

## Fatores de risco gestacional em mães de crianças diagnosticadas com autismo

### Gestational risk factors in mothers of children diagnosed with autism

### Factores de riesgo gestacional en madres de niños diagnosticados con autismo

Recebido: 12/11/2022 | Revisado: 18/11/2022 | Aceitado: 19/11/2022 | Publicado: 26/11/2022

#### Hione Tavares dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8206-7249>  
Centro Universitário do Estado do Pará, Brasil  
E-mail: [hionetavares@hotmail.com.br](mailto:hionetavares@hotmail.com.br)

#### Laiane Pinheiro de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4928-2788>  
Centro Universitário do Estado do Pará, Brasil  
E-mail: [laiane-sousa2012@hotmail.com](mailto:laiane-sousa2012@hotmail.com)

#### Adelaide da Conceição Fonseca Passos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6410-9927>  
Centro Universitário do Estado do Pará, Brasil  
E-mail: [adelaide.passos@gmail.com](mailto:adelaide.passos@gmail.com)

#### Resumo

Este estudo visa identificar os possíveis fatores de risco gestacional para o desenvolvimento do Transtorno do Espectro do Autismo (TEA). O estudo é do tipo quantitativo, descritivo, documental, com análise exploratória dos dados. Para sua realização foram utilizados dados secundários de 32 prontuários de crianças com diagnóstico de Autismo clássico. Em relação a idade dos genitores no momento da concepção, o maior percentual de mães encontrava-se entre 20 a 30 anos (56,25%) e de pais entre 32 a 45 anos (59,38%). As Infecções do Trato Urinário (ITU) foram as infecções mais comuns durante a gestação (43,80%). Em relação as demais intercorrências clínicas pré-natais, prevaleceram diferentes tipos (40,63%), seguidas por distúrbios metabólicos (25,00%). Para as intercorrências peri e pós-natais, a maioria foi definida como diferentes tipos (43,75%), seguidas de prematuridade (28,13%). No que diz respeito aos medicamentos utilizados na gravidez, a maioria das mães usou diferentes tipos de medicamentos (56,25%), seguidos de antibióticos (50,00%). Desse modo, procurar conhecer os prováveis fatores ambientais envolvidos na etiologia do TEA, possibilita que o profissional de saúde identifique as gestantes mais suscetíveis e busque estratégias oportunas de intervenção na assistência pré-natal.

**Palavras-chave:** Obstetrícia; Transtornos do neurodesenvolvimento; Transtorno do espectro autista.

#### Abstract

The present study aims to identify the probable gestational risk factors for the development of Autism Spectrum Disorder (ASD). The study is of the quantitative, descriptive, documentary type, with an exploratory analysis of the data. Secondary data from 32 medical records of children diagnosed with classical autism were used. Regarding the age of the parents at conception, the highest percentage of mothers was between 20 and 30 years old (56.25%) and of parents between 32 and 45 years old (59.38%). Urinary Tract Infections (UTI) were the most common infections during pregnancy (43.80%). Regarding to the other prenatal clinical interurrences, different types of interurrences predominated (40.63%), followed by metabolic disorders (25.00%). For the peri- and postnatal interurrences, the majority were defined as different types (43.75%), followed by prematurity (28.13%). Considering the drugs used in pregnancy, most of the mothers used different types of medications (56.25%), followed by antibiotics (50.00%). Thus, to know the probable environmental factors involved in the etiology of ASD, enabling professionals to identify the most susceptible pregnant women and opportune intervention strategies in the prenatal care.

**Keywords:** Obstetrics; Neurodevelopmental disorders; Autism spectrum disorder.

#### Resumen

Este estudio tiene como objetivo identificar posibles factores de riesgo gestacionales para el desarrollo del Trastorno del Espectro Autista (TEA). El estudio es cuantitativo, descriptivo, documental, con análisis exploratorio de datos. Para su realización se utilizaron datos secundarios de 32 historias clínicas de niños diagnosticados con Autismo clásico. En cuanto a la edad de los padres al momento de la concepción, el mayor porcentaje de madres estuvo entre 20 y 30 años (56,25%) y de padres entre 32 y 45 años (59,38%). Las Infecciones del Tracto Urinario (ITU) fueron las infecciones más frecuentes durante el embarazo (43,80%). En cuanto a las demás complicaciones clínicas prenatales, prevalecieron los diferentes tipos (40,63%), seguido de los trastornos metabólicos (25,00%). Para las complicaciones peri y posnatales, la mayoría se definió como de diferente tipo (43,75%), seguido de la prematuridad (28,13%). Con respecto a los medicamentos utilizados durante el embarazo, la mayoría de las madres utilizaron diferentes tipos de medicamentos (56,25 %), seguidos de antibióticos (50,00 %). De esa forma, buscar conocer los probables factores ambientales

involucrados en la etiología del TEA, permite al profesional identificar las gestantes más susceptibles y buscar estrategias de intervención oportunas en el prenatal.

**Palabras clave:** Obstetricia; Trastorno del neurodesarrollo; Desorden del espectro autista.

## 1. Introdução

O TEA é uma condição neurodesenvolvimental caracterizada por comprometimentos sociocomunicativos e pela presença de comportamentos repetitivos e estereotipados (Pinto et al., 2021). A última edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, o DSM-V, incluiu algumas mudanças expressivas nos critérios de diagnóstico do autismo, agrupando quatro das cinco categorias anteriores dos Transtornos Globais do Desenvolvimento (TGD) do DSM-IV, em um grande grupo, a exemplo de um amplo guarda-chuva, são elas: Transtorno autístico ou Autismo clássico, Síndrome de Asperger, Transtorno generalizado do desenvolvimento sem outra especificação (PDD-NOS) (incluindo o Autismo atípico) e Transtorno desintegrativo da infância (Buemo et al., 2018; APA, 2013).

Anteriormente, cada um desses transtornos tinha um diagnóstico único, porém, com a nova edição do DSM-V, publicada em 18 de maio de 2013, eles foram incluídos em uma única categoria diagnóstica chamada Transtorno do Espectro Autista (TEA). Com exceção da Síndrome de Rett, que se tornou uma entidade própria e deixa de ser parte do espectro do autismo (APA, 2013).

Atualmente, o diagnóstico do TEA tem mostrado avanços significativos, tendo em vista vários fatores, tais quais, a maior sensibilização dos profissionais em busca de sua qualificação, a grande divulgação nos meios de comunicação das características clínicas do autismo, bem como a mobilização expressiva das famílias em busca de informações e condições que garantam os direitos de uma assistência adequada as crianças (Pinto et al., 2021).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2017), o autismo acomete cerca de uma em cada 160 crianças no mundo e segundo a Organização das Nações Unidas (ONU) supõe que existam mais de 70 milhões de autistas no mundo (Pinto, 2016; Neves, et al., 2020). Levando esses dados em consideração, estima-se que no Brasil a população com o transtorno chega a 2 milhões. O autismo tem se tornado um dos distúrbios mais pesquisados devido a seu alto grau de complexidade e o impacto que este produz na criança e em sua família. Apesar de décadas de pesquisas, sua etiologia permanece incerta, pois envolve um distúrbio complexo, com graus variados de comprometimento e manifestações clínicas, sugerindo uma heterogeneidade neurobiológica (Ozand et al., 2003; Gadia, et al., 2004), provavelmente influenciada por uma combinação de fatores genéticos e ambientais (Rutter, 2005; Bolivar, et al., 2007).

Segundo a Associação Americana de Psiquiatria (2015) é um transtorno que mostra a necessidade de ações específicas e precoces a fim de potencializar o desenvolvimento infantil, diminuir os sintomas e ampliar estratégias terapêuticas. Nesse sentido, uma equipe multiprofissional deve assistir e acompanhar a criança desde o diagnóstico até a fase de desenvolvimento, observar e minimizar os sintomas, promover as relações sociais, a linguagem e a coordenação motora, bem como a família em cada situação vivida, observando a estrutura familiar, base desta criança (Silva, et al., 2019).

Embora a etiologia do autismo permaneça incerta, a síndrome está associada a uma combinação de fatores. Primeiro, a herdabilidade de alguns genes que predispõem o autismo, e segundo, as alterações durante a gestação da mãe, como infecções, toxinas e drogas utilizadas nesse período. Além da predisposição genética, estudos epidemiológicos indicam que é necessária uma interação de fatores genéticos com fatores ambientais no pré-natal (Currenti, 2010). Desse modo, investigar os fatores de riscos obstétricos das mães de crianças com autismo tem se tornado de grande importância para a compreensão da etiopatologia do TEA.

Embora estudos com gêmeos mostrem um forte componente genético para o TEA e múltiplos fatores genéticos interajam como os principais determinantes causais do autismo (Muhle, et al., 2004), fatores ambientais como neuroinflamação, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial (poluição do ar, metais pesados, etc), desordens bioquímicas, fatores da dieta materna,

contaminantes nos alimentos e infecções pré-natais virais foram apontados como capazes de prejudicar o cérebro em desenvolvimento, levando a desordens neuropsiquiátricas (Wing & Potter, 2002; Larsson et al., 2005; Boksa, 2010; Herbert, 2010; Bambini-júnior, 2011).

Neste contexto, procurar conhecer os prováveis fatores ambientais envolvidos na patogênese do autismo, permitirá que o profissional enfermeiro identifique as gestantes mais suscetíveis, e, busque estratégias oportunas de intervenção na assistência pré-natal, visando efetivamente o enfoque na prevenção dos agravos. Uma assistência pré-natal adequada envolve o compromisso de uma equipe interdisciplinar qualificada, que privilegie a saúde integral das gestantes, almejando primariamente o nascimento de crianças saudáveis. Diante disso, o objetivo geral do estudo foi identificar os prováveis fatores de risco pré-natal em mães de crianças diagnosticadas com TEA

## 2. Metodologia

O presente estudo é do tipo quantitativo, descritivo, documental, com análise exploratória dos dados, que tem como propósito identificar os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento do autismo. A abordagem quantitativa trabalha a partir de dados e das evidências coletadas. Os dados são filtrados, organizados e tabulados para depois serem submetidos a técnicas de organização e classificação bem como testes estatísticos para transformá-los em informações a serem analisadas e discutidas à luz de um referencial teórico, bem como de outras pesquisas correlatas (Martins, 2013).

Na estatística existem inúmeras ferramentas descritivas, como os gráficos, tabelas e medidas de síntese como porcentagens, índices e médias para organização dos dados. As mais utilizadas são: séries estatísticas, conhecidas também por tabelas, que tem por finalidade, resumir em um quadro um conjunto de observações, conseguindo expor de modo sintético os resultados dos dados analisados relacionados a fatores como, tempo, local, fenômeno e especificação. Já os gráficos têm como objetivo principal produzir no leitor uma impressão mais rápida e viva dos dados de uma tabela (Bussab & Morettin, 2005).

A pesquisa documental caracteriza-se pela busca de informações em documentos que não receberam nenhum tratamento científico, como relatórios, reportagens de jornais, revistas, cartas, filmes, gravações, fotografias, entre outras matérias de divulgação (Oliveira, 2007).

A pesquisa foi realizada no Centro de Atenção à Saúde da Mulher e da Criança (CASMUC) do Instituto de Ciências da Saúde (ICS) da Universidade Federal do Pará. O CASMUC foi inaugurado em janeiro de 2013 e está localizado ao lado do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza (HUBFS).

O Centro presta serviço ambulatorial especializado nas áreas de ginecologia/obstetrícia e pediatria. Na área de pediatria funcionam vários ambulatórios, entre os quais, o Ambulatório de Autismo, no qual foi desenvolvida a presente pesquisa. A equipe que atua no CASMUC é constituída de médicos especialistas e enfermeiros. No entanto, esses profissionais tem o apoio da equipe interdisciplinar do Serviço Caminhar do HUBFS.

Para a realização do estudo foram utilizados dados secundários de 32 (trinta e dois) prontuários de crianças com diagnóstico de TEA, categoria Autismo clássico, matriculadas no Ambulatório de Autismo do CASMUC/ICS/UFPA. Foram analisados nos prontuários dados relacionados às condições sociodemográficas e gestacionais das mães dessas crianças.

Foi elaborado um roteiro de coleta de dados, baseando-se principalmente nas informações contidas nos prontuários referentes as condições sociodemográficas das mães e os antecedentes pré, peri e pós-natais. O preenchimento desse instrumento permitiu a construção de planilhas eletrônicas no software Microsoft EXCEL, com todos os dados necessários para uma posterior análise, junto com um programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 21, com a versão para estudantes e pesquisadores.

As variáveis sociodemográficas selecionadas para o estudo foram organizadas em uma primeira planilha na seguinte sequência: idade dos genitores na concepção; escolaridade; início do pré-natal; número de consultas no pré-natal e ocupação da

mãe. Enquanto as variáveis obstétricas foram organizadas em uma segunda planilha, e são elas: infecções maternas; outras intercorrências clínicas pré, peri e pós-natais; e os medicamentos utilizados na gestação.

Foram utilizados 32 (trinta e dois) prontuários de crianças com diagnóstico de TEA, categoria Autismo clássico, na faixa etária de 03 (três) a 12 (doze) anos, residentes no município de Belém e área metropolitana. Foram excluídos da pesquisa os prontuários das crianças diagnosticadas em outras categorias do TEA, aquelas fora da faixa etária eleita e as não residentes no município de Belém e área metropolitana.

Os dados sociodemográficos e obstétricos das mães levantados nos prontuários das crianças foram digitados em planilhas do programa EXCEL, contendo as variáveis eleitas no instrumento de pesquisa. Posteriormente, essas variáveis foram apresentadas em tabelas e gráficos, com a discussão dos resultados baseando-se na literatura vigente.

Os dados foram submetidos a uma análise exploratória multivariada com 7 (sete) variáveis quantitativas discretas (ou seja, uma contagem absoluta e exata e não uma aproximação dos valores), dentro das 32 (trinta e duas) amostras independentes. As mensurações dos dados foram feitas a partir da escala de razões através das frequências absolutas e relativas dos dados referentes.

O trabalho foi submetido e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Núcleo de Pesquisas em Oncologia da Universidade Federal do Pará (NPO/UFPA) (CAAE: 66743116.4.0000.5634 / Número do Parecer: 2.033.2017), respeitando-se os termos da Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que regulamenta as diretrizes sobre a pesquisa com seres humanos.

Com a identificação dos principais fatores de risco gestacionais para o desenvolvimento do autismo em crianças atendidas em um serviço especializado no município de Belém/Pará, espera-se contribuir na busca de estratégias adequadas de intervenção na assistência pré, peri e pós-natal, visando efetivamente o enfoque na prevenção dos agravos aos quais as gestantes estão continuamente expostas. O estudo pretende também despertar um olhar atencioso dos acadêmicos e profissionais da saúde, no sentido de interceder precocemente junto às gestantes mais suscetíveis às intercorrências clínicas e obstétricas, aprimorando condutas e ministrando orientações eficazes que auxiliem na prevenção de riscos ao concepto.

### **3. Resultados e Discussão**

Os resultados são apresentados a partir da análise de 32 (trinta e dois) prontuários de crianças diagnosticadas com transtorno autístico matriculadas em um serviço de referência em desenvolvimento infantil, residentes em Belém e área metropolitana. Foram analisados dados considerados relevantes para caracterizar os prováveis fatores de risco que poderiam estar associados ao desenvolvimento do TEA.

Foram inicialmente avaliadas as variáveis sociodemográficas com informações relacionadas a idade dos genitores na concepção; escolaridade e ocupação da mãe. A seguir as variáveis obstétricas: infecções maternas; outras intercorrências clínicas pré, peri e pós-natais; e finalmente, os medicamentos utilizados na gestação. As informações contidas nos prontuários foram submetidas a uma análise exploratória multivariada, as quais foram estruturadas em gráficos e tabelas através de frequências absolutas e relativas.

#### **Variáveis sociodemográficas**

As variáveis sociodemográficas analisadas foram a idade dos genitores, a escolaridade e a ocupação. Em relação a faixa etária dos genitores no período da concepção, o maior percentual de mães encontrava-se entre 20 a 30 anos (56,25%), seguido de 31 a 42 anos (43,75%). A idade concepcional paterna manteve-se entre 32 a 45 anos (59,38%) e 18 a 31 anos (40,63%). Quanto à escolaridade, a maior proporção de mães concluiu o ensino médio (43,75%), seguido de ensino superior completo (31,25%), enquanto as que não concluíram o ensino médio e nem ensino superior corresponderam igualmente a (9,38%), por

fim a minoria (6,25%) não concluiu o ensino fundamental. No que diz respeito a ocupação das participantes, a maioria exercia funções diversas, classificadas como outras (46,88%); seguida das que trabalhavam somente no lar (25,00%); função de secretária (12,50%), empregada doméstica (9,38%) e estudante (6,25%) (Tabela 1).

**Tabela 1** - Distribuição da idade dos genitores; escolaridade; ocupação materna; início do pré-natal e número de consultas.

| VARIÁVEIS           | CATEGORIAS          | FREQUÊNCIA | PERCENTAGEM |
|---------------------|---------------------|------------|-------------|
| IDADE (MÃE)         | 20 - 30 anos        | 18         | 56,25       |
|                     | 32 - 42 anos        | 14         | 43,75       |
| IDADE (PAI)         | 18 - 31 anos        | 13         | 40,63       |
|                     | 32 - 45 anos        | 19         | 59,38       |
| ESCOLARIDADE        | EMC                 | 14         | 43,75       |
|                     | ESC                 | 10         | 31,25       |
|                     | ESI                 | 3          | 9,38        |
|                     | EMI                 | 3          | 9,38        |
|                     | EFI                 | 2          | 6,25        |
| Início do pré-natal | 2º mês              | 12         | 37,50       |
|                     | 3º mês              | 8          | 25,00       |
|                     | 1º mês              | 6          | 18,75       |
|                     | 4º mês              | 5          | 15,62       |
|                     | 5º mês              | 1          | 3,12        |
| Número de consultas | ≥6                  | 29         | 90,62       |
|                     | <6                  | 3          | 9,37        |
| OCUPAÇÃO            | Outras              | 15         | 46,88       |
|                     | Do lar              | 8          | 25,00       |
|                     | Secretária          | 4          | 12,50       |
|                     | Empregada doméstica | 3          | 9,38        |
|                     | Estudante           | 2          | 6,25        |

EFI: Ensino Fundamental Incompleto. EMI: Ensino Médio Incompleto. ESI: Ensino Superior Incompleto. EMC: Ensino Médio Completo. Fonte: Dados da pesquisa.

### **Idade dos genitores**

A idade avançada é considerada um fator de risco para complicações obstétricas, tais quais, hipertensão arterial, diabetes gestacional, endocrinopatias, entre outras. O processo gestacional promove uma série de modificações fisiológicas na mulher, deixando-a em uma linha tênue para desenvolver riscos materno-fetais. Nossos resultados demonstram que a idade dos genitores parece constituir um dado significativo, tendo em vista que 43,75% das mães tinham 32 anos ou mais no momento da concepção, enquanto 59,38% dos pais encontravam-se em idade igual ou superior a 32 anos, comparada a categoria de pais na faixa de 18 a 31 anos.

Estudos relataram a idade avançada dos genitores como fator de risco para o autismo (Larsson et al., 2005). A idade materna tem uma forte associação com os riscos para desenvolvimento do TEA, uma vez que, pelo processo de envelhecimento, os gametas de pais com idade avançada apresentam maior probabilidade de sofrer mutações genéticas, além do fato da mãe não ter um ambiente uterino favorável, podendo assim resultar em mais complicações obstétricas (Wang et al., 2017).

A idade paterna está significativamente associada a um aumento do risco de autismo na prole (Wu et al., 2017). A partir do processo de envelhecimento, as células, através do seu ciclo celular, tem maior probabilidade de passar por mutações genéticas, acarretando malformações congênitas, associadas à distúrbios, doenças e até transtornos, como o autismo (Kong et al., 2012).

### **Escolaridade**

O estudo demonstrou que 84,38% das mães concluíram o Ensino Médio. O grau de escolaridade permite que o sujeito compreenda a importância de buscar seus direitos quanto a uma assistência de saúde garantida por lei. A maior parte das mães iniciou o pré-natal no primeiro trimestre gestacional (81,25%), bem como seguiu o calendário mínimo de 6 (seis) consultas

preconizado pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2012a) (90,62%) (Tabela 1), evidenciando dessa maneira que elas parecem compreender a necessidade dos cuidados em saúde para o desenvolvimento saudável do binômio mãe-filho.

A escolaridade materna interfere significativamente na qualidade da assistência pré-natal, assim quanto maior a escolaridade, mais precoce é a procura pelo acompanhamento da gravidez e maior é o número de consultas Cavalcante et al., 2011). Somando-se a isso, foi realizado pela prefeitura de São Paulo um levantamento de dados, no qual foi constatado que a escolaridade materna é fator de proteção para a criança, quanto maior o número de anos de estudo, maiores as condições de adotar cuidados adequados, de prevenir e tratar doenças e, em consequência, menores são as taxas de morbimortalidade (São Paulo, 2011).

### **Ocupação**

No que se refere ao tipo de ocupação, a maior parte das mães (46,88%) exercia funções diversas na concepção, identificadas como outras na Tabela 1, são elas: operadora de máquinas industriais, vendedora de lanches, massoterapeuta, bancária, analista de sistema, assistente de professor e auxiliar de cozinha, entre outras ocupações. A exposição a riscos ocupacionais como esforço físico, elevada carga horária de trabalho, exposição a agentes físicos/químicos e estresse que essas mães estavam submetidas nas atividades que exerciam, nos reportam ao papel dos fatores ambientais como prováveis responsáveis pela patogênese do autismo.

Foi verificado que um número significativo de mães exercia somente a função do lar (25,00%), todavia, as mães que tinham ocupações externas, também desempenhavam seus afazeres domésticos diários. O fato de muitas dessas mães ainda terem que cuidar do lar, após as atividades cansativas fora de casa, provavelmente aumentava suas condições de estresse. O estresse decorrente de fatores ocupacionais na gestação poderá alterar mecanismos biológicos maternos, contribuindo na alteração imunológica fetal. A microglia da prole e a citocinose pró-inflamatória interleucina-6 (IL-6), conhecida por influenciar a microglia, podem servir como mecanismos comuns entre o estresse pré-natal e a ativação imunológica pré-natal (Gumusoglu et al., 2017).

Durante o estresse, a ativação do sistema adrenérgico materno aumenta os níveis de noradrenalina, que aumenta a resistência da artéria uterina, diminuindo, assim, o fluxo sanguíneo para o feto, causando baixo crescimento fetal e induzindo o trabalho de parto prematuro. O estresse também altera a função imunológica e aumenta a susceptibilidade a inflamações e infecções, responsável pela maior parte dos casos de parto prematuro (Schetter, 2009; Martini et al., 2010).

Além disso, as atividades domésticas predispõem a exposição a produtos tóxicos do ambiente, como solventes orgânicos voláteis, detergentes, desinfetantes e outros agentes químicos utilizados para fins de limpeza do lar. Em diferentes partes do mundo, os trabalhadores domésticos estão expostos a uma miríade de riscos ocupacionais, incluindo exposições químicas, físicas e psicossociais, que podem causar danos reprodutivos (Bello et al., 2016).

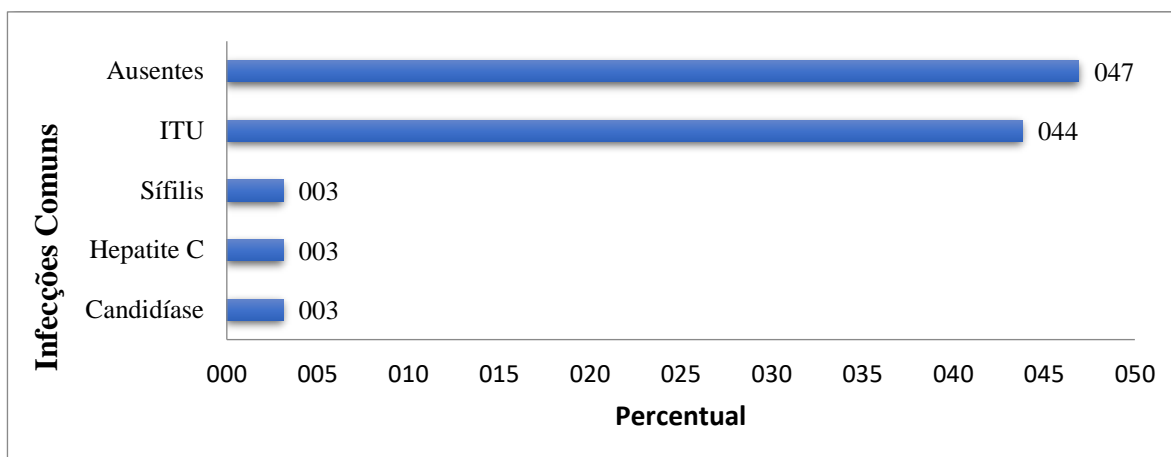
### **Variáveis obstétricas**

#### ***Infecções maternas***

Em relação as infecções mais comuns no período gestacional, verificou-se uma elevada taxa de Infecção do Trato Urinário (ITU), como demonstra o Gráfico 1, seguida por outras infecções como Candidíase, Hepatite C e Sífilis. As infecções na gestação, sobretudo ITU, poderia estar concorrendo como uma possível causa para o desenvolvimento de distúrbios no neurodesenvolvimento. Estudos têm investigado se há uma relação causal das infecções maternas com o surgimento do autismo. Pesquisadores analisaram que a maior proporção de mulheres com internação hospitalar era diagnosticada com infecções bacterianas, especificamente infecção do trato urinário, assim possivelmente apresentando maior risco de gerar a criança com TEA (Zerbo et al., 2015; Atladottir, et al., 2010).



**Gráfico 1** - Percentual de infecções maternas analisado nos prontuários.



Fonte: Dados da pesquisa.

Vários estudos reportam que as infecções virais e bacterianas apresentadas durante a gestação podem estar associadas com o desenvolvimento do autismo (Patterson, 2011; Hadjkacema et al., 2016; Santos, 2015; Libbey et al., 2005). Esses autores investigaram que as infecções maternas constituem uma provável etiologia para desenvolvimento anormal do cérebro, através de ações imunológicas materno-fetal. Os mecanismos pelos quais as infecções virais ou bacteriana podem ocasionar o autismo, ocorrem por três vias, a primeira, por meio de infecção direta do Sistema Nervoso Central (SNC), a segunda pela origem da infecção em outros locais do organismo que atua como um gatilho de chegada no SNC, devido a alteração na resposta imune materna, por fim, a terceira se refere à uma possível combinação das duas vias.

O perfil de citocinas TH2, principalmente através da secreção de IL-10, auxilia na manutenção de um ambiente menos pró-inflamatório, o que favorece um microambiente imunológico mais regulado frente à presença de um feto semi-alogênico. Porém, o início da gestação é marcado por intensa vascularização e proliferação celular, visando o desenvolvimento do concepto e placentação, desta forma, a presença de citocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa e IFN-gama são de extrema importância nesta fase inicial (Watanabe et al., 2014). Além disso, a produção excessiva de citocinas TH1 foi associada com perda gestacional, especialmente citocinas como IFN- $\gamma$ , TNF, IL-1 e IL-2. Assim, a produção aumentada de citocinas TH2, em relação a produção diminuída de citocinas TH1, parece ser a razão para explicar a sobrevivência do feto no útero materno (Zenclussen et al., 2002).

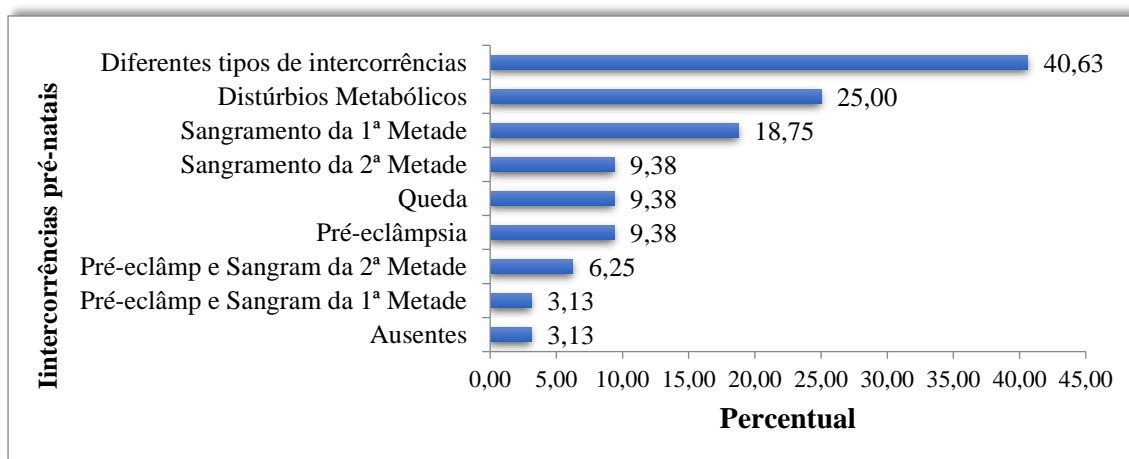
As citocinas podem modular neurotransmissores centrais como dopamina, serotonina, noradrenalina, ácido gama-aminobutírico (GABA), acetilcolina, neuropeptídeos, dentre outros. Além disso, elas atuam na diferenciação e crescimento neuronal, na migração de neurônios para os seus alvos e na modificação da plasticidade sináptica (Kirsten, 2012). Portanto, as citocinas podem agir diretamente na formação da arquitetura cerebral, a qual chamamos de neurogênese, que quando liberada em excesso tem maiores chances de desencadear alterações na formação do SNC.

As infecções maternas promovem uma possível desregulação da resposta imune, assim tem-se investigado acerca de como ocorre a ação imunopatológica e de como essa ação pode afetar o desenvolvimento neuronal do feto. Constatou-se três vias possíveis para a pesquisa do autismo, relacionada a ação imunopatogênica de citocina pró-inflamatórias: a) Citocinas de origem materna atravessam a placenta e atuam sobre o SNC fetal levando a distúrbios posteriores do neurodesenvolvimento; b) Ativação imune materna induz um estado inflamatório placentário levando à secreção de citocinas placentárias que podem passar para o feto e conduzir ao autismo, ou c) Ativação imune materna pode desencadear uma resposta inflamatória fetal que foi relatada em crianças com autismo (Parker-athill & Tan, 2010).

### ***Intercorrências clínicas pré-natais***

Em relação as demais intercorrências pré-natais, prevaleceram diferentes tipos de intercorrências (40,63%), tais quais, Rotura prematura das membranas amnióticas, Miomatose uterina e Reumatismo, entre as principais. Seguidas por distúrbios metabólicos (25,00%) e sangramento da primeira metade da gestação (18,75%). Sangramento da segunda metade da gestação, queda e pré-eclâmpsia se iguaram percentualmente (9,38%), como mostra o Gráfico 2.

**Gráfico 2** - Percentual de intercorrências pré-natais analisado nos prontuários.



Fonte: Dados da pesquisa.

A gestação constitui um processo fisiológico do organismo materno, no entanto, algumas mulheres podem apresentar fatores de risco no curso da gestação, resultando em uma evolução adversa para a mãe e o feto. Fatores de risco, como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e sangramento, podem ocasionar alterações no sistema imune materno-fetal levando, por exemplo, ao estresse oxidativo, e, provocando assim, alterações no SNC fetal. No presente estudo procurou-se identificar possíveis associações entre algumas intercorrências gestacionais apresentadas pelas mães com o aparecimento do transtorno autístico.

O TEA é uma condição neurodesenvolvimental altamente complexa e fascinante de ser estudada. Pois, além de possuir uma base genética comprovada, múltiplos fatores ambientais também contribuem para o desenvolvimento anormal do SNC fetal. Esses fatores ambientais envolvem inúmeras implicações no curso saudável do pré-natal. Diabetes, doenças auto-imunes, infecções e doenças inflamatórias durante a gravidez estão associadas a uma taxa aumentada de TEA na prole. Estas doenças podem aparentemente ocorrer a qualquer momento durante a gravidez (Ornoy, et al., 2016)

A alta taxa de distúrbios metabólicos (25,00%), como: anemia, hiperglicemia, hipercolesterolemia, dentre outros, observado no estudo, remete a possibilidade de uma relação causal desses distúrbios metabólicos na gravidez com o desenvolvimento do autismo. A exposição do feto a hiperglicemia, como consequência de qualquer tipo de diabetes materno, pode aumentar o risco de TEA na prole, envolvendo vários mecanismos biológicos (Xu et al., 2014).

Em primeiro lugar, a hiperglicemia materna pode resultar em hipóxia fetal (Eidelman & Samueloff, 2002) e um suprimento de oxigênio empobrecido para o feto pode prejudicar o desenvolvimento neurológico e, assim, contribuir para um maior risco de TEA (Burstyn et al., 2011; Kolevzon, et al., 2007). Em segundo lugar, a hiperglicemia materna foi associada ao aumento na produção de radicais livres e a redução do sistema de defesa antioxidante, que levam ao estresse oxidativo no sangue do cordão umbilical e tecido placentário (Biri et al., 2006; Chen & Scholl, 2005). A associação entre estresse oxidativo e o TEA em crianças foi relatada em vários estudos (Chauhan et al., 2004; Ming et al., 2005; Yao et al., 2006). Em terceiro lugar, a adiposidade excessiva que comumente acompanha o DM2 e diabetes gestacional são indutores de inflamação crônica. Uma série



de estudos identificaram os marcadores neurológicos e sistêmicos da inflamação em crianças com autismo (Onore, et al., 2012). Além disso, tem sido relatada a hipótese de que a sinalização de insulina pode contribuir para o desenvolvimento do autismo em indivíduos geneticamente suscetíveis, através da ativação da via PI3K/Tor nos neurônios (Stern, 2011).

O sangramento da primeira metade da gestação correspondeu a uma porcentagem de 18,75%, porém quando somada a pré-eclâmpsia atinge uma frequência de 21,88%, o que permite estabelecer prováveis relações causais desse fator de risco com distúrbios no neurodesenvolvimento apresentados pelas crianças. As causas mais comuns do sangramento na primeira metade da gestação são: abortamento; gravidez ectópica; mola hidatiforme e descolamento corioamniótico (Brasil, 2012b).

Pesquisadores observaram em seus estudos um risco significativo de 81% no aumento de autismo nas mulheres que apresentaram sangramento durante a gravidez (Gardener, et al., 2009). Outro estudo evidenciou o sangramento uterino como resultado estatisticamente significativo no grupo autista a partir de médias nacionais, apoiando achados anteriores que sugerem uma associação consistente de eventos desfavoráveis na gravidez e parto com transtornos invasivos do desenvolvimento (Brimacombe, et al., 2007).

A pré-eclâmpsia atingiu um percentual considerável quando sua frequência isolada foi somada ao sangramento na gravidez (18,76%). A pré-eclâmpsia é a “hipertensão que ocorre após 20 semanas de gestação (ou antes, em casos de doença trofoblástica gestacional ou hidrôpsia fetal) acompanhada de proteinúria, com desaparecimento até 12 semanas pós-parto. Na ausência de proteinúria, a suspeita se fortalece quando o aumento da pressão aparece acompanhado por cefaleia, distúrbios visuais, dor abdominal, plaquetopenia e aumento de enzimas hepáticas” (Brasil, 2012b).

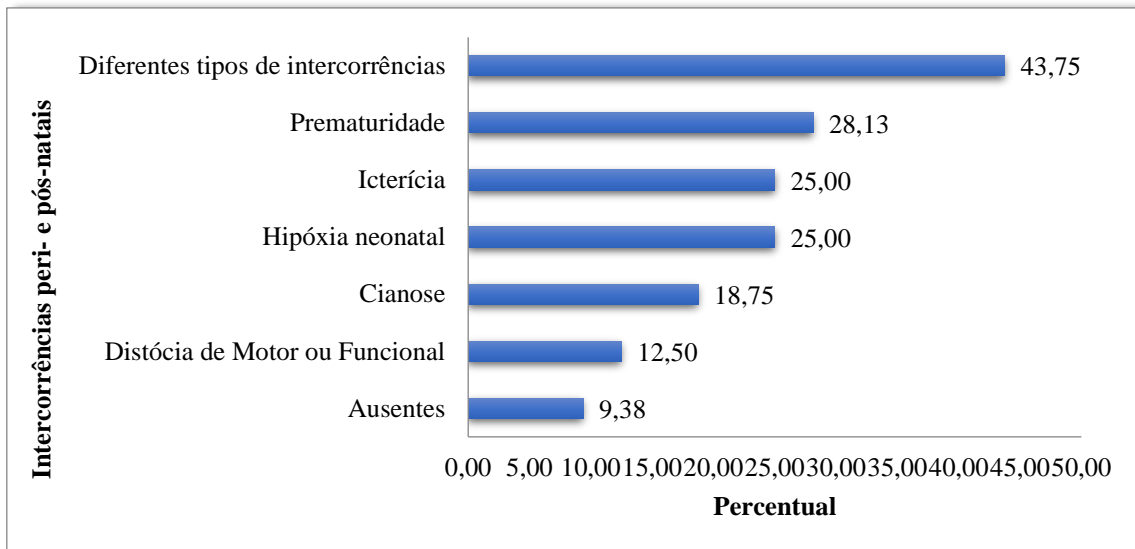
Existem vários mecanismos pelos quais a pré-eclâmpsia pode afetar o cérebro em desenvolvimento (Walker et al., 2015). A perfusão uteroplacentária reduzida surge da diferenciação anormal dos trofoblastos durante a embriogênese (Neerhof & Thaete, 2008), e os efeitos do comprometimento vascular aumentam em uma taxa variável durante a gestação. As dobras da bicamada de trofoblasto anormais têm sido associadas ao TEA (Walker et al., 2013).

O paradigma causal mais proeminente para a pré-eclâmpsia é baseado em um modelo de placentação superficial, marcado por hipoperfusão que reduz as concentrações de fatores de crescimento angiogênicos e aumenta os restos placentários na circulação materna, culminando em uma robusta resposta imune materna e danos à mãe, à placenta e sistemas circulatórios do feto. Para o feto, as limitações na disponibilidade de nutrientes e oxigênio causam estresse oxidativo progressivo, provocando a liberação de proteínas sincitiotrofoblásticas na corrente sanguínea materna, em um esforço para melhorar a circulação. Essas proteínas promovem respostas vasculares e imunes maternas que exacerbam a inflamação sistêmica basal, resistência à insulina e alterações endoteliais vasculares (Cha, et al., 2012).

### ***Intercorrências peri e pós-natais***

Dentre o percentual de intercorrências peri e pós-natais, a maioria (43,75%) foi definida como diferentes tipos de intercorrências, tais quais, Aspiração de líquido meconial, Deiquitação prolongada e Violência obstétrica, entre as principais. Seguidas de Prematuridade (28,13%); Icterícia (25,00%); Hipóxia neonatal (25,00%); Cianose (18,75%); Distúrcia de motor ou funcional (12,50%) e Ausentes (9,38%), como mostra o Gráfico 3.

**Gráfico 3** - Percentual de intercorrências peri- e pós-natais analisado nos prontuários.



Fonte: Dados da pesquisa.

No curso natural de uma gestação, as mulheres não estão isentas de apresentar complicações com a aproximação do parto. Essas mulheres buscam os serviços de saúde especializados com a finalidade de obter uma resolutividade, porém nem sempre encontram uma assistência em saúde qualificada, agravando o quadro clínico apresentado. O SNC em desenvolvimento está propenso a alterações ambientais ao longo de todo o período pré, peri- e pós-natal. Intercorrências como prematuridade, hipóxia fetal, icterícia, entre outras, poderão interferir no curso normal do neurodesenvolvimento fetal. Na teoria etiológica predominante para o TEA, as influências ambientais são fatores predominantes nos mecanismos de programação neurodesenvolvimental durante períodos críticos, em indivíduos geneticamente suscetíveis (Walker et al., 2015).

A prematuridade pode acarretar inúmeras consequências ao desenvolvimento neurológico da criança, portanto, compreender os prováveis mecanismos neurais comprometidos pela prematuridade, pode permitir que se estabeleça relações com os déficits cognitivos apresentados pelas crianças. A injúria cerebral em crianças prematuras é de enorme importância para a saúde pública devido ao grande número de crianças que sobrevivem com deficiência neurológica grave, incluindo déficits cognitivos e deficiência motora. Este tipo de lesão cerebral em geral consiste primariamente de leucomalácia periventricular (PVL), uma forma distinta de lesão da substância branca cerebral. As descobertas recentes sobre o espectro completo da encefalopatia da prematuridade e as notáveis séries de eventos do desenvolvimento cerebral durante esse período indicam um conjunto complexo de mecanismos destrutivos ao desenvolvimento (Volpe, 2009).

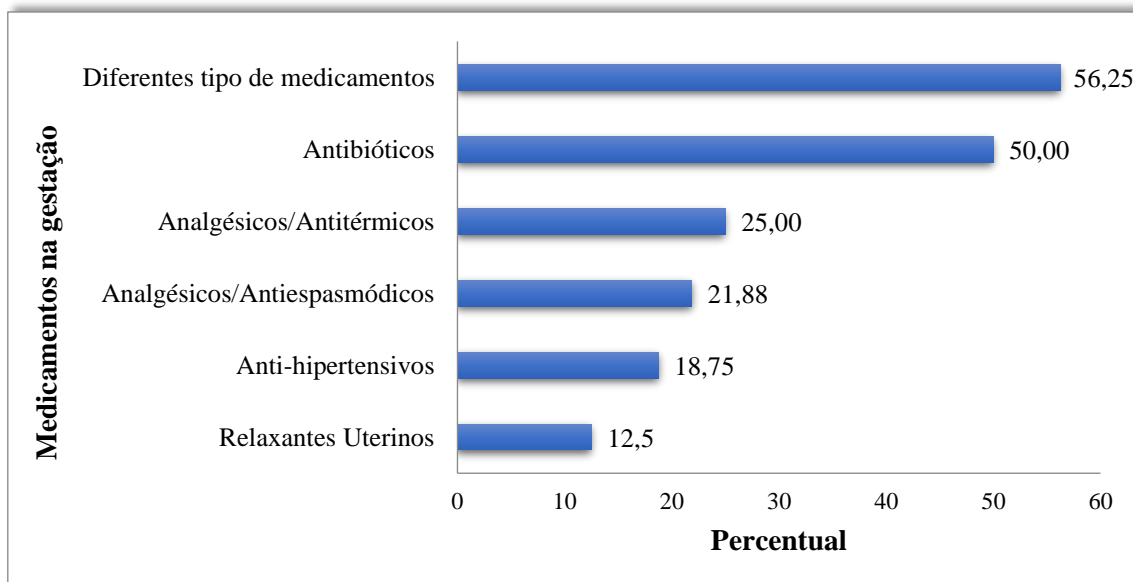
O quadro de hipóxia neonatal apresentou uma elevada taxa (25,00%) nos prontuários analisados. A privação de oxigênio pode danificar regiões vulneráveis no cérebro, como os gânglios basais, o hipocampo e os ventrículos laterais (Kolevzon, et al., 2007). Somando-se, a esse fator, as influências pré-natais sobre a atividade dopaminérgica, incluindo a hipóxia fetal, estão implicadas na gênese do autismo, caracterizado por um estado "hiperdopaminérgico" baseado em estudos comportamentais em macacos e humanos, estudos farmacológicos em humanos e uma predominância hemisférica esquerda de sintomas dopaminérgicos e aqueles semelhantes ao autismo (Previc, 2007).

Estudos relatam que inúmeros fatores neonatais foram investigados como possíveis fatores de risco para o autismo, alguns deles são: más condições de nascimento, incluindo escores baixos de Apgar e hipóxia; hiperbilirrubinemia, encefalopatia e defeitos congênitos (Guinchat et al., 2012). Reforçando a hipótese de que diversos fatores ambientais peri- e pós-natais podem estar associados ao desenvolvimento do autismo.

### **Medicamentos utilizados durante a gestação**

Sobre os medicamentos, a maioria das mães (56,25%) utilizou diferentes tipos de fármacos, como Anti-inflamatórios, Anti-eméticos, Pomadas ginecológica, entre as principais, como mostra o Gráfico 4. Seguidos de antibióticos (50,00%), analgésicos/antitérmicos (25,00%), analgésicos/antiespasmódicos (21,88%) e anti-hipertensivos (18,75%).

**Gráfico 4 - Percentual de medicamentos utilizado na gestação.**



Fonte: Dados da pesquisa.

Durante a gravidez a mulher utiliza alguns medicamentos prescritos pelo profissional médico, devido apresentar nesse período sinais e sintomas próprios da gestação, como náuseas, emêse e cólicas abdominais, entre outros. Entretanto, as mães das crianças com TEA do estudo apresentaram diversas intercorrências clínicas (infecções, distúrbios metabólicos, sangrmaneto, hipertensão arterial e etc.), que necessitaram de medicamentos com propriedades específicas, como pode ser visto no Gráfico 4. Vários pesquisadores têm estudado acerca dos mecanismos de ação dos medicamentos utilizados na gestação associando-os a distúrbios no processo neurodesenvolvimental do embrião/feto.

Entre os grupos de medicamentos mais utilizados na gestação predominaram os antibióticos (50,00%). Pesquisas apontam que tanto as infecções, como o uso de antibióticos, são capazes de desencadear alterações no desenvolvimento do SNC fetal. Esses estudos mostraram um risco aumentado de TEA (~ 50%) após o uso de vários antibióticos, como sulfonamidas e penicilina durante diferentes períodos da gestação (Atladóttir, 2012).

Estudos fizeram uma associação entre o uso de antibióticos e o risco de TEA, de forma a explicar a ação dessa droga no organismo materno, estimulando alterações no crescimento e desenvolvimento fetal. Foi averiguado que a parede celular bacteriana é um PAMP (padrão molecular associado ao patógeno) bacteriano conhecido por ativar a inflamação através da estimulação de TLR2 (receptor toll-like). A parede celular da bactéria é liberada durante o tratamento com o antibiótico, presumindo que no momento em que os embriões são expostos à parede celular bacteriana há a proliferação anômala de células precursoras neuronais de uma maneira dependente de TLR2, essa proliferação aumenta a densidade neuronal da placa cortical e altera a arquitetura do cérebro. Embora não haja morte fetal, o desenvolvimento cognitivo subsequente está significativamente prejudicado. Este modelo sugere que a infecção bacteriana da mãe e seu tratamento podem afetar o desenvolvimento cerebral do feto, mas ainda requer outros estudos que comprovem o risco para os distúrbios cognitivos como o autismo (Loughran & Tuomanen, 2016).

Outro grupo de medicamentos utilizados foram os analgésicos (46,88%), que são concebíveis como prováveis fatores para desencadear o autismo, por meio de mecanismos de ação que provocam complicações materno-fetal. Várias linhas de evidência sugerem a associação da exposição ao paracetamol durante o pré-natal com a predisposição do autismo, visto que esses medicamentos podem desencadear a ativação imunológica materna com possíveis efeitos no desenvolvimento do cérebro fetal (Bauer & Kriebel, 2013).

O paracetamol é metabolizado principalmente no fígado, via conjugação com glucuronido e sulfato; e então excretado. Este medicamento possui quatro caminhos metabólicos importantes, as duas vias principais são a glucuronidação e sulfatação. Ambas as rotas metabólicas são inativas, produtos finais não tóxicos. A glucuronidação é a principal via metabólica em adultos e a sulfatação é o principal caminho para o metabolismo do paracetamol até os 10-12 anos de idade (Schultz, 2010).

Estudos observaram que as crianças autistas demonstraram ter capacidade de sulfato anormal e foi uma incapacidade específica de sulfato de paracetamol, além dos pais das crianças autistas mostrarem ter metabolismo de transsulfuração anormal. Quando a capacidade de metabolizar através das vias primárias é esgotada ou saturada, a fração da dose convertida em metabólitos reativos aumenta e as vias metabólicas secundárias tornam-se cada vez mais envolvidas (Kern et al., 2004; Yap et al., 2010; James et al., 2008; Dimova et al., 2004).

Uma das duas vias secundárias é o citocromo P-450 (CYP P-450) mediado, formando um metabólito altamente reativo, n-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI) que reage com a glutatona celular (GSH) para formar um conjugado não tóxico, que é posteriormente excretado. Uma vez que a GSH está esgotada, o NAPQI liga-se a proteínas celulares, incluindo proteínas mitocondriais, reduzindo a capacidade de desintoxicar, que pode levar ao estresse oxidativo, ativação do sistema imune, morte hepatocelular, nefropatia e asma (Jetten et al., 2012; Farquhar, et al., 2010). Os achados mostram a importância do papel de muitas das mesmas citocinas mediando os efeitos da ativação imune materna no neurodesenvolvimento de descendentes autistas (Deverman & Patterson, 2009; Abdallah et al., 2011).

#### **4. Conclusão**

A pesquisa buscou compreender a dimensão etiológica do transtorno autístico, investigando os possíveis fatores de risco obstétricos em mães de crianças diagnosticadas com TEA em um serviço de referência. A partir da análise nos prontuários verificou-se que os fatores ambientais efetivamente constituem uma relação causal que merece destaque. Os dados demonstraram que as infecções maternas, os distúrbios metabólicos, o sangramento e a pré-eclâmpsia foram as intercorrências pré-natais mais comuns nessas mulheres. O autismo apresenta uma base genética cientificamente comprovada, porém vários estudos mostram que diferentes fatores externos contribuem para a sua neuropatogênese.

Inúmeras pesquisas mostram que muitas são as vias neurais envolvidas na patogênese do autismo. Por exemplo, as infecções maternas são estudadas como fator de maior probabilidade para a ocorrência de uma possível desregulação na resposta imune, podendo acarretar danos ao desenvolvimento cerebral do feto. A prematuridade e a hipóxia fetal promovem alterações em regiões cerebrais, comprometendo o funcionamento normal do SNC.

Além disso, os medicamentos utilizados no período gestacional podem servir como um degrau para alterações neurológicas. Isso permite estabelecer prováveis associações com distúrbios no neurodesenvolvimento. Nesse contexto, procurar conhecer os prováveis fatores ambientais envolvidos na etiologia do autismo permitirá identificar as gestantes mais suscetíveis, e, busque estratégias oportunas de intervenção na assistência pré-natal, visando efetivamente o enfoque na prevenção dos agravos. Uma assistência pré-natal adequada envolve o compromisso de uma equipe interdisciplinar qualificada, que privilegie a saúde integral das gestantes, almejando primariamente o nascimento de crianças saudáveis.

Como sugestões para estudos futuros, há uma necessidade evidente de investigar de forma aprofundada os fatores genéticos e ambientais relacionados ao TEA, visto que há uma crescente no número de casos diagnosticados a cada ano, como

vem demonstrando a literatura. Além disso, há carência de investimentos em capacitação profissional e tecnologias que venham assistir adequadamente esta população.

## Referências

- Abdallah, M. W., Larsen, N., Grove, J., Nørgaard-pedersen, B., Thorsen, P., Mortensen, E. L., & Hougaard, D. M. (2011). Amniotic fluid inflammatory cytokines: potential markers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders. *World J Biol. Psychiatry*, 14(7), 528-538.
- Apa. American psychiatric association. (2013). Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM V). (4a. ed.) rev. Porto Alegre: *Artmed*.
- Atladóttir, H. O., Henriksen, T. B., Schendel, D. E., & Parner, E.T. (2012). Autism After Infection, Febrile Episodes, and Antibiotic Use During Pregnancy: An Exploratory Study. *Pediatrics*, 130 (6): 1447-1454.
- Atladóttir, H. O., Thorsen, P., Ostergaard, L., Schendel, D. E., Lemcke, S., Abdallah, M., & Parner, E. T. (2010). Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40 (12): 1423-1430.
- Bambini-junior, V., Rodrigues, L., Behr, G. A., Moreira, J. C. F., Riesgo, R., & Gottfried, C. (2011). Animal modelo autismo induced by prenatal exposure to valproate. Behavioral changes and liver parameters. *Brain Research*, 1408: 8-16.
- Bauer, A. Z., & Kriebel, D. (2013). Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link. *Environmental Health*, 12 (41): 1-13.
- Bello, B., Heederik, D., Kielkowsk, D., & Wilson, K. (2016). Increased time-to-pregnancy is associated with domestic work in South Africa. *Reproductive Health*, 13: 1-9.
- Biri, A., Onan, A., Devrim, E., Babacan, F., Kavutcu, M., & Durak, I. (2006). Oxidant status in maternal and cord plasma and placental tissue in gestational diabetes. *Placenta*, 27: 327-332.
- Brasil. (2012a.) Ministério da Saúde. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica, n° 32, 318 p. Brasília: *Editora do Ministério da Saúde*.
- Brasil. (2012b). Ministério da Saúde. Gestação de alto risco: manual técnico. Secretaria de Atenção à Saúde/Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. (5a ed.): *Editora do Ministério da Saúde*.
- Brimacombe, M., Ming, X., & Lamendola, M. (2007). Prenatal complications in autism. *Modern child health jornal*, 11: 73-79.
- Boksa, P. (2010). Effects of prenatal infection on brain development and behavior: a review of findings from animal models, USA. *Brain, Behavior and Immunity*, 24: 881-897.
- Bolivar, V. J., Walters, S. R., & Phoenix, J. L. (2007). Assessing autism-like behavior in mice: Variations in social interactions among inbred strains, USA. *Behavioural Brain Research*, 176: 21-26.
- Buemo, B., Alli, F., Iracet, J. V., Ribas, L., Pereira, R., Krueel, C. S., & Carlesso, J. P. P. (2019). Autismo no Contexto Escolar: A Importância da Inserção Social. *Research, Society and Development*, 8(3), 01-13.
- Burstyn, I., Wang, X., Yasui, Y., Sithole, F., & Zwaigenbaum, L. (2011). Autism spectrum disorders and fetal hypoxia in a population-based cohort: accounting for missing exposures via Estimation-Maximization algorithm. *BMC medical research methodology*, 11 (1): 1-9.
- Bussab, O.W., & Morettin, A. P. (2005). Estatística Básica, (5ª edição), Ed. *Saraiva*, São Paulo.
- Cavalcante, A. O., Dotto, L. M. G., Koifman, S., Cunha, M. A., Oliveira, M. F. S., & Mamede, M. V. (2011). Atenção pré-natal no município de Rio Branco, Acre: Inquérito de base populacional, 2007-2008, BRASIL. *Revista Baiana de Saúde Pública*, 35 (3): 661-675.
- Cha, J., Sun, X., & Dey, S. K. (2012). Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nature Medicine*, 18: 1754-1767.
- Chauhan, A., Chauhan, V., Brown, W. T., & Cohen, I. (2004). Oxidative stress in autism: increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin—the antioxidant proteins. *Life Sciences*, 75 (21): 2539-2549.
- Chen, X., & Scholl, T. O. (2005). Oxidative stress: Changes in pregnancy and with gestational diabetes mellitus. *Current Diabetes Reports*, 5 (4): 282-288.
- Currenti, S. A. (2010). Understanding and determining the etiology of autism, USA. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 30: 161-171.
- Deverman, B. E., & Patterson, P. H. (2009). Cytokines and CNS Development. *Neuron – Cell Press*, 64 (1): 61-78.
- Dimova, S., Hoet, P. H. M., Dinsdale, D., & Newery, B. (2004). Acetaminophen decreases intercellular glutathione levels and modulate cytokine production in human alveolar macrophages and type II pneumocytes in vitro. *Int. J. Bio. Chem. Cell Biol*, 37: 1727-1737.
- Eidelman, A. I., & Samueloff, A. (2002). The pathophysiology of the fetus of the diabetic mother. *Seminars in Perinatology*, 26 (3): 232-236.
- Farquhar, H., Stewart, A., & Mitchell, E. (2010). The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 40 (1): 32-41.
- Gadia, C. A., Tuchman, R., & Rotta, N. T. (2004). Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento, *Brasil. Jornal de Pediatria*, 80 (2): 83-94.
- Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. L. (2009). Prenatal Risk Factors for Autism: A Comprehensive Meta-analysis. *Pediatrics*, Jul; 195 (1): 7-14.

- Guinchat, V., Thorsen, P., Laurent, C., Cans, C., Bodeau, N., & Cohen, D. (2012). Pre, peri and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstetric et Gynecologica*. 91(3): 287-300.
- Gumusoglu, S. B., Fine, R. S., Murray, S. J., Bittle, J. L., & Stevens, H. E. (2017). The role of IL-6 in neurodevelopment after prenatal stress. *Brain. Behav. Immun.* 65:274-283.
- Hadjkacema, I., Ayadia, H., Turkia, M., Yaichb, S., Khemekhema, K., Walhaa, A., Cherifa, L., Moallaa, Y., & Ghribia, F. (2016). Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder. *J. Pediatr.* 92: 595-601.
- Herbert, M. R. (2010). Contributions of the environment and environmentally vulnerable physiology to autism spectrum disorders, USA. *Curr. Opin. Neurol.* 23(2): 103-110.
- James, S. J., Melnyk, S., Jernigan, S., Hubanks, A., Rose, S., & Gaylor, D. W. (2008). Abnormal transmethylation/transsulfuration metabolism and DNA hypomethylation among parents of children with autism. *J Autism Dev. Disord.* 38 (10): 1966-1975.
- Jetten, M. J., Gaj, S., Ruiz-aracama, A., Kok, de T. M., Van, D. J. H., Lommen, A., Van, S. E. P., Jennen, D. G., Claessen, S. M., Peijnenburg, A. A., Stierum, R. H., & Kleinjans, J. C. (2012). Omics analysis of low dose acetaminophen intake demonstrates novel response pathways in humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 259 (3): 320-328.
- Kirsten, T. B. (2012). Lipopolissacarídeo no início do período pré-natal como modelo experimental de autismo e prejuízos dopaminérgicos estriatais. 195f. Tese (Doutorado), Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Patologia, São Paulo.
- Kern, J. K., Ramsden, D. B., Grannemann, B. D., & Garver, C. R. (2004). Abnormal Sulfation Chemistry in Autism. In Trends in Autism, Research. *Nova Biomedical Books*. 211.
- Kolevzon, A., Gross, R., & Reichenberg, A. (2007). Prenatal and Perinatal Risk Factors for Autism. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 161 (4): 326-333.
- Kong, A., et al. (2012). Rate of de novo mutations, father's age, and disease risk. *HHS Public. Access.* 488 (7412): 471-475.
- Larsson, H. J., Eaton, W. W., Madsen, K. M., Vestergaard, M., Olesen, A. V., Agerbo, E., Schendel, D., Thorsen, P., & Mortensen, P. B. (2005). Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *American Journal of Epidemiology*. 161 (10): 916-925.
- Libbey, J. E., Sweeten, T. L., McMahon, W. M., & Fujinami, R. S. (2005). Autistic disorder and viral infections. *Journal of Neuro. Virology*. 11 (1): 1-10.
- Loughran, A. J., & Tuomanen, E. I. (2016). Blood borne: bacterial components in mother's blood influence fetal development. *Inflamm. Cell Signal*. 3 (4): 1-6.
- Martini, J., Knappe, S., Beesdom-baum, K., Lieb, R., & Wittchen, H. U. (2010). Anxiety disorder before birth and self perceived distress during pregnancy: Associations with maternal depression and obstetric, neonatal and early childhood outcomes. *Early Human development*. 86: 305 - 310.
- Martins, R. X. (2013). Metodologia de pesquisa: guia de estudos, Lavras-MG. Universidade Federal de Lavras, *UFLA*. 1-84.
- Ming, X., Stein, T. P., Brimacombe, M., Johnson, W. G., Lambert, G. H., & Wagner, G. C. (2005). Increased excretion of a lipid peroxidation biomarker in autism. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 73 (5): 379-384.
- Muhle, R., Trentacoste, S. V., & Rapin, I. (2004). The genetics of autism, USA. *Pediatrics*. 113 (5): 472-486.
- Neves, K. C., Felix, D. P. S., Ribeiro, W. A., Fassarella, B. P. A., & Da Silva, A. A. (2020). Acolhimento à pessoa com transtorno do espectro autista: um desafio para assistência de Enfermagem. *Research, Society and Development*, 9(8), e941986742.
- Neerhof, M. G., Thaete, L. G. (2008). The fetal response to chronic placental insufficiency. *Seminars in perinatology*. 32 (3): 201-205.
- Nunes, A. K. A., Sousa, F. D. C. A., da Silva, F. L., da Silva, W. C., Hernandes, L. F., da Silva, M. G. S., & da Silva, E. B. (2020). Assistência de enfermagem à criança com autismo. *Research, Society and Development*, 9(11), e86991110114-e86991110114.
- Oliveira, M. M. (2007). Como fazer pesquisa qualitativa. Petrópolis, *Vozes*.
- Onore, C., Careaga, M., & Ashwood, P. (2012). The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain, Behavior, and Immunity*. 26 (3): 383-392.
- Organização Mundial da Saúde. Constituição da Organização Mundial da Saúde (OMS). 2017. [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5651:folha-informativa-transtornos-do-espectro-autista&Itemid=839](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5651:folha-informativa-transtornos-do-espectro-autista&Itemid=839)
- Ornoy, A. L., Weinstein-fudim, L., & Ergaz, Z. (2016). Genetic Syndromes, Maternal Diseases and Antenatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Frontiers in neuroscience*. 10: 1-21.
- Ozand, P. T., Al-odaib, A., Merza, H., & Al-harbi, S. (2003) Autism: a review, USA. *Journal of Pediatric Neurology*. 1(2): 55-67.
- Parker-athill, E. C., & Tan, J. (2010). Maternal Immune Activation and Autism Spectrum Disorder: Interleukin-6 Signaling as a Key Mechanistic Pathway. *Neuro signals*. 18 (2): 113-128.
- Patterson, P. H. (2011). Maternal Infection and Immune Involvement in Autism. *Trends Mol Med*. 17 (7): 389-394.
- Pinto, M. M. V., Arisawa, E. A. L. S., Martins, R. A. B. L., & Raniero, L. J. (2021). Biomarcadores plasmáticos e salivares para diagnóstico precoce de Transtorno do Espectro Autista: revisão sistemática. *Research, Society and Development*, 10(10), e412101018924-e412101018924.
- Previc, F. H. (2007). Prenatal influences on brain dopamine and their relevance to the rising incidence of autism. *Medical Hypotheses*. 68 (1): 46-60.



- Rutter, M. (2005). An etiology of autism: findings and questions, UK. *Journal of Intellectual Disability Research*. 49 (4): 231-235.
- São Paulo. (2011). Prefeitura Municipal de São Paulo. Escolaridade Materna e Acompanhamento Pré-Natal. Sistema de informação sobre Nascidos Vivos – SINASC/ Prefeitura Municipal de São Paulo.
- Santos, M.S. (2015). Perturbações do Espectro do Autismo: Fatores de Risco e Protetores. 48f. Mestrado Integrado em Medicina / Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto. Porto.
- Schetter, C. D. (2009). Stress process in pregnancy and preterm birth. *Current Directions in Psychological Science*. 18 (1): 205 - 209.
- Schultz, S. T. (2010). Can autism be triggered by acetaminophen activation of the endocannabinoid system?. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 70 (2): 227-231.
- Silva, S. A., Lohmann, P. M., Da Costa, A. E. K., & Marchese, C. (2019). Conhecimento da equipe interprofissional acerca do autismo infantil. *Research, Society and Development*, 8(9), e07891250.
- Stern, M. (2011). Insulin signaling and autism. *Frontiers in Endocrinology*. 2: 1-2.
- Volpe, J. J. (2009). Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neuro*. 8 (1): 110-124.
- Wang, C., Geng, H., Liu, W., & Zhang, G. (2017). Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism, China. *Systematic Review and Meta-Analysis*. 96 (18): 1-7.
- Walker, C.K., Krakowiak, P., Baker, A., Hansen, R. L., Ozonoff, S., & Hertz-picciotto, I. (2015). Original Article: Preeclampsia, Placental Insufficiency and Autism Spectrum Disorder or Developmental Delay. *JAMA Pediatrics*. 169 (2): 154-162.
- Walker, C. K., Anderson, K. W., Milano, K. M., Ye, S., Tancredi, D. J., Pessah, I. N., Hertz-Picciotto, I., & Kliman, H. J. (2013). Trophoblast Inclusions Are Significantly Increased in the Placentas of Children in Families at Risk for Autism. *Biol Psychiatry*. 74 (3): 204-211.
- Watanabe, M. A. E., Garcia, E. C. D., Carvalho, G. G., Matsubara, N. K., Ferreira, A. C. V., Zanluqui, N. G., & Oliveira, G. G. de. (2014). Pregnancy: an immune challenge. *Ciências Biológicas e da Saúde*. 35 (2): 147-162.
- Wing, L., & Potter, D. (2002). The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising?, Mental retardation and developmental disabilities *Research reviews*. 8 (3): 151-161.
- Wu, S., Wu, F., Ding, Y., Hou, J., Bi, J., & Zhang, Z. (2017). Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. Denmark, *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 135 (x): 29-41.
- Xu, G., Jing, J., Bowers, K., Liu, B., & Bao, W. (2014). Maternal Diabetes and the Risk of Autism Spectrum Disorders in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis, USA. *Journal of Autism Developmental Disorders*. 44 (4): 766-775.
- Yao, Y., Walsh, W. J., McGinnis, W. R., & Pratico, D. (2006). Altered vascular phenotype in autism: correlation with oxidative stress. *Archives of Neurology*. 63 (8): 1161–1164.
- Yap, I. K., Anglely, M., Veselkov, K. A., Holmes, E., Lindon, J. C., & Nicholson, J. K. (2010). Urinary metabolic phenotyping differentiates children with autism from their unaffected siblings and age-matched controls. *Journal of Proteome Research*. 9: 2996-3004.
- Zenclussen, A. C., Fest, S., Busse, P., Joachim, R., Klapp, B. F., & Arck, P. C. (2002). Questioning the Th1/Th2 paradigm in reproduction: Peripheral levels of IL-12 are down-regulated in miscarriage patients. *American Journal of Reproductive Immunology*. 48 (4): 245-51.
- Zerbo, O., Qian, Y., Yoshida, C., Grether, J. K., Water, J. V., & Croen, L. A. (2015). Maternal Infection during Pregnancy and Autism Spectrum Disorders, USA. *Journal of Autism Developmental Disorders*. 45 (12): 4015-4025.