

## Fatores perinatais associados ao transtorno do espectro do autismo: revisão integrativa da literatura

### *Perinatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorder: Integrative Review of the Literature*

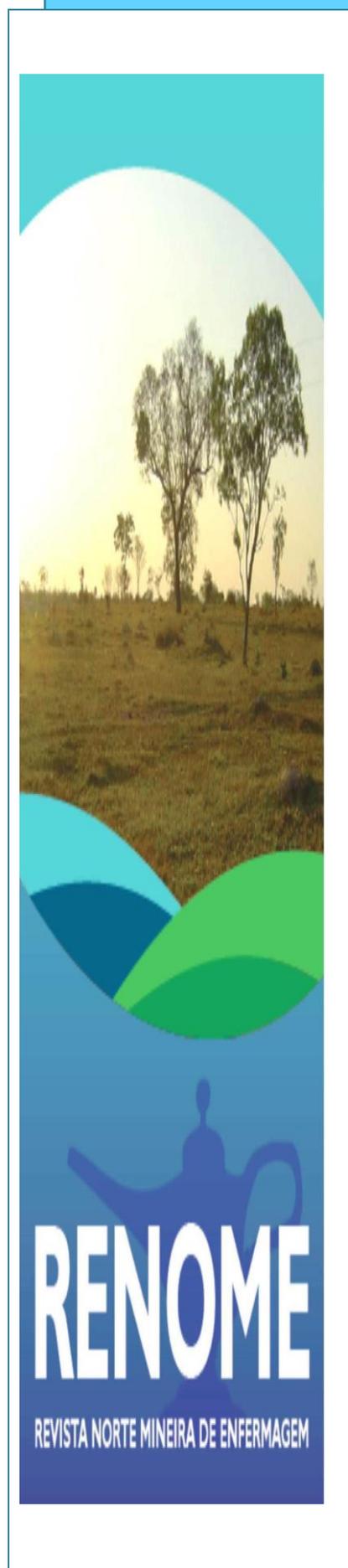
Fernanda Alves Maia<sup>1</sup>  
Maria Tereza Carvalho Almeida<sup>1</sup>  
Michelle Beatriz Santos Silveira<sup>1</sup>  
Nathália Ferreira Nunes<sup>1</sup>  
Ana Clara Fernandes Marques<sup>1</sup>  
Erick Dias Pereira<sup>1</sup>  
Isabela de Oliveira Nunes Costa<sup>1</sup>  
Maria Letícia Vieira<sup>1</sup>  
Victor Bruno da Silva<sup>1</sup>  
Stéffany Lara Nunes Oliveira<sup>1</sup>  
Desirée Sant'Ana Haikal<sup>1</sup>  
Marise Fagundes Silveira<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES.

#### **Autor para correspondência:**

Fernanda Alves Maia  
Universidade Estadual de Montes Claros  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - CCBS  
Avenida Rui Braga- Vila Mauricéia  
Montes Claros, MG, Brasil  
CEP. 39401089  
E-mail: falvesmaia@gmail.com

**Resumo:** esta pesquisa objetivou realizar uma revisão integrativa de literatura para identificar os fatores perinatais associados ao Transtorno do Espectro do Autismo (TEA). Foi realizado busca nos bancos de dados PubMed, Medline e Lilacs utilizando os descritores: *autistic disorder, pregnancy, prenatal, perinatal, postnatal, neonatal*. Foram incluídos estudos epidemiológicos/observacionais publicados em inglês, espanhol e português entre 2000 e 2014. Identificaram-se 619 publicações e após a triagem dos critérios elegíveis, 17 artigos foram incluídos. Os principais fatores de risco associados ao



TEA foram: sexo masculino (proporção de 4:1); mãe fumante passiva ou ativa; primogênito; doenças psiquiátricas e estado emocional materno; prematuridade; mulheres sem trabalho de parto ou parto prolongado; parto cesárea; Apgar menor que sete no 1º ou 5º minuto; idade gestacional <37 semanas de gestação e nascer com peso <2500 gramas. Conclui se que ainda não seguro afirmar que os fatores perinatais listados sejam considerados agentes etiológicos, embora a exposição a esses fatores possa aumentar o risco para o desenvolvimento do TEA.

**Descritores:** Transtorno Autístico; Gravidez; Assistência Perinatal; Fatores de Risco.

**Abstract:** This research's goal was to carry out an integrative review of the literature in order to identify the perinatal factors associated with Autism Spectrum Disorder (ASD). A search was conducted in PubMed, Medline and Lilacs databases using the descriptors: autistic disorder, pregnancy, prenatal, perinatal, postnatal and neonatal. Epidemiological/observational studies published in English, Spanish and Portuguese between 2000 and 2014 were included. 619 publications were identified and 17 were selected after eligibility criteria screening. The main risk factors associated with ASD were: male (ratio of 4:1); mother as a passive or active smoker; first-born; maternal psychiatric diseases and emotional state; prematurity; women without labor or prolonged labor; cesarean delivery; Apgar less than seven in the 1st or 5th minute; gestational age <37 weeks and newborn weighing <2500 grams. It was concluded that **it is not yet possible to assert** that the perinatal factors mentioned above are considered as etiologic agents, although the exposure to these factors may increase the risk in developing ASD.

**Keywords:** Autistic Disorder; Pregnancy; Perinatal Care; Risk Factors.

## Introdução

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) consiste em distúrbios no desenvolvimento neurológico definidos pelos déficits persistentes na comunicação e na interação social e por comportamentos com padrões restritos e estereotipados que são tipicamente detectáveis na primeira infância <sup>(1)</sup>.

O TEA tem sido considerado um problema de saúde pública. Em estudo desenvolvido com crianças norte-americanas, em 2012, observou-se prevalência de 1 para 68<sup>(2)</sup>. Evidenciou-se, ainda, aumento de 23% quando comparado com estudo anterior, publicado em 2009, e de 78%,

quando comparado com estudo realizado em 2002<sup>(2)</sup>. Os gastos públicos com esse transtorno foram estimados, para o ano de 2012, em £ 34 bilhões no Reino Unido, e \$ 3,2 milhões a \$ 126 bilhões nos EUA, Austrália e Canadá <sup>(3)</sup>.

A etiologia desse transtorno não está completamente compreendida, mas estudos com gêmeos e familiares sugerem que fatores genéticos desempenham um papel importante. No entanto, a taxa de concordância para gêmeos monozigóticos é inferior a 100%, sugerindo que outros fatores também podem desempenhar um papel causal <sup>(4)</sup>.

Assim, identificar os fatores não genéticos, tais como os fatores perinatais, torna-se importante para que medidas de ações direcionadas possam ser planejadas e realizadas. Ao identificar a gênese do TEA, os profissionais envolvidos podem ficar atentos para um rastreamento e acompanhamento das mães e crianças com maior risco, e sensibilizá-las para a importância do diagnóstico e tratamento precoce.

Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo identificar, na literatura científica, os fatores perinatais que podem estar associados ao TEA.

## **Material e métodos**

Esta revisão é um recorte de um estudo mais abrangente que teve como objetivo identificar os registros da produção científica nacional e internacional sobre os fatores pré, peri e pós-natais associados ao TEA. Para tanto, realizou-se uma revisão integrativa de literatura.

### **Bases e estratégia de busca**

#### **Rastreamento dos descritores**

Um estudo preliminar, de natureza exploratória, foi realizado para identificar os descritores a serem utilizados na busca de referências na área temática desta pesquisa. Realizou-se uma busca no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e foram selecionados os seguintes termos: *autistic disorder, pregnancy, prenatal, perinatal, postnatal, neonatal*.

Os seis descritores selecionados foram separados em dois grupos por se tratarem de termos afins. No primeiro grupo, foi incluído o seguinte descritor: *autistic disorder*; e no segundo grupo: *pregnancy, prenatal, perinatal, postnatal, neonatal*. Assim, o descritor do primeiro grupo foi utilizado em conjunto com cada um dos descritores do segundo grupo, sucessivamente.

## Construção do banco de dados

Foram selecionados artigos nas bases de dados Lilacs, Medline e PubMed. As publicações duplicadas oriundas de duas ou mais bases de dados foram excluídas. Para a busca no Lilacs e Medline, os descritores consultados foram: *autistic disorder*, no campo descritor de assunto e associados por intermédio do conector booleano AND com “*pregnancy*” OR “*prenatal*” OR “*perinatal*” OR “*postnatal*” OR “*neonatal*” no campo palavras do resumo.

Para a busca na base Pubmed, foi escolhida a opção de busca avançada – a opção “All Fields” –, e utilizada como descritor a palavra “*autism*” e, a partir disso, a palavra foi selecionada no campo de índice. No segundo campo de busca, foi selecionada a opção “Title/Abstract” e procurados os seguintes termos: “*pregnancy*”, “*postnatal*”, “*perinatal*”, “*prenatal*”, “*neonatal*”, sempre com o termo “OR” entre cada um deles. No terceiro campo de busca, foi selecionado “Date-Publication” e identificados os anos de 2000 a 2014. No quarto campo de busca, foi selecionado o termo “Language” e escolhidos os seguintes idiomas: “*english*”, “*spanish*” e “*portuguese*”. No quinto campo, foi selecionada a opção “NOT” e, então, “PublicationType”. A partir do índice, foram selecionados os seguintes tipos de publicação para exclusão da busca: “*biography*”, “*bibliography*”, “*case reports*”, “*editorial*”, “*review*” e “*scientific integrity review*”, com o termo “OR” entre cada um deles. No sexto campo de busca, foi selecionada a opção “NOT” e a opção “Filter” e, a partir dos resultados foi selecionado “Medline”, para excluir artigos em comum das duas bases.

## Crítérios de seleção

Adotaram-se os seguintes critérios de inclusão: artigo original publicado em periódicos nacionais e internacionais, nos idiomas inglês, espanhol e português, com resumos disponíveis online e período de publicação entre 2000 e 2014. Em seguida, realizou-se a leitura dos títulos e resumos desses artigos para verificar se contemplavam o eixo temático desta pesquisa: “fatores pré, peri e pós-natais associados ao TEA”, e se os estudos foram realizados com seres humanos e se tratavam de estudos epidemiológicos ou observacionais. Todos os artigos que não se enquadravam nos critérios citados foram excluídos.

Procedeu-se, então, à leitura de todos os estudos incluídos. Nessa etapa, percebeu-se que, embora os títulos e os resumos de alguns artigos tenham feito referência à temática proposta, algumas publicações não avaliaram o fator de interesse (fatores perinatais) e foram, portanto, excluídas do escopo deste estudo. Finalmente, foram incluídos apenas os artigos que abordavam os fatores perinatais. Apesar dos fatores pré, peri e pós-natais estarem inter-relacionados, optou-

se pela discussão dos fatores pré e pós em outros manuscritos devido ao grande número de variáveis/fatores avaliados nos estudos.

Neste estudo, adotou-se como definição de período perinatal o período que começa na 22ª semana completa de gestação e termina com sete dias completos após o nascimento, conforme proposto pela Organização Mundial de Saúde/OMS<sup>(5)</sup>.

### **Extração dos dados**

A seleção dos artigos e a extração dos dados foram realizadas por três revisores, de forma independente, mediante instrumento padronizado, orientado pelas informações a seguir: autor, país e local de realização do estudo; ano de publicação; objetivo do estudo; desenho/tipo do estudo; tamanho da amostra; técnica de análise estatística utilizada; variável estudada; tipo de instrumento utilizado; ocorrência ou não de pré-teste e pós-teste; existência ou não de grupo de controle; com ou sem randomização; principais resultados e limitações de cada intervenção relatadas pelos autores.

### **Agrupamento dos dados**

Realizou-se um agrupamento dos dados na perspectiva de melhor compreensão dos resultados. As variáveis encontradas nos estudos foram assim agrupadas: fatores demográficos e socioeconômicos, características do binômio mãe e filho, complicações gestacionais e fatores obstétricos, eventos e características do parto, e características e complicações dos recém-nascidos.

A ferramenta *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) foi utilizada para orientar a redação deste estudo.

### **Resultados**

Após a busca bibliográfica, foram identificadas 619 publicações. Em uma primeira análise, 188 estudos foram dispensados por constituírem publicações em idiomas não incluídos no estudo, sem resumo ou, ainda, não originais com publicação do tipo *Med Hypotheses*, *case reports*, *Short Report*, *Brief Report* e *Report*. Após aplicar o critério de elegibilidade nos títulos e resumos, outros 371 estudos foram excluídos. Dos 110 artigos potencialmente elegíveis, 22 foram dispensados por não avaliarem o fator de interesse e 17 por não estarem disponíveis na íntegra.

Foram selecionados, para análise, 71 artigos completos, dos quais 33 se tratavam de

fatores pré-natais e 21 pós-natais, e serão analisados em outros estudos. Assim, foram incluídos neste estudo 17 artigos. O Fluxograma 1 apresenta o fluxo completo de seleção dos estudos (Figura 1).

### **Características gerais dos estudos**

Nos estudos analisados, o período de coleta de dados ocorreu nos anos de 2002 a 2012. O ano com maior número de publicações foi 2013 (n=4), seguido de 2014 (n=3). A maioria dos estudos foi com participantes asiáticos (n=7), seguidos de norte-americanos (n=6), europeus (n=3) e da Oceania (n=1). Entre os estudos selecionados, não houve participação de latino-americanos.

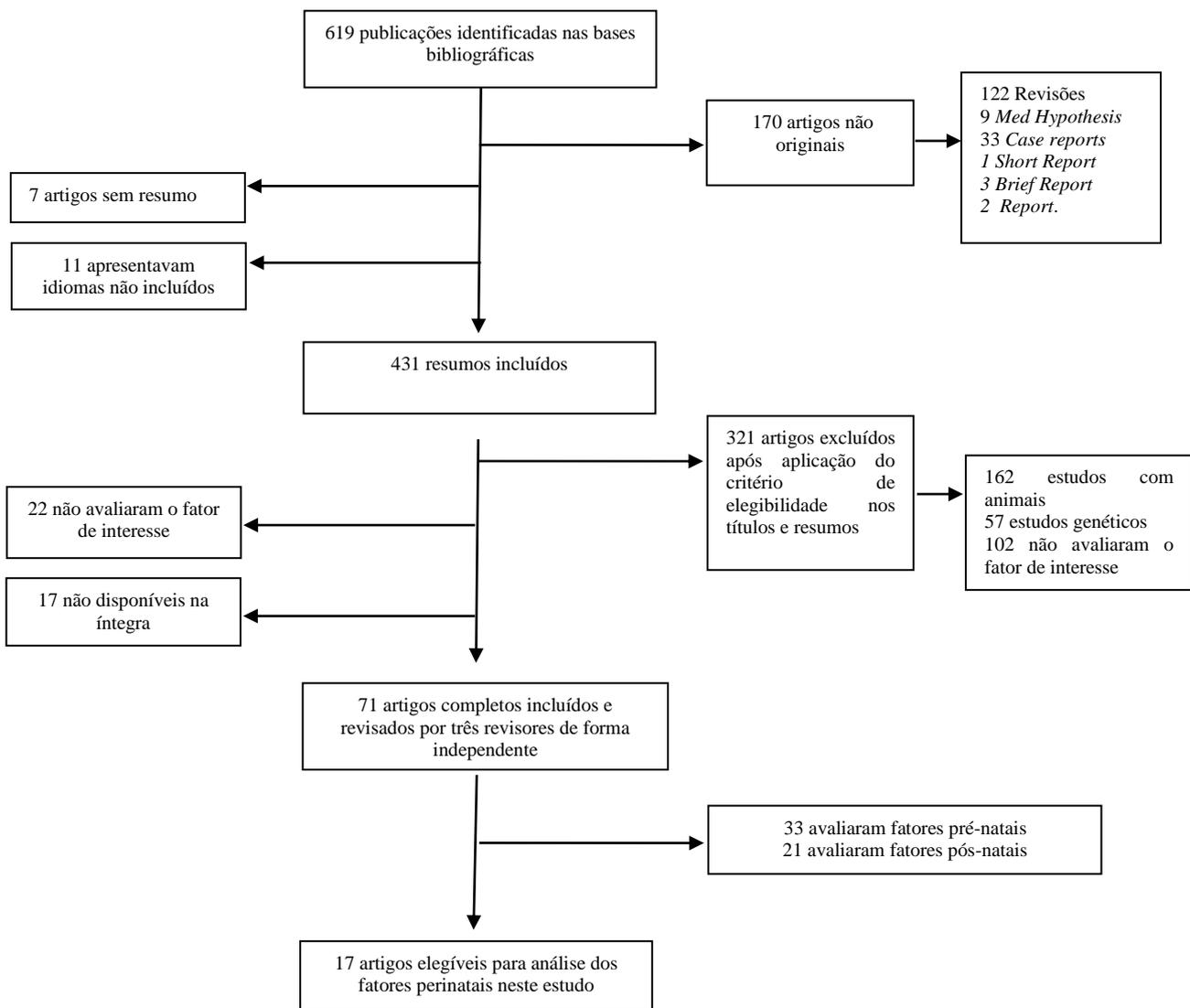
O número de sujeitos incluídos variou de 86 a 5.979.605, e a maior parte dos estudos trabalhou com uma amostra acima de 340 indivíduos (n=12). A idade dos participantes variou de um a 40 anos. Os resultados analisados neste artigo advêm principalmente de estudos caso-controle (n=11) e coorte (n=4).

Os principais aspectos dos estudos analisados (autor, ano de publicação, país de origem, desenho utilizado, número de participantes, variáveis estudadas, técnica de análise estatística adotada, principais resultados e limitações descritas por seus autores) estão apresentados detalhadamente na Tabela 1.

A maioria das características estudadas foi relacionada aos fatores demográficos e socioeconômicos com 18 variáveis; seguidas de características e complicações dos recém-nascidos, com 17 variáveis; fatores obstétricos e complicações gestacionais, 16 variáveis; eventos e características do parto, com 10 variáveis; e características do binômio mãe e filho com 6 variáveis.

A maioria dos estudos empregou a regressão logística (n=11) e teste Qui-quadrado (n=7) como modelos estatísticos de análise.

**Figura 1** - Fluxograma de seleção dos artigos incluídos na análise.



**Tabela 1 - Fatores perinatais associados com o TEA, de acordo com os estudos analisados.**

Autor (ano) País	Desenho do estudo amostra	Variáveis analisadas	Técnica de análise estatística	Variáveis/fatores com Associação positiva	Limitações metodológicas segundo autores
Duan <i>et al.</i> (2014)	Caso-controle n=572	Ameaça de aborto Asfixia neonatal Cordão nucal	Teste t Student Regressão logística	Ameaça de aborto (OR: 4,897 / 1,218-9,924) **	Exclusão de crianças com autismo devido a registros incompletos;
China	GE=286 GC=286	Educação materna Educação Paterna Estado emocional materno História familiar de transtorno psiquiátrico Icterícia neonatal Idade gestacional Idade materna Idade paterna Injúria cerebral Paridade Parto prematuro Peso ao nascer Ruptura prematura de membranas fetais Tabagismo materno Tipo de parto		Asfixia neonatal (OR: 12,395 / 9,072-15,752) ** História familiar de transtorno psiquiátrico (OR: 0,281 / 0,357-5,124) ** Icterícia neonatal (OR: 21,811 / 12,221-35,539) ** Mãe fumante passivo (OR: 1,581 / 1,017-2,631) ** Parto prematuro (OR: 2,385 / 1,823-7,956) ** Ruptura prematura de membranas fetais (OR: 9,021 / 4,752-13,941) **	Grande parte dos dados foi obtida mediante questionários preenchidos pelos pais ou responsáveis, com base na memória deles; O constrangimento da doença pode afetar a veracidade das respostas; Representação da população autista local diminuída, pois todos os casos eram regularmente tratados em um único hospital.

George <i>et al.</i> (2014)	Caso-controle	Ameaça de aborto Apresentação fetal Choro ao nascer Classe social Cordão nucal Cordão umbilical infectado Desordem psiquiátrica Duração do trabalho de parto Educação paterna Estado civil materno Estado emocional materno Icterícia neonatal Idade gestacional Ocupação dos pais Sofrimento fetal Tipo de parto	Regressão logística	Parto súbito (OR: 0,17 / 0,06-0,51) **	Não mencionado pelos autores.
Índia	n=343 GE=143 GC=200				
Maramara <i>et al.</i> (2014)	Estudo de Coorte	Ameaça de aborto Apresentação fetal Choro ao nascer Classe social Cordão nucal Cordão umbilical infectado Desordem psiquiátrica Duração do trabalho de parto Educação paterna Estado civil materno Estado emocional materno Icterícia neonatal Idade gestacional Ocupação dos pais Sofrimento fetal Tipo de parto	Teste Qui – quadrado	Baixo peso ao nascer (<2500 g) (P = 0,039) Hipóxia neonatal (P <0,001) Idade materna > 35 anos (P = 0,032) Nascimento múltiplo (P <0,001) Prematuridade (P <0,001) Sexo masculino (79,5% dos casos) Trabalho de parto prolongado (P = 0,001)	Os registros separados de cada estado não estavam disponíveis, assim, não foi possível analisar os conjuntos de fatores de risco no grupo controle;  As crianças neste estudo foram todas pacientes de um centro especializado de autismo, o que pode representar níveis mais graves do espectro, um potencial fator de confusão deste estudo.
Estados Unidos	n=115.900 GE=268 GC=115.632				
Gregory <i>et al.</i> (2013)	Estudo Transversal	Apresentação fetal Contrações uterinas Descolamento de placenta Educação materna Estado civil materno Febre no parto Idade gestacional Idade paterna Ordem de nascimento Paridade Parto prematuro Pré-eclâmpsia Presença de mecônio Prolapso de cordão Raça/etnia materna Sexo Sofrimento fetal Tabagismo materno Ter irmãos Tipo de parto	Regressão logística múltipla	Educação materna superior (OR: 1,33 / 1,23-1,44) ** Etnia negra não-hispânica (OR: 1,59 / 1,49-1,7) ** Idade gestacional <34 semanas (OR: 1,25 / 1,11-1,41) ** Idade materna (OR: 1,3 / 1,26-1,35) ** Indução ou aumento da contração uterina (OR: 1,27 / 1,05-1,52) ** Mãe fumante (OR: 0,85 / 0,79-0,92) ** Presença de mecônio (OR: 1,22 / 1,11-1,34) ** Primogênito (OR: 1,19 / 1,12-1,26) ** Sexo masculino (OR: 3,05 / 2,87-3,25) ** Sofrimento fetal	Apesar de ajustarem para as condições subjacentes relacionada com lesão neurológica neonatal e hipoxia fetal, não possuíam dados para cada variável confundidora ou fonte potencial para lesão neurológica neonatal;  Faltaram informações sobre idade paterna e não foi possível vincular irmão (banco de dados incompleto);  Não classificaram o grau de autismo.
Estados Unidos	n= 630.542 GE=5.500 GC= 625.042				

				(OR: 1,25 / 1,15-1,36) ** Ter irmãos (OR: 0,76 / 0,65-0,88) **	
Hamade <i>et al.</i> (2013)	Caso-controle n=258 GE=86 GC=172	Autismo na família Consanguinidade Doença hereditária Estado emocional materno Exposição à guerra durante a gravidez Idade materna Idade paterna Ocupação dos pais Sexo Tabagismo materno Tipo de parto Viver perto da indústria	Teste Qui-quadrado Teste exato de Fisher Test t-Student Regressão logística Teste de Hosmer-Lemeshow	Sexo masculino (OR: 3,38 / 1,18-9,69) ** Tristeza da mãe durante a gravidez (OR: 5,77 / 2,11-15,80) ** Viver perto de uma indústria (OR: 6,58 / 1,38-31,44) **	Amostra pequena; Autorrelato; Viés de memória e de seleção; Não foi possível obter informações de temporalidade de alguns fatores.
Hwang <i>et al.</i> (2013)	Estudo Transversal n=1.134.096 (1.078 Crianças prematuras cedo, 28.947 prematuros tardios, e 1.104.071 a termo).	Asfixia neonatal Hiperbilirrubinemia Idade gestacional Peso ao nascer Prematuridade Sexo	Correlação Pearson Teste exato de Fisher ANOVA Regressão logística Regressão de Poisson Teste Qui-quadrado de Poisson		O estudo seguiu o CID-9-MC no NHIRD, por isso algumas características dos grupos estudados não foram claramente classificadas, como a Idade Gestacional e os graus de hemorragia intraventricular;  Devido ao instrumento utilizado, não foi possível analisar os dados de saúde das crianças e de seus respectivos pais.
Schrieken <i>et al.</i> (2013)	Estudo de Caso-controle n=259 GE=96 GC=16	Circunferência da cabeça ao nascer Duração do trabalho de parto Estado emocional materno Hipotonia fetal Idade materna Idade paterna Índice de Apgar Líquido amniótico escuro Má-formação congênita Mão fumante Ordem de nascimento Parto prematuro Peso ao nascer Pré-eclâmpsia Ruptura prematura de membranas fetais Sofrimento fetal Tipo de parto Tipo de trabalho de parto	Teste Qui-quadrado	Prematuro ou baixo peso ao nascer (RR: 1,55 / 1,16-2,06) ** Primogênito (RR: 1,39 / 1,06-1,28) **	Amostra reduzida; Devido a limitações do desenho do estudo, não se sabe se é de fato a prematuridade / baixo peso ao nascer que exerce efeito diferencial no crescimento (perímetro cefálico associado à estatura) em casos e controles, ou se outros fatores relacionados à prematuridade/ baixo peso ao nascer que não foram avaliados neste estudo;  Estavam disponíveis apenas dados de crescimento do primeiro ano de vida, constituindo um ponto negativo, pois as taxas de crescimento anormal da cabeça são mais evidentes dos 2 aos 4 anos de idade.
Moore <i>et al.</i> (2012)	Estudo de Coorte n=5.979.605 GE=21.717 GC= 5.957.888	Gravidez múltipla Idade gestacional Idade materna Idade paterna Intervalo interpartal Ordem de nascimento Paridade	Regressão logística	Curto intervalo interpartal (anos): 0-1,5 (OR: 1,89 / 1,78-2,02) ** 1,5-2,5 (OR: 1,60 / 1,52-1,69) ** 4-6 (OR: 0,81 / 0,75-0,86) **	Dependência de avaliações diagnósticas prévias, inerente à utilização de um grande banco de dados administrativo.

		Parto prematuro Peso ao nascer Peso ao nascer para a idade gestacional Pré-eclâmpsia Raça/etnia materna Sexo		Gravidez gemelar (OR: 1,56 / 1,41-1,73) ** Idade materna (anos): <20 (OR: 0,58 / 0,55-0,61) ** 26-30 (OR: 1,35 / 1,30-1,40) ** 30-35 (OR: 1,76 / 1,69-1,83) ** 35-40 (OR: 2,19 / 2,09-2,30) ** > 41 (OR: 2,42 / 2,22-2,65) ** Raça materna ou etnia: hispânico (OR: 0,83 / 0,80-0,86) ** Afro-americano (OR: 1,19 / 1,13-1,25) ** Asiático (OR: 1,15 / 1,10-1,19) ** outros (OR: 0,72 / 0,63-0,83) ** Recém-nascidos a termo, grandes para a idade gestacional (semanas): 39-41 (OR: 1,16 / 1,08-1,26) ** Recém-nascidos prematuros grandes para a idade gestacional (semanas): 23-31 (OR: 0,49 / 0,25 - 0,95) ** Recém-nascidos prematuros pequenos para a idade gestacional (semanas): 23-31 (OR: 1,60 / 1,09-2,35) ** 32-33 (OR: 1,83 / 1,16-2,87) **	
Nath <i>et al.</i> (2012)	Estudo de Caso-controle	Asfixia neonatal Estado emocional Hemorragia pré-parto Ictericia neonatal Parto prematuro Peso ao nascer Sepse neonatal Sexo Síndrome de aspiração de mecônio	Teste Qui-quadrado  Teste exato de Fisher	Prematuridade (P <0,05)	Não mencionado pelos autores.
Índia	n=131  GE=31 GC=100				
Dodds <i>et al.</i> (2011)	Estudo de coorte	Apoio financeiro familiar Autismo na família Descolamento de placenta Doença neurológica materna Duração do trabalho de parto Estado civil materno Idade gestacional	Regressão logística	Apoio à renda durante o ano de nascimento ou nos primeiros 2 anos (RR: 1,49 / 1,19-1,86) ** Doença neurológica materna (RR: 2,43 / 1,43-4,12) ** Intervalo	Não foi possível distinguir os graus do TEA devido à falta de informações disponíveis.
Canadá	n=129.733 Crianças  GE=924 GC=128.809				

		Idade materna Índice de Apgar Intervalo interpartal Mãe fumante Má-formação congênita Número de gravidezes Número de partos Peso ao nascer Peso materno no parto Sexo Tipo de parto Tipo de trabalho de parto Transtornos psiquiátricos maternos		interpartal<18 meses (RR: 1,51 / 1,12-2,03) ** Má-formação congênita (RR: 5,59 / 2,32-13,51) ** Nenhum parto anterior (RR: 1,23 / 1,06-1,44) ** Sem trabalho de parto (RR: 1,34 / 1,05-1,72) ** Sexo masculino (RR: 4,34 / 3,61-5,22) ** Ter irmãos com TEA (RR: 11,04 / 8,29-14,69) ** Trabalho de parto induzido (RR: 1,22 / 1,03-1,44) ** Transtornos psiquiátricos maternos (RR: 2,52 / 1,64-3,88) **	
Zhang <i>et al.</i> (2010)	Estudo de Caso-controle	Apnéia neonatal Apresentação fetal Choro ao nascer Cordão nucal Educação paternal Estado emocional materno Hipóxia neonatal Icterícia neonatal Idade gestacional Idade materna Idade paterna Má-formação congênita Número de gravidezes Ocupação dos pais Peso ao nascer Raça/etnia Ruptura prematura da membrana Tabagismo materno Tipo de parto	Regressão logística  Teste exato de Fisher	Cordão nucal (OR: 5,41 / 1,97-14,81) ** Estado emocional infeliz durante a gravidez (OR: 4,08 / 1,77-9,41) ** Idade gestacional (<35 ou> 42 semanas) (OR: 4,72 / 1,92-11,60) ** Idade paterna> 30 anos (OR: 2,63 / 1,38-5,00) ** Mãe fumante passiva (OR: 3,53 / 1,30-9,56) ** Mais de uma gravidez (OR: 3,78 / 1,29-11,05) **	Os fatores de risco relacionados ao nascimento e ao resultado podem ter sido afetados por diferenças na qualidade do serviço prestado pelos hospitais, obstetras e estilo de vida da mãe, assim como a ocorrência de múltiplos fatores de risco;  A dimensão limitada da amostra impediu de estudar algumas condições raras, por exemplo, pré-eclâmpsia, que foi rara em ambos os grupos;  Autorrelato;  Mães da amostra muito jovens, dificultando associação para idade materna, além de que o estudo não conseguiu distinguir a simultânea correlação entre idade materna e idade paterna.
Brimacombe <i>et al.</i> (2007)	Estudo de Coorte	Duração do trabalho de parto Gravidez múltipla Hipóxia neonatal Icterícia neonatal Idade gestacional Idade materna Ordem de nascimento Parto prematuro Peso ao nascer Sexo Sofrimento fetal Tipo de parto	Teste Qui-quadrado	Cesárea (P = 0,032) Nascimento múltiplo (P = 0,002) Prematuridade (<37 semanas) (P = 0,004) Trabalho de parto prolongado (P = 0,001)	Amostra limitada quantitativamente e demograficamente;  Informações colhidas de autorrelatos, embora tenham sido usados registros médicos;  Fatores de risco variam de acordo com o hospital ou obstetra;  Não foram coletados fatores de estilo de vida materno no período anterior à gravidez.
Stein <i>et al.</i> (2006)	Caso-controle	Análise de covariância Líquido amniótico	Análise de covariância	Fluido amniótico infectado (P = 0,008)	Variação dos critérios de diagnóstico do TEA desde 1970; algumas crianças não diagnosticadas poderiam ter sido

Israel	GE=206 GC=152	infectado Apresentação fetal Choro ao nascer Cordão umbilical infectado Desprendimento placentário Duração do trabalho de parto Educação materna Hipóxia neonatal Idade gestacional Idade materna Má-formação congênita Número de crianças Ordem de nascimento Paridade Parto prematuro Perda de líquido amniótico Peso ao nascer Pré-eclâmpsia Prolapso do cordão Raciocínio materno / etnia Ruptura prematura de membranas fetais Sexo Tipo de entrega Tipo de trabalho	Correlação de Pearson  Teste Qui-quadrado  Testes-tStudent	Nenhum choro ou choro fraco ao nascer (P = 0,0001)	diagnosticadas posteriormente;  Amostra predominantemente masculina no grupo caso, pode ter ocorrido representação exacerbada, visto que os homens são mais propensos do que as mulheres para os problemas obstétricos;  Informações colhidas de autorrelatos;  Não avaliaram o nível de QI.
Larsson <i>et al.</i> (2005)  Dinamarca	Caso-controle  n= 18.148  GE=698 GC=17.450	Ameaça de aborto Apresentação fetal Desordens psiquiátricos Educação materna Gravidez múltipla Idade gestacional Idade materna Idade paterna Índice de Apgar Paridade Peso ao nascer Peso ao nascer para a idade gestacional Pré-eclâmpsia Renda familiar Sexo Tabagismo materno Tipo de parto	Regressão logística	Apgar <7 a 5 minutos (RR: 1,89 / 1,10-3,27) **  Apresentação pélvica (RR: 1,63 / 1,18-2,26) **  Esquizofrênico (RR: 3,44 / 2,12-5,58) **  Idade gestacional <35 semanas (RR: 2,45 / 1,55-3,86) **  Idade paterna (anos): <25 (RR: 0,61 / 0,42-0,89) **	Dados incompletos devido aos registros;  A interpretação individual dos fatores de risco, pois podem refletir vários aspectos do mesmo evento adverso durante a gravidez;  Ainda não se sabe se os distúrbios comprometem diretamente o feto e provocam autismo ou se eles refletem os efeitos de um feto comprometido por outros fatores.
Glasson <i>et al.</i> (2004)  Austrália	Caso-controle  n= 1.778  GE=465 GC=1.313	Apresentação fetal Circunferência da cabeça ao nascer Comprimento ao nascer Cordão nucal Desproporção cefalo-pélvica ao nascer Duração do trabalho Hemorragia pós-parto Hemorragia pré e pós-parto Idade gestacional Idade materna Idade paterna Índice de Apgar Necessidade de ressuscitação Ordem de nascimento	Regressão logística	Cesárea (OR: 1,83 / 1,32-2,54) **  Idade materna (anos): <20 (0,51 / 0,30-0,88) **  20-24 (0,61 / 0,44-0,84) **  30-34 (1,41 / 1,07-1,87) **  ≥ 35 (1,04-2,30) **  Ordem de nascimento: Terceiro (OR: 0,47 / 0,33-0,67) **  Quarto ou mais tarde nascido (OR: 0,46 / 0,29-0,73) **  Sofrimento fetal (OR: 1,52 / 1,12-2,06)	Possível perda de casos do estudo devido à avaliação diagnóstica do TEA restrita a um determinado período de tempo;  O estudo também não inclui os casos dos que nasceram de 1980 a 1995, mas foram diagnosticados posteriormente a 1999.

		Paridade		**	
		Parto prematuro			
		Peso ao nascer			
		Pré-eclâmpsia			
		Ruptura prematura de membranas fetais			
		Sofrimento fetal			
		Tempo de respiração espontânea ao nascer			
		Tipo de anestesia no parto			
		Tipo de parto			
		Tipo de trabalho de parto			
Hultman et al. (2002)	Caso-controle aninhado a uma coorte de base populacional	Comprimento ao nascer	Regressão logística	Apgar <7 a 5 minutos (OR: 3,2 / 1,2-8,2) **	A seleção de casos da internação hospitalar pode ter, provavelmente, um grande número de casos mais severamente afetados que exigiam temporariamente mais cuidados hospitalares para um diagnóstico e tratamento mais adequados;  O estudo abrange apenas uma percentagem de casos em uma base populacional e a homogeneidade dos fatores de risco percentagem pode ser questionada.
Suécia	n=2448	Idade gestacional		Cesárea (OR: 1,6 / 1,1-2,3) **	
	GE=408	Idade materna		Malformação (OR: 1,8 / 1,1-3,1) **	
	GC=2040	Índice de Apgar		Pequeno para a idade gestacional (OR: 2,1 / 1,1-3,9) **	
		Má-formação congênita		Tabagismo materno (OR: 1,4 / 1,1-1,8) **	
		Número de filhos			
		Paridade			
		Perímetro cefálico ao nascer			
		Peso ao nascer			
		Peso ao nascer para a idade gestacional			
		Tabagismo materno			
		Tipo de parto			
Wilkerson et al. (2002)	Caso-controle	A ocupação dos pais	Análise de variância	Apresentação fetal anormal (P <0,03)	Não mencionado pelos autores.
	n=392	Apresentação fetal	Análise discriminante	Baixo peso de nascimento (P <0,04)	
Estados Unidos	GE=183	Duração do trabalho		Depressão (P = 0,03)	
	GC=209	Estado emocional materno		Idade gestacional (P = 0,028)	
		Idade gestacional		Trabalho (tempo) (P <0,001)	
		Idade materna e paterna			
		Peso ao nascer			
		Raça/etnia			
		Sexo			
		Situação socioeconômica			
		Tipo de parto			

n = tamanho da amostra; GE = Grupo estudo; GC = Grupo controle; OR = Odds Ratio; RR = Risco Relativo; P = p-Valor; \*\*Análise múltipla

## Fatores demográficos e socioeconômicos

A distribuição de frequência dos estudos que avaliaram os fatores demográficos e socioeconômicos, bem como daqueles que apresentaram associação significativa com o TEA está descrita na Figura 2a. Observa-se que o fator mais frequente foi “idade materna”, seguida por “sexo da criança”, “idade paterna” e “mãe fumante”. O sexo masculino, quando comparado com o feminino, teve associação positiva em todos os estudos que consideraram essa variável. Ser fumante passiva ou ativa durante a gestação foi significativa em 50% dos estudos, a idade da mãe em aproximadamente 30% dos estudos e a idade do pai em 20%.

### **Características do binômio mãe e filho**

As características do binômio mãe e filho estudadas foram consanguinidade, doenças hereditárias, gravidez múltipla, intervalo interpartal, número de nascimentos e número de gestações. Os fatores mais frequentes foram “número de nascimentos” e “gravidez múltipla” avaliados em três estudos.

### **Complicações gestacionais e fatores obstétricos**

A distribuição de frequência dos estudos que avaliaram as complicações gestacionais e fatores obstétricos, bem como aqueles que apresentaram associação significativa com o TEA está descrita na Figura 2b. Observa-se que as variáveis mais frequentes foram “estado emocional da mãe” seguido por “pré-eclâmpsia” e “ruptura prematura de membranas fetais”. Aproximadamente 40% dos estudos que avaliaram o estado emocional da mãe durante a gravidez mostraram associação com o TEA, enquanto as desordens psiquiátricas e/ou doenças neurológicas apresentaram significância nos três estudos que avaliaram essa variável. A pré-eclâmpsia não teve associação em nenhum dos seis estudos que avaliaram essa variável.

### **Eventos e características do parto**

A distribuição de frequência dos estudos que avaliaram os eventos e as características do parto, bem como daqueles que apresentaram associação significativa com o TEA está descrita na Figura 3a. Observa-se que a variável mais frequente foi o “tipo de parto”, seguido por “parto prematuro” e “duração do trabalho de parto”. A duração do trabalho de parto apresentou associação significativa em 50% dos estudos que avaliaram essa variável; o tipo de parto em aproximadamente 30%; e parto prematuro, em 60% dos estudos.

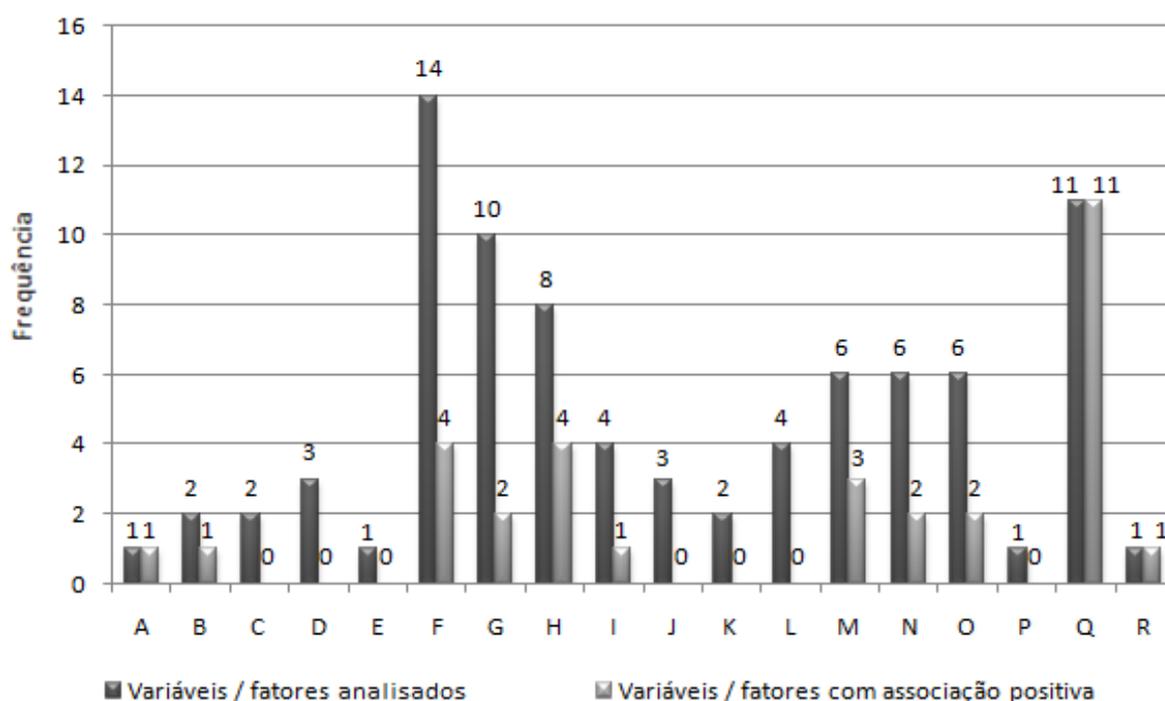
### **Características e complicações do recém-nascido**

A distribuição de frequência dos estudos que avaliaram as características e complicações do recém-nascido, bem como daqueles que apresentaram associação significativa com o TEA está descrita na Figura 3b. Observa-se que a variável mais frequente foi o “peso ao nascer”, seguida de “idade gestacional” e “icterícia”. A idade gestacional apresentou associação significativa em aproximadamente 31% dos estudos que avaliaram essa variável; o peso ao nascer, em aproximadamente 21%; e icterícia, em apenas um estudo.

### Limitações dos estudos relatadas pelos autores

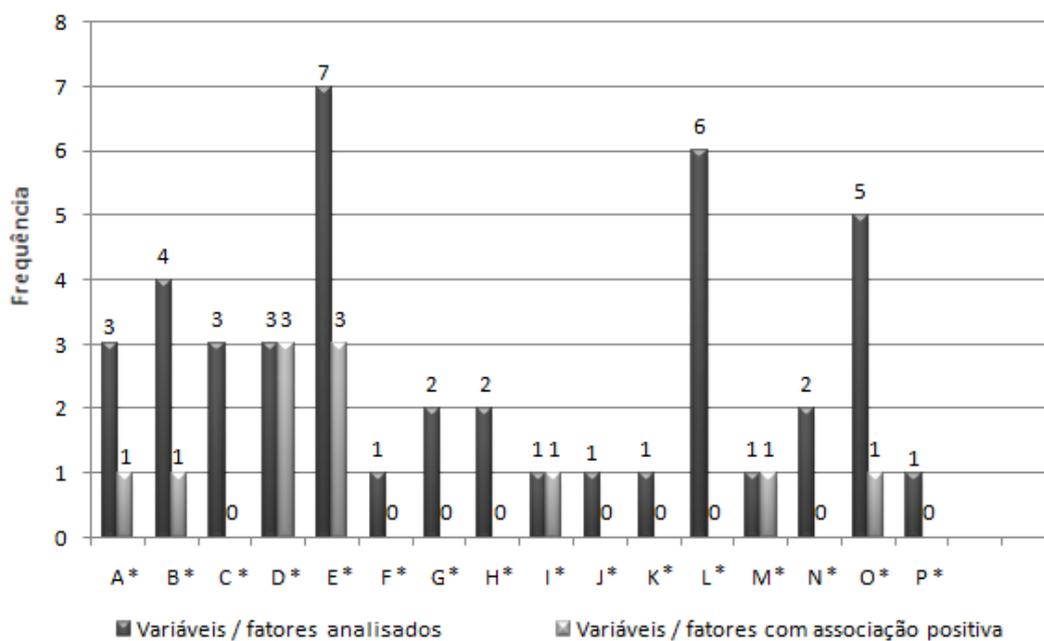
As principais limitações relatadas pelos autores dos artigos estudados foram banco de dados incompletos (n=10); tamanho da amostra pequena (n=6); informações baseadas em autorrelato dos pais e/ou responsáveis inferindo viés de memória (n=5); viés de seleção (n=6); não classificação dos graus do TEA (n=2); fragilidade na interpretação de resultados (n=3); e constrangimento da família por ter um filho com o TEA (n=1). Dois estudos não relataram limitações.

**Figura 2ª** - Distribuição de frequência das variáveis demográficas e socioeconômicas avaliadas e associadas com o TEA.



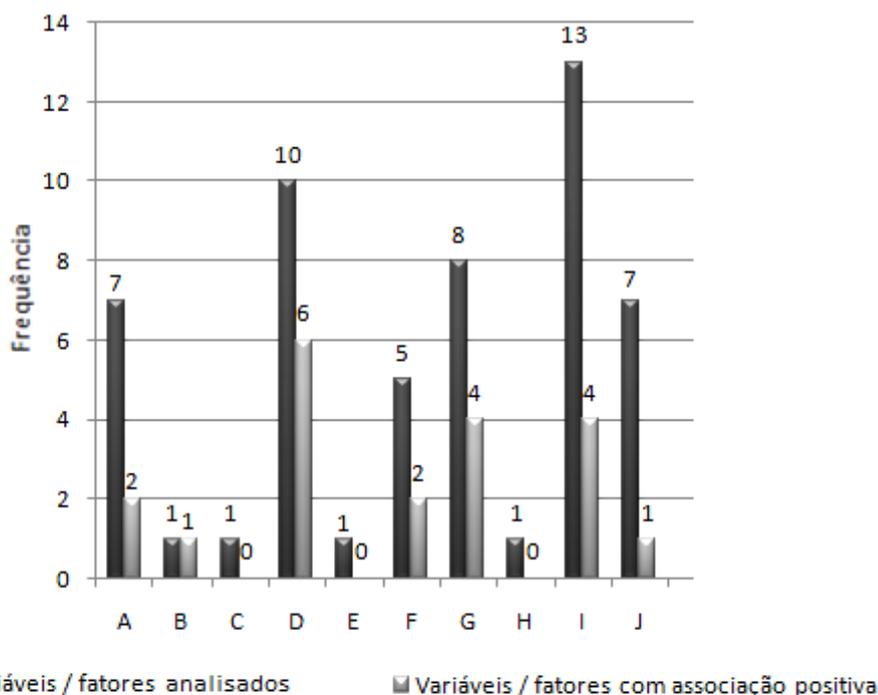
A = Apoio financeiro familiar; B = Autismo na família; C = Classe social; D = Estado civil da mãe; E = Exposição a guerra durante a gestação; F = Idade materna; G = Idade paterna; H = Mãe fumante; I = Nível de escolaridade da mãe; J = Nível de escolaridade paterno; K = Número de filhos; L = Ocupação dos pais; M = Ordem de nascimento; N = Paridade; O = Raça/etnia; P = Renda familiar; Q = Sexo; R = Viver próximo a indústria.

**Figura 2b** - Distribuição de frequência das variáveis complicações gestacionais e fatores obstétricos avaliados e associados com o TEA.



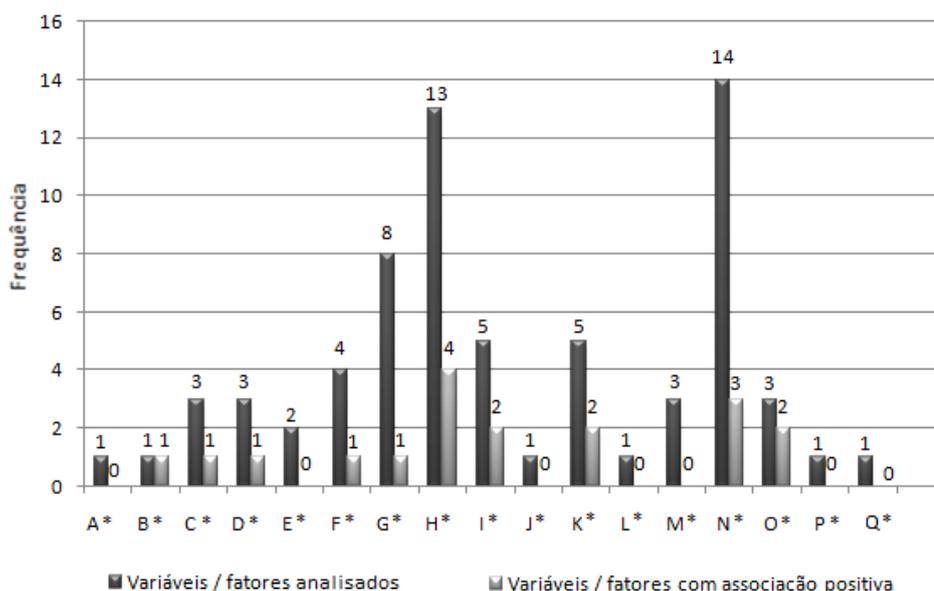
A\* = Ameaça de aborto; B\* = Cordão nucal; C\* = Deslocamento de placenta; D\* = Desordens psiquiátricas/neurológicas; E\* = Estado emocional materno; F\* = Febre no parto; G\* = Hemorragia pré e pós-parto; H\* = Infecção cordão; I\* = Infecção líquido amniótico; J\* = Líquido amniótico escuro; K\* = Perda de líquido amniótico; L\* = Pré-eclâmpsia; M\* = Presença de mecônio; N\* = Prolapso do cordão; O\* = Ruptura de membranas; P\* = Síndrome de aspiração de mecônio.

**Figura 3a** - Distribuição de frequência das variáveis eventos e características do parto avaliadas e associadas com o TEA.



A = Apresentação fetal; B = Contrações uterinas; C = Desproporção céfalo-pélvica; D = Parto prematuro/prematuridade; E = Peso materno no parto; F = Sofrimento fetal; G = Tempo de trabalho de parto; H = Tipo de anestesia do parto; I = Tipo de parto; J = Tipo de trabalho de parto.

**Figura 3b** - Distribuição de frequência das variáveis características e complicações do recém-nascido avaliadas e associadas com o TEA.



A\* = Hipotonia fetal; B\* = Apneia neonatal; C\* = Asfixia ao nascer; D\* = Choro ao nascer; E\* = Comprimento ao nascer; F\* = Hipoxia neonatal; G\* = Icterícia; H\* = Idade gestacional; I\* = Índice de Apgar; J\* = Injúria cerebral; K\* = Malformação congênita; L\* = Necessidade de ressuscitação do recém-nascido; M\* = Perímetro cefálico ao nascer; N\* = Peso ao nascer; O\* = Peso ao nascer para idade gestacional; P\* = Sepsis neonatal; Q\* = Tempo de respiração espontânea.

## Discussão

O número de artigos que atenderam aos critérios de inclusão desta revisão demonstra que a avaliação dos fatores perinatais associados ao TEA tem sido considerada relevante entre os pesquisadores. O maior número de publicações dessa revisão de 15 anos aconteceu nos anos de 2013 e 2014. A maioria dos estudos foi realizada em países asiáticos, e nenhum país latino-americano foi incluído. Esse é um dado importante, uma vez que o TEA tem se tornado um problema de saúde pública mundial, com prevalência de 1 para 68<sup>(2)</sup>. É esperado um aumento na notificação de novos casos ao longo dos próximos anos, principalmente se estudos identificarem os fatores de risco para o TEA, e se políticas públicas de rastreamento e acompanhamento forem implantadas nas áreas de saúde e educação.

Houve heterogeneidade quanto à definição e à categorização da exposição e do desfecho, o que dificultou a análise e a comparação dos resultados encontrados nos diferentes estudos. Além disso, os autores dos estudos analisados não forneceram uma definição uniforme para o período perinatal.

Apesar dos diferentes delineamentos, do tamanho de amostra e da localização dos estudos selecionados houve concordância entre todos aqueles que avaliaram associação entre sexo e o

TEA mostrando uma proporção de aproximadamente 4 crianças do sexo masculino para uma do sexo feminino.

A idade materna foi o fator mais frequentemente avaliado nos estudos, com participação em 14 dos 17 estudos selecionados, e quatro deles apresentaram associações significativas com o TEA. Foi apontado que mulheres com idade superior a 30 anos são mais propensas a ter filhos com o TEA <sup>(6-10)</sup>. No entanto, em dois estudos <sup>(8,10)</sup> os autores relataram que essa chance aumenta em mulheres acima de 26 anos. Vale ressaltar que Moore *et al.*<sup>(8)</sup> ainda apontaram a idade materna inferior a 20 anos como fator de proteção para o TEA, e Glasson *et al.*<sup>(10)</sup> idade inferior a 24 anos.

Com o aumento da idade materna, há aumento da probabilidade de anormalidades cromossômicas <sup>(11-12)</sup>, e possivelmente risco de danos no cérebro em formação. Esse aumento é justificado pelo fato de o oócito (gameta feminino) ser formado ainda na vida intrauterina, portanto está sujeito a maior exposição ambiental com o aumento da idade <sup>(13)</sup>. Além disso, mulheres mais velhas são mais predispostas aos fatores de risco obstétricos <sup>(7)</sup> e à complicações durante a gravidez <sup>(6)</sup>.

Outra variável frequentemente avaliada foi a idade paterna, com participações em 10 dos 17 estudos selecionados. Em dois deles, essa variável mostrou-se estatisticamente significativa. Zhang *et al.*<sup>(14)</sup> apontaram que homens acima de 30 anos são mais propensos a ter filho com o TEA. Possivelmente, essa associação não está relacionada com anomalias cromossômicas como nas mulheres, mas, sim, às mutações novas. Essas mutações podem ser em consequência de erros na replicação do DNA, durante as mitoses envolvidas na produção dos espermatozoides <sup>(15)</sup>. Vale ressaltar que Larsson *et al.*<sup>(9)</sup> também apontaram a idade paterna inferior a 25 anos como fator de proteção para o TEA.

Quanto ao tabagismo materno, oito dos 17 estudos investigaram essa variável, dos quais quatro encontraram associação com o TEA <sup>(6,11,14,17)</sup>. Desses, um estudo <sup>(17)</sup> apontou o tabagismo materno como fator de proteção para o TEA. Entretanto, vale ressaltar que a fumaça do cigarro contém mais de 1000 substâncias nocivas, dentre elas, nicotina, fenóis, aldeídos, e traços de metais, que apresentam possíveis efeitos teratogênicos, mutagênicos, e ou cancerígenos <sup>(6)</sup>. Além do mais, contém monóxido de carbono, que diminui a capacidade da hemoglobina de carregar o oxigênio, e nicotina, que age no sistema cardiovascular fetal, produzindo vasoconstrição e hipertensão arterial, bradicardia, acidose e hipoxemia <sup>(18)</sup>.

Outros fatores de risco para o TEA são referidos quanto à ordem de nascimento e ao fato de ter irmão com esse transtorno. Os estudos de Schrieken *et al.*<sup>(19)</sup> e Gregory *et al.*<sup>(17)</sup> mostraram que o TEA é mais comum em primogênitos e Hamade *et al.*<sup>(20)</sup> e Dodds *et al.*<sup>(16)</sup> relataram que ter

um irmão com o TEA aumenta a probabilidade de desenvolver o transtorno. As complicações obstétricas no primeiro filho podem favorecer uma maior chance dos próximos filhos terem o TEA, seja pelos estímulos ambientais, ou por fatores genéticos da mãe <sup>(10)</sup>.

Quanto às complicações gestacionais, a pré-eclâmpsia foi um dos fatores mais frequentemente investigados, entretanto, nenhum estudo mostrou associação com o TEA.

As desordens psiquiátricas e/ou as doenças neurológicas e o estado emocional da mãe durante a gestação foram também avaliados com associação positiva com o TEA <sup>(9,14,16,20-21)</sup>. Larsson *et al.*<sup>(9)</sup> verificaram que pais com históricos de doenças psiquiátricas, tais como esquizofrenia e desordem afetiva, têm maior probabilidade de ter filhos com o TEA. E Duan *et al.*<sup>(6)</sup> apontaram que mães de crianças com TEA que, durante a gravidez apresentaram níveis mais elevados de estresse, depressão e ansiedade, apresentaram maior risco de ter filhos com esse transtorno, quando comparadas com as mães do grupo controle. Segundo esses autores, os hormônios associados ao estresse, tais como a adrenalina, provocam vasoconstrição da placenta, o que reduz o fornecimento de sangue para o cérebro fetal e expõe o feto a níveis excessivos desses hormônios <sup>(6)</sup> com impacto negativo sobre o desenvolvimento fetal.

Hamade *et al.*<sup>(20)</sup> associaram o sentimento de tristeza das mães durante a gestação com maior chance de ter filhos com o TEA, comparado aos efeitos da adrenalina relatados anteriormente. Zhang *et al.*<sup>(14)</sup> verificaram que mães que se sentiram infelizes durante a gestação também apresentaram maior risco. Estado infeliz, para esses autores, foi considerado quando as mães tiveram esse sentimento na maior parte da gestação, independentemente da causa.

Dentre os eventos e características do parto, a variável mais frequente foi o tipo de parto, avaliado em 13 estudos. Três estudos identificaram associação de parto cesárea com o TEA <sup>(10,11,22)</sup>. O parto cesárea é uma intervenção cirúrgica originalmente concebida para reduzir o risco de complicações maternas e/ou fetais durante a gravidez e trabalho de parto. As indicações mais comuns para este procedimento cirúrgico são: ter tido cesárea prévia, falha na progressão do trabalho de parto, sofrimento fetal e apresentação pélvica <sup>(23)</sup>. Zhang *et al.*<sup>(14)</sup> sugerem que a associação do parto cesárea com o TEA pode não ser um resultado do procedimento cirúrgico, mas, sim, os indícios que levaram a ela.

A duração do trabalho de parto também foi outro fator que teve associação com o TEA, observado em quatro dos oito estudos avaliados. Nesses estudos, observou-se que as mulheres sem trabalho de parto <sup>(16)</sup> ou com trabalho de parto prolongado <sup>(7,22)</sup> (mais de 15 horas) eram mais propensas a ter crianças com TEA quando comparadas às mulheres com trabalho sem intercorrências.

Em seu estudo, Gregory *et al.*<sup>(17)</sup> observaram que as crianças, principalmente do sexo masculino, cujas mães tiveram parto com contrações uterinas induzidas ou aumentadas tiveram uma maior probabilidade de ter TEA, quando comparadas com crianças de mães controles. Uma possível explicação para essa associação foi a exposição à ocitocina exógena, que pode ter efeito sobre os fatores genéticos ou epigenéticos ainda não identificados. Apesar da associação encontrada, vale ressaltar que o trabalho de parto induzido é utilizado para acelerar o parto em condições de risco à vida fetal<sup>(17)</sup>.

O parto prematuro ou prematuridade foi outro fator avaliado, e em seis estudos houve associação significativa com o TEA<sup>(6-8,10,22,24)</sup>. Vale destacar que baixo peso ao nascer e prematuridade são dois fatores inter-relacionados que podem estar associados a outros fatores de risco<sup>(7)</sup>. No entanto, ainda não é claro se prematuridade e baixo peso ao nascer exercem efeito diferencial no aumento da prevalência do TEA, ou se outros fatores a eles relacionados podem contribuir para esse aumento<sup>(19)</sup>.

Dentre as características do recém-nascido, o peso ao nascer foi um dos fatores mais frequentes, e em três estudos essa variável apresentou associação significativa com o TEA<sup>(7,19,25)</sup>. Os autores apontaram que crianças que nascem com um peso inferior a 2500 gramas têm maior risco de terem TEA<sup>(7,9)</sup>. Hwang *et al.*<sup>(26)</sup>, em estudo realizado com uma população de prematuros, verificaram que o extremo baixo peso ao nascer entre 750 a 1499 gramas também está associado ao TEA.

Outro fator avaliado em três dos 17 estudos analisados foi o peso ao nascer para idade gestacional. Essa variável foi categorizada em adequado, pequeno ou grande para a idade gestacional. Em dois estudos<sup>(8,11)</sup>, nascer pequeno para idade gestacional foi associado com o TEA e, em outro, a associação encontrada foi nascer grande para a idade gestacional<sup>(8)</sup>. A associação entre nascer pequeno para a idade gestacional e o TEA pode refletir um prejuízo para o neurodesenvolvimento que ocorre no período pré ou pós-natal<sup>(8)</sup>.

A idade gestacional foi a mais frequente dentre as características do recém-nascido. Em quatro estudos foram encontradas associações estatisticamente significativas com o TEA<sup>(8,9,14,25)</sup>. Os estudos apontaram que indivíduos nascidos com idade gestacional inferior a 37 semanas de gestação têm uma maior chance de desenvolver o transtorno, quando comparados com aqueles nascidos a termo.

O índice de Apgar constituiu outro fator com associação positiva com o TEA, em dois dos cinco estudos que o avaliaram<sup>(9,11)</sup>. Os autores apontaram que recém-nascidos com índice de Apgar menor que sete no 1º ou 5º minuto tiveram maior chance de desenvolver o transtorno.

A icterícia neonatal foi avaliada em oito estudos, e em um deles observou-se que crianças que apresentaram icterícia ao nascer tinham maior probabilidade de ter o TEA, quando comparadas às crianças do grupo controle <sup>(6)</sup>. Provocada por bilirrubina acumulada fisiológica ou patológica, a icterícia neonatal patológica pode danificar o sistema nervoso central e resultar em encefalopatia <sup>(14)</sup>.

Observou-se que a maioria dos autores não explicou o porquê das associações entre o TEA e a variável analisada, limitando-se a comparar seus resultados com os de outros estudos. A variedade dos fatores estudados (n=67) pode reforçar a etiologia do TEA como multifatorial e com influência epigenética, além de poder explicar a heterogeneidade clínica observada nesse transtorno. Entretanto, apenas quatro estudos levantaram hipóteses para explicar de quatro a seis desses fatores; três estudos, apenas dois desses fatores; e seis, apenas um fator. A ausência de explicações para justificar a associação da variável com o TEA sugere que essa relação ainda não está bem elucidada na literatura. É pertinente ressaltar que o objetivo desse estudo foi pontuar as justificativas apresentadas pelos autores estudados, e não buscar respostas para as associações encontradas pelos estudos.

Observou-se, ainda, que, de forma geral, há uma lacuna no conhecimento se os fatores perinatais podem comprometer diretamente o feto e resultar em TEA, ou se eles refletem os efeitos de um feto comprometido por outros fatores. A etiologia do TEA está definida pela interação entre vários genes e fatores ambientais <sup>(4,27)</sup>. E estudos moleculares têm destacado o papel da epigenética no desenvolvimento cerebral como um processo suscetível a influências ambientais e potencial causador do TEA <sup>(27,28)</sup>. A epigenética explica os efeitos dos fatores ambientais sobre a expressão dos genes <sup>(13,28)</sup>.

### **Limitações desse estudo**

Mediante a restrição do idioma (publicações em português, inglês ou espanhol) e das bases de dados escolhidas para a busca de artigos, há a possibilidade de algum estudo relevante ter sido ignorado.

### **Conclusão**

Nos estudos selecionados foram identificados quase 70 fatores perinatais com possível relação com o TEA, e alguns desses fatores foram avaliados em vários estudos. Porém, a maioria dos fatores analisados apresentou resultados inconsistentes, quando comparados entre os

estudos.

Os fatores com maior evidência de associação com o TEA foram: sexo masculino, mostrando uma proporção de aproximadamente 4 crianças do sexo masculino para uma do sexo feminino; mãe fumante passiva ou ativa; idade materna superior a 30 anos; ser primogênito; doenças psiquiátricas maternas, tais como esquizofrenia e desordem afetiva; estado emocional materno tais como, sentimento de tristeza ou infelicidade; parto prematuro ou prematuridade; mulheres sem trabalho de parto ou com trabalho de parto prolongado; parto cesárea; índice de Apgar menor que sete no 1º ou 5º minuto; idade gestacional inferior a 37 semanas de gestação; e nascer com peso inferior a 2500 gramas. Entretanto, ainda não se pode afirmar que qualquer um dos fatores perinatais citados seja considerado um agente etiológico do TEA, embora haja evidências que sugerem que a exposição a esses fatores pode aumentar o risco para o desenvolvimento desse transtorno.

O conhecimento desses fatores pode auxiliar na formulação de ações de prevenção, no diagnóstico e intervenção imediata, na elaboração de políticas públicas, contribuir para reduzir a probabilidade de cronificação do TEA, aumentar as possibilidades de tratamento, minimizar vários sintomas e, conseqüentemente, diminuir o sofrimento da família e os gastos públicos. Assim, o impacto dessas medidas no aspecto emocional e financeiro sobre as famílias pode ser significativo.

## **Agradecimentos**

À Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (Fapemig) pelo financiamento da pesquisa. Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes). À Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes). Aos estudantes de iniciação científica e aos demais membros do grupo de pesquisa TEA\_COMVIVER.

**Conflito de interesse:** Nada a declarar.

## **Referências**

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among

- Children Aged 8 Years: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010. In: Services DoHaH, ed. Atlanta, GA: MMWR SurveillSumm; 2014.
3. Crafa D, Warfa N. Maternal migration and autism risk: systematic analysis. *International review of psychiatry*. 2015; 27:64-71.
  4. Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, et al. Gene x Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Frontiers in psychiatry*. 2014; 5:53.
  5. World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems: Instruction manual*. 10th rev. 5th ed. Geneva: WHO; 2010.
  6. Duan G, Yao M, Ma Y, Zhang W. Perinatal and background risk factors for childhood autism in central China. *Psychiatry research*. 2014; 220:410-7.
  7. Maramara LA, He W, Ming X. Pre and perinatal risk factors for autism spectrum disorder in a New Jersey cohort. *Journal of child neurology*. 2014; 29:1645-51.
  8. Moore GS, Kneitel AW, Walker CK, Gilbert WM, Xing G. Autism risk in small- and large-for-gestational-age infants. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206: 314 e 1-9.
  9. Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *American journal of epidemiology*. 2005; 161:916-25; discussion 26-8.
  10. Glasson EJ, Bower C, Petterson B, de Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Archives of general psychiatry*. 2004; 61:618-27.
  11. Hultman CM, Sparen P, Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology*. 2002; 13: 417-23.
  12. Myrskylä M, Fenelon A. Maternal age and offspring adult health: evidence from the health and retirement study. *Demography*. 2012; 49:1231-57.
  13. Ge ZJ, Schatten H, Zhang CL, Sun QY. Oocyte ageing and epigenetics. *Reproduction*. 2015; 149:R103-14.
  14. Zhang X, Lv CC, Tian J, et al. Prenatal and perinatal risk factors for autism in China. *Journal of autism and developmental disorders*. 2010; 40:1311-21.
  15. Kong A, Frigge ML, Masson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*. 2012; 488:471-5.
  16. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2011; 41:891-902.

17. Gregory SG, Anthopolos R, Osgood CE, Grotegut CA, Miranda ML. Association of autism with induced or augmented childbirth in North Carolina Birth Record (1990-1998) and Education Research (1997-2007) databases. *JAMA pediatrics*. 2013; 167:959-66.
18. Viegas CAdA. *Tabagismo do Diagnóstico à Saúde Pública*. Brazil: Atheneu; 2007.
19. Schrieken M, Visser J, Oosterling I, et al. Head circumference and height abnormalities in autism revisited: the role of pre- and perinatal risk factors. *European child & adolescent psychiatry*. 2013; 22:35-43.
20. Hamade A, Salameh P, Medlej-Hashim M, Hajj-Moussa E, Saadallah-Zeidan N, Rizk F. Autism in children and correlates in Lebanon: a pilot case-control study. *Journal of research in health sciences*. 2013; 13:119-24.
21. George B, Padmam MS, Nair MK, Leena ML, Russell PS. CDC Kerala 13: Antenatal, natal and postnatal factors among children (2-6 y) with autism: a case control study. *Indian journal of pediatrics*. 2014; 81Suppl 2:S133-7.
22. Brimacombe M, Ming X, Lamendola M. Prenatal and birth complications in autism. *Maternal and child health journal*. 2007; 11:73-9.
23. Villar J, Carroli G, Zavaleta N, et al. Maternal and neonatal individual risks and benefits associated with caesarean delivery: multicentre prospective study. *Bmj*. 2007; 335:1025.
24. Nath S, Roy R, Mukherjee S. Perinatal complications associated with autism: a case control study in a neurodevelopment and early intervention clinic. *Journal of the Indian Medical Association*. 2012;110:526-9.
25. Wilkerson DS, Volpe AG, Dean RS, Titus JB. Perinatal complications as predictors of infantile autism. *The International journal of neuroscience*. 2002; 112:1085-98.
26. Hwang YS, Weng SF, Cho CY, Tsai WH. Higher prevalence of autism in Taiwanese children born prematurely: a nationwide population-based study. *Research in developmental disabilities*. 2013; 34:2462-8.
27. Nardone S, Elliott E. The Interaction between the Immune System and Epigenetics in the

Etiology of Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in neuroscience*. 2016; 10:329.

28. Loke YJ, Hannan AJ, Craig JM. The Role of Epigenetic Change in Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in neurology*. 2015; 6:107.