 1, p. 1021-1044, 2022. Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85129867758&doi=10.1080%2f10942912.2022.2070642&partnerID=40&md5=c834fd3300c7caa436e43522bc8c5a83> >.

KORSMO, H. W.; JIANG, X. Y. One carbon metabolism and early development: a diet-dependent destiny. *TRENDS IN ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM*, v. 32, n. 8, p. 579-593, AUG 2021. ISSN 1043-2760 1879-3061.

LEE, Y.; CHANG, G.; CHANG, H. Effects of education and support groups organized by IBCLCs in early postpartum on breastfeeding. *Midwifery*, v. 75, p. 5, 2019. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02417298/full> >.

LI, M. Y. et al. Preconception and Prenatal Nutrition and Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *NUTRIENTS*, v. 11, n. 7, JUL 2019. ISSN 2072-6643.

LOO, K. K. et al. Diagnostic Overshadowing: Insidious Neuroregression Mimicking Presentation of Autism Spectrum Disorder. *J Dev Behav Pediatr*, v. 43, n. 7, p. 437-439, Sep 1 2022. ISSN 0196-206x.

LYALL, K. et al. Maternal Dietary Fat Intake in Association With Autism Spectrum Disorders. *AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY*, v. 178, n. 2, p. 209-220, JUL 15 2013. ISSN 0002-9262 1476-6256.

_____. 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, AUG 2023. ISSN 2475-2991.

LYALL, K.; SCHMIDT, R. J.; HERTZ-PICCIOTTO, I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Int J Epidemiol*, v. 43, n. 2, p. 443-64, Apr 2014. ISSN 0300-5771 (Print) 0300-5771.

LYALL, K. et al. Association of maternal fish consumption and ω -3 supplement use during pregnancy with child autism-related outcomes: results from a cohort consortium analysis. *Am J Clin Nutr*, Jul 1 2024. ISSN 0002-9165.

_____. Association Between Midpregnancy Polyunsaturated Fatty Acid Levels and Offspring Autism Spectrum Disorder in a California Population-Based Case-Control Study. *AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY*, v. 190, n. 2, p. 265-276, FEB 2021. ISSN 0002-9262 1476-6256.

_____. Association Between Midpregnancy Polyunsaturated Fatty Acid Levels and Offspring Autism Spectrum Disorder in a California Population-Based Case-Control Study. *Am J Epidemiol*, v. 190, n. 2, p. 265-276, Feb 1 2021. ISSN 0002-9262 (Print) 0002-9262.

MADORE, C. et al. Neuroinflammation in Autism: Plausible Role of Maternal Inflammation, Dietary Omega 3, and Microbiota. *Neural Plasticity*, v. 2016, 2016. Disponível em: <

<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84994552749&doi=10.1155%2f2016%2f3597209&partnerID=40&md5=0272297f244c1a4b02877a0b5de8dfdf> >.

MARTINAT, M. et al. Perinatal Dietary Polyunsaturated Fatty Acids in Brain Development, Role in Neurodevelopmental Disorders. *Nutrients*, v. 13, n. 4, Apr 2 2021. ISSN 2072-6643.

MARTINS, B. P.; BANDARRA, N. M.; FIGUEIREDO-BRAGA, M. The role of marine omega-3 in human neurodevelopment, including Autism Spectrum Disorders and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder - a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, v. 60, n. 9, p. 1431-1446, 2020. ISSN 1040-8398.

_____. The role of marine omega-3 in human neurodevelopment, including Autism Spectrum Disorders and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 60, n. 9, p. 1431-1446, 2020. Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85083498526&doi=10.1080%2f10408398.2019.1573800&partnerID=40&md5=d770a16df7e49858435b160b18b3f900> >.

MATSUI, F. et al. DHA Mitigates Autistic Behaviors Accompanied by Dopaminergic Change in a Gene/Prenatal Stress Mouse Model. *Neuroscience*, v. 371, p. 407-419, Feb 10 2018. ISSN 0306-4522.

MODABBERNIA, A.; VELTHORST, E.; REICHENBERG, A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *MOLECULAR AUTISM*, v. 8, MAR 17 2017. ISSN 2040-2392.

MORENO, C. et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on oxidative stress in children and adolescents with autism spectrum disorders. *European neuropsychopharmacology*, v. 24, p. S725, 2014. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01023717/full> >.

MOUAT, J. S. et al. Networks of placental DNA methylation correlate with maternal serum PCB concentrations and child neurodevelopment. *ENVIRONMENTAL RESEARCH*, v. 220, MAR 1 2023. ISSN 0013-9351
1096-0953.

NEVINS, J. E. H. et al. Omega-3 Fatty Acid Dietary Supplements Consumed During Pregnancy and Lactation and Child Neurodevelopment: A Systematic Review. *J Nutr*, v. 151, n. 11, p. 3483-3494, Nov 2 2021. ISSN 0022-3166 (Print)
0022-3166.

NEWBERRY, S. J. et al. Omega-3 Fatty Acids and Maternal and Child Health: An Updated Systematic Review. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*, n. 224, p. 1-826, Oct 2016. ISSN 1530-4396 (Print)
1530-4396.

POUDINEH, M. et al. The Effects of Vitamin Therapy on ASD and ADHD: A Narrative Review. *CNS and Neurological Disorders - Drug Targets*, v. 22, n. 5, p. 711-735, 2023. Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85150226131&doi=10.2174%2f1871527321666220517205813&partnerID=40&md5=ec23f87e4f7c53e26877e505d3e51895> >.

RODRIGUES, E. L. et al. Maternal Intake of Polyunsaturated Fatty Acids in Autism Spectrum Etiology and Its Relation to the Gut Microbiota: What Do We Know? *Nutrients*, v. 15, n. 7, Mar 23 2023. ISSN 2072-6643.

_____. Maternal Intake of Polyunsaturated Fatty Acids in Autism Spectrum Etiology and Its Relation to the Gut Microbiota: What Do We Know? *NUTRIENTS*, v. 15, n. 7, APR 2023. ISSN 2072-6643.

SCHIAVI, S. et al. Perinatal supplementation with omega-3 fatty acids corrects the aberrant social and cognitive traits observed in a genetic model of autism based on FMR1 deletion in rats. *Nutr Neurosci*, v. 25, n. 5, p. 898-911, May 2022. ISSN 1028-415x.

SHIN, K. O. et al. Phenotypic overlap between atopic dermatitis and autism. BMC NEUROSCIENCE, v. 22, n. 1, JUN 22 2021. ISSN 1471-2202.

STEENWEG-DE GRAAFF, J. et al. Maternal Fatty Acid Status During Pregnancy and Child Autistic Traits: The Generation R Study. Am J Epidemiol, v. 183, n. 9, p. 792-9, May 1 2016. ISSN 0002-9262.

STRICKLAND, A. D. Prevention of cerebral palsy, autism spectrum disorder, and attention deficit - Hyperactivity disorder. Medical Hypotheses, v. 82, n. 5, p. 522-528, 2014. Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84897107633&doi=10.1016%2fj.mehy.2014.02.003&partnerID=40&md5=f249140d17fa6308ed0dcf1fd311924> >.

_____. Prevention of cerebral palsy, autism spectrum disorder, and attention deficit-hyperactivity disorder. Med Hypotheses, v. 82, n. 5, p. 522-8, May 2014. ISSN 0306-9877.

TARUI, T.; RASOOL, A.; O'TIERNEY-GINN, P. How the placenta-brain lipid axis impacts the nutritional origin of child neurodevelopmental disorders: Focus on attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. Exp Neurol, v. 347, p. 113910, Jan 2022. ISSN 0014-4886.

TRIFONOVA, E. A.; KOTLIAROVA, A. A.; KOCHETOV, A. V. Abnormal mTOR Signaling Pathway Activity in Autism Spectrum Disorders: Prospects of Mechanism-Based Therapy. MOLECULAR BIOLOGY, v. 57, n. 2, p. 235-244, APR 2023. ISSN 0026-8933 1608-3245.

VECCHIONE, R. et al. The Association Between Maternal Prenatal Fish Intake and Child Autism-Related Traits in the EARLI and HOME Studies. JOURNAL OF AUTISM AND DEVELOPMENTAL DISORDERS, v. 51, n. 2, p. 487-500, FEB 2021. ISSN 0162-3257 1573-3432.

VIZESHFAR, F.; ZARE, M.; KESHTKARAN, Z. Role-play versus lecture methods in community health volunteers. Nurse education today, v. 79, p. 175, 2019. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02417301/full> >.

WANG, J. P. et al. Effects of Dietary Fat Profile on Gut Microbiota in Valproate Animal Model of Autism. Front Med (Lausanne), v. 7, p. 151, 2020. ISSN 2296-858X (Print) 2296-858x.

WEISER, M. J. et al. Dietary docosahexaenoic acid alleviates autistic-like behaviors resulting from maternal immune activation in mice. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, v. 106, p. 27-37, Mar 2016. ISSN 0952-3278.

YANG, Y. Y. et al. Impact of pesticides exposure during neurodevelopmental period on autism spectrum disorders-A focus on gut microbiota. ECOTOXICOLOGY AND ENVIRONMENTAL SAFETY, v. 260, JUL 15 2023. ISSN 0147-6513 1090-2414.

YAU, S. Y. et al. Chronic consumption of a high linoleic acid diet during pregnancy, lactation and post-weaning period increases depression-like behavior in male, but not female offspring. Behavioural Brain Research, v. 416, 2022. Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85113300723&doi=10.1016%2fj.bbr.2021.113538&partnerID=40&md5=958bc8abc1b965b2f3778245b84e0799> >.

ZHONG, C. C. et al. Maternal Dietary Factors and the Risk of Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review of Existing Evidence. AUTISM RESEARCH, v. 13, n. 10, p. 1634-1658, OCT 2020. ISSN 1939-3792 1939-3806.

ZHONG, C. et al. Maternal Dietary Factors and the Risk of Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review of Existing Evidence. *Autism Res*, v. 13, n. 10, p. 1634-1658, Oct 2020. ISSN 1939-3792 (Print) 1939-3806.

ZOU, Y. L. et al. Prenatal levonorgestrel exposure induces autism-like behavior in offspring through ER α suppression in the amygdala. *MOLECULAR AUTISM*, v. 8, AUG 17 2017. ISSN 2040-2392.