

TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA E FATORES PRÉ-NATAIS: UM ESTUDO DE CASO CONTROLE AUTISM SPECTRUM DISORDER AND PRENATAL FACTORS: A CONTROL CASE STUDY

TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA Y FACTORES PRENATALES: UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

 Daniella Patrícia de Oliveira Porto¹
 João Pedro Parrella²
 Rafael Silveira Freire³
 Priscylla Ruany Mendes Pestana¹
 Gabriel Lopes Mangabeira²
 Amanda de Andrade Costa¹
 Fernanda Dias Alves¹
 Marise Fagundes Silveira¹

¹Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Montes Claros, MG - Brasil.

²Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Montes Claros, MG - Brasil.

³Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF Departamento de Fisioterapia. Governador Valadares, MG - Brasil.

Autor Correspondente: Priscylla Ruany Mendes Pestana

E-mail: priscyllapestana@gmail.com

Contribuições dos autores:

Análise estatística: Marise F. Silveira; **Aquisição de financiamento:** Marise F. Silveira; **Coleta de Dados:** Daniella P.O. Porto, João P. Parrella; **Conceitualização:** Daniella P.O. Porto; **Gerenciamento de Recursos:** Fernanda D. Alves; **Gerenciamento do Projeto:** Fernanda D. Alves; **Investigação:** Gabriel L. Mangabeira, Amanda A. Costa; **Metodologia:** Daniella P.O. Porto, Marise F. Silveira; **Redação - Preparo do Original:** Daniella P.O. Porto; Gabriel L. Mangabeira; **Redação - Revisão e Edição:** Rafael S. Freire, Priscylla R. M. Pestana; **Software:** Marise F. Silveira; **Supervisão:** Fernanda D. Alves; **Validação:** Marise F. Silveira; **Visualização:** Fernanda D. Alves, Marise F. Silveira.

Fomento: Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG.

Submetido em: 31/07/2024

Aprovado em: 22/04/2025

Editores Responsáveis:

 Bruna Figueiredo Manzo
 Luciana Regina Ferreira da Mata

RESUMO

Objetivo: investigar a associação entre o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e fatores relacionados ao pré-natal. **Métodos:** estudo caso-controle realizado com os responsáveis por 248 crianças/adolescentes diagnosticadas com TEA (grupo caso) e 886 participantes neurotípicos (grupo controle). Utilizou-se um questionário semiestruturado para a coleta de dados, e foi adotado o modelo de regressão logística para estimar a razão de chances (odds ratio, OR) bruta e ajustada. **Resultados:** identificou-se associação significativa entre o TEA e os seguintes fatores pré-natais: realização do pré-natal em serviço privado (OR=1,59); ocorrência de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (OR=1,61); sangramento durante a gestação (OR=1,54); e ausência de suplementação com sulfato ferroso/ferro na gestação (OR=1,52). No modelo ajustado, os fatores de confusão também apresentaram associação positiva com o TEA: peso muito baixo ao nascer, sexo da criança, idade materna ao dar à luz, cor da pele da mãe e histórico familiar de TEA. **Conclusões:** este estudo sugere que a realização do pré-natal em serviço privado, a ocorrência de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, o sangramento gestacional e a ausência de suplementação com sulfato ferroso/ferro estão associados a uma maior chance de TEA. Os resultados encontrados podem ser úteis na orientação pré-natal quanto a fatores de risco modificáveis e no diagnóstico precoce.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista; Cuidado Pré-Natal; Gravidez; Fatores de Risco.

ABSTRACT

Objective: to investigate the association between Autism Spectrum Disorder (ASD) and prenatal factors. **Methods:** a control case study was conducted with the responsible adults of 248 children/teenagers diagnosed with ASD (case group) and 886 neurotypical participants (control group). A semi structured questionnaire was used to collect data and logistic regression model was adopted to estimate the crude and adjusted odds ratio (OR). **Results:** it was identified significant ASD association with the following prenatal factors: prenatal done in private care (OR=1,59); pre-eclampsia or eclampsia (OR=1,61); bleeding in pregnancy (OR=1,54); Absence of ferrous sulphate/iron supplement in pregnancy (OR=1,52); In the adjusted model, the variables of confounding factors also presented a positive association with ASD; very low weight when born, gender of the child, age of mother when giving birth, mother's color of skin and ASD family history. **Conclusions:** this study suggests that prenatal done in private care, occurrence of pre-eclampsia or eclampsia, bleeding in pregnancy e absence of ferrous sulphate/iron supplement in pregnancy presents an association with a high chance of ASD. The results found can be useful for prenatal advice over modifiable risk factors and early diagnosis.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; Prenatal Care; Pregnancy; Risk Factors.

RESUMEN

Objetivo: investigar la asociación entre el trastorno del espectro autista (TEA) y factores relacionados con el período prenatal. **Métodos:** estudio de casos y controles realizado con tutores de 248 niños/adolescentes diagnosticados con TEA (grupo caso) y 886 participantes neurotípicos (grupo control). Para la recolección de datos se utilizó un cuestionario semiestructurado y se adoptó el modelo de regresión logística para estimar el odds ratio (OR) bruto y ajustado. **Resultados:** se identificó asociación significativa entre el TEA y los siguientes factores prenatales: atención prenatal en un servicio privado (OR=1,59); aparición de preeclampsia o eclampsia (OR=1,61); sangrado durante el embarazo (OR=1,54); y ausencia de suplementación con sulfato ferroso/hierro durante el embarazo (OR=1,52). En el modelo ajustado, los factores de confusión también mostraron una asociación positiva con el TEA: muy bajo peso al nacer, sexo del niño, edad materna al nacer, color de piel de la madre y antecedentes familiares de TEA. **Conclusiones:** este estudio sugiere que la atención prenatal en un servicio privado, la ocurrencia de preeclampsia o eclampsia, sangrado gestacional y la ausencia de suplementación con sulfato ferroso/hierro se asocian con mayor probabilidad de TEA. Los resultados encontrados pueden ser útiles en la orientación prenatal respecto a factores de riesgo modificables y diagnóstico precoz.

Palabras clave: Trastorno del Espectro Autista; Atención Prenatal; Embarazo; Factores de Riesgo.

Como citar este artigo:

Porto DPO, Parrella JP, Freire RS, Pestana PRM, Mangabeira GL, Costa AA, Alves FD, Silveira MF. Transtorno do Espectro Autista e fatores pré-natais: um estudo de caso controle. REME - Rev Min Enferm [Internet]. 2025 [citado em ____];29:e-1578. Disponível em: <https://doi.org/10.35699/2316-9389.2025.52882>

CONTEXTO

A O transtorno do espectro autista (TEA) constitui uma condição do neurodesenvolvimento que se manifesta, embora de forma heterogênea quanto à apresentação e gravidade, por déficits na interação social, comportamentos repetitivos e interesses restritos a temas específicos⁽¹⁾.

A maior parte dos estudos epidemiológicos sobre o TEA é proveniente de países desenvolvidos, como os Estados Unidos. Nesse contexto, estima-se uma prevalência de aproximadamente 278 casos por 10.000 indivíduos (1 em cada 36), considerando-se a idade de oito anos como referência⁽²⁾. Há, contudo, variações relevantes quanto ao sexo biológico, sendo a probabilidade de diagnóstico cerca de quatro vezes superior em meninos quando comparada às meninas⁽²⁾.

As causas associadas ao aumento da prevalência do transtorno ainda são objeto de debate, especialmente no que se refere à possibilidade de expansão dos critérios diagnósticos, maior conscientização dos responsáveis e ampliação do acesso à informação⁽³⁾. Love et al.⁽⁴⁾ argumentam que os avanços diagnósticos desempenham papel significativo nesse aumento, uma vez que profissionais de distintas áreas, em conjunto com familiares, têm se mostrado mais engajados na identificação precoce dos casos, além de haver uma crescente aceitação social da condição. Todavia, os autores também destacam a possível contribuição de fatores ambientais na fisiopatologia do TEA⁽⁴⁾.

Considerando sua natureza multifatorial, os limites etiológicos do transtorno ainda não são completamente compreendidos, incluindo as especificidades dos distintos perfis que compõem o espectro. A hipótese mais robusta sugere uma etiologia poligênica, com interação epistática e elevada suscetibilidade a fatores genéticos. Nesse sentido, investigações acerca das condições gestacionais associadas ao surgimento do TEA ganham relevância, sobretudo diante de evidências que apontam alterações encefálicas macroscópicas e microscópicas, bem como eventos funcionais sugestivos ocorridos no ambiente intrauterino⁽⁵⁾.

O presente estudo teve como objetivo identificar os fatores associados ao risco aumentado de desenvolvimento do TEA durante o período pré-natal. Considera-se que pesquisas adicionais na área possam contribuir para a identificação de elementos fortemente correlacionados ao transtorno, promovendo, assim, orientações mais eficazes durante o acompanhamento gestacional, com ênfase na mitigação de fatores de risco modificáveis e na promoção do diagnóstico precoce.

MÉTODOS

Foram utilizados dados provenientes do estudo caso-controle intitulado “Transtorno do Espectro Autista em Montes Claros: um Estudo Caso-Controle”. Outros artigos de referência também consideraram variáveis relacionadas a fatores pós-natais em pacientes com TEA⁽⁶⁾ e à idade parental⁽⁷⁾. A condução metodológica do presente estudo foi guiada pelo instrumento STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).

O cálculo amostral foi realizado com base em um estudo caso-controle independente, tendo como objetivo estimar uma Razão de Chance (*Odds Ratio*, OR) de 1,9, considerando uma probabilidade de exposição entre os controles de 0,18⁽⁸⁾. Planejou-se a análise de diversos fatores de exposição, sendo selecionada como referência a idade materna ≥ 35 anos no momento do parto, por ter sido a variável de maior prevalência entre os fatores testados. Estabeleceu-se um poder estatístico de 80%, nível de significância de 5% e razão de quatro participantes do grupo controle para cada participante do grupo caso. Acrescentou-se 10% ao tamanho da amostra para compensar possíveis perdas, além da aplicação de um efeito do desenho (design effect, *deff*) de 1,5. A amostra final foi composta por, no mínimo, 213 casos e 852 controles.

Os participantes do grupo caso foram recrutados em oito instituições da cidade de Montes Claros que prestam atendimento a indivíduos com suspeita ou diagnóstico confirmado de TEA, incluindo duas unidades públicas e a Associação de Apoio aos Autistas do Norte de Minas (ASANM). Realizou-se contato telefônico com mães de crianças que possuíam laudos médicos emitidos por essas instituições. Além do laudo, como critério de inclusão, as mães deveriam confirmar, de forma afirmativa, o diagnóstico de TEA de seus filhos.

O grupo controle foi composto por crianças e adolescentes neurotípicos, sem traços de autismo. A busca foi realizada em 63 instituições de ensino da rede pública, privada e filantrópica de Montes Claros, as mesmas nas quais também foram identificados os casos. Considerando que 14 crianças do grupo caso estavam fora da idade escolar, recrutaram-se 66 crianças neurotípicas com faixa etária equivalente por meio das Unidades da Estratégia Saúde da Família. Para assegurar a ausência de traços de TEA no grupo controle, aplicou-se o instrumento *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT).

A construção do questionário foi baseada em revisão de literatura realizada nas bases de dados LILACS, MEDLINE e PubMed, no período de 2000 a 2014. O instrumento resultante contou com 213 questões abordando fatores pré, peri e pós-natais relacionados ao TEA, e foi

submetido à revisão por equipe especializada na área. A coleta de dados dos casos ocorreu entre agosto de 2015 e janeiro de 2016; já a dos controles, entre fevereiro e setembro de 2016. O procedimento foi conduzido presencialmente por uma equipe treinada composta por estudantes da área da saúde, em horários e locais previamente acordados com as mães ou responsáveis legais das crianças/adolescentes.

As variáveis pré-natais analisadas incluíram: local de realização do pré-natal, ocorrência de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, presença de sangramentos, infecções, uso de sulfato ferroso e medicações em geral. Com o intuito de controlar potenciais fatores de confusão, foram consideradas as seguintes variáveis: características da criança (sexo, idade e peso muito baixo ao nascer), características maternas (idade ao parto e cor da pele autodeclarada) e histórico familiar (presença de TEA em parentes de primeiro grau).

Foi realizada a distribuição de frequência das variáveis, estratificadas pelos grupos caso e controle. Na análise bivariada, utilizou-se o teste do qui-quadrado, sendo selecionadas para análise múltipla aquelas variáveis com nível descritivo (valor de p) inferior a 0,20. Empregou-se o modelo de regressão logística na análise múltipla, estimando-se a força da associação entre o desfecho (caso/controle) e as variáveis pré-natais por meio da Razão de Chance (OR) com respectivos intervalos de confiança de 95%, ajustados pelas características da criança, da mãe e pelo histórico familiar. Participantes com dados ausentes foram excluídos das análises bivariada e múltipla (4,0% no grupo caso e 3,8% no grupo controle). A análise estatística foi realizada utilizando-se o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 23.0 (IBM, Chicago, Estados Unidos).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual de Montes Claros – UNIMONTES, sob parecer número 534.000/14, e todos os responsáveis legais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

RESULTADOS

Um total de 398 crianças e adolescentes com diagnóstico de TEA foi identificado nas clínicas investigadas. Após o contato telefônico com as 398 mães, 332 atenderam à ligação e 278 aceitaram participar do estudo. No entanto, após a entrevista, foram excluídas do grupo caso 25 crianças/adolescentes cujas mães não confirmaram o diagnóstico de TEA, além de duas crianças com síndrome de Down, uma com síndrome de Rett e duas com síndrome do X frágil. Dessa forma, o grupo caso

foi composto por 248 crianças diagnosticadas com TEA (Figura 1). No grupo controle, 1.006 mães de crianças e adolescentes neurotípicos consentiram em participar do estudo. Entretanto, foram identificados 120 participantes com sinais ou sintomas sugestivos de TEA, os quais foram excluídos da amostra. Assim, o grupo controle foi constituído por 886 participantes.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,521$) entre os grupos quanto à idade média, sendo esta de 6,4 anos ($\pm 3,6$) no grupo caso e de 6,6 anos ($\pm 3,4$) no grupo controle. A distribuição por faixa etária também se mostrou semelhante entre os grupos ($p=0,132$). Na amostra total (casos e controles), 44,0% dos participantes tinham entre dois e cinco anos, 41,4% entre seis e dez anos, e 14,6% mais de dez anos. A proporção de participantes do sexo masculino foi significativamente maior no grupo caso (81,0%) em comparação ao grupo controle (50,7%), com $p<0,001$ (Tabela 1).

A Tabela 2 apresenta a distribuição dos grupos caso e controle de acordo com os fatores pré-natais. Verificaram-se associações significativas, com valor de p inferior a 0,20, entre TEA e as seguintes variáveis: local de realização do pré-natal, ocorrência de sangramento, infecção, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, uso de medicamentos e uso de sulfato ferroso/suplementação de ferro. Essas variáveis foram selecionadas para análise múltipla.

Os resultados da análise múltipla encontram-se na Tabela 3, na qual são apresentados os valores brutos e ajustados da força das associações (OR), com respectivos intervalos de confiança de 95%. O teste de Hosmer e Lemeshow indicou que o modelo apresentou boa qualidade de ajuste [$\chi^2(8) = 6,20$; $p=0,668$; $R^2N=0,246$]. Após o ajuste, permaneceram associadas de forma positiva e estatisticamente significativa ao TEA as seguintes variáveis pré-natais: realização do pré-natal em serviço privado, ocorrência de pré-eclâmpsia/eclâmpsia, presença de sangramento e ausência de suplementação com sulfato ferroso/ferro. O modelo final foi ajustado pelas seguintes variáveis: sexo da criança, peso muito baixo ao nascer, idade materna ao parto, cor da pele autodeclarada da mãe e histórico familiar de TEA em parentes de primeiro grau.

DISCUSSÃO

A etiologia e fisiopatologia do autismo ainda se apresentam como um desafio para a ciência. Os fatores que permeiam o transtorno são objeto de questionamentos, especialmente devido ao impacto emocional e financeiro causado pelo TEA. Estudos apontam para as associações positivas entre eventos/circunstâncias do período pré-natal e o autismo^(9,10), assim como o presente estudo, que, na

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção da amostra do grupo de casos:

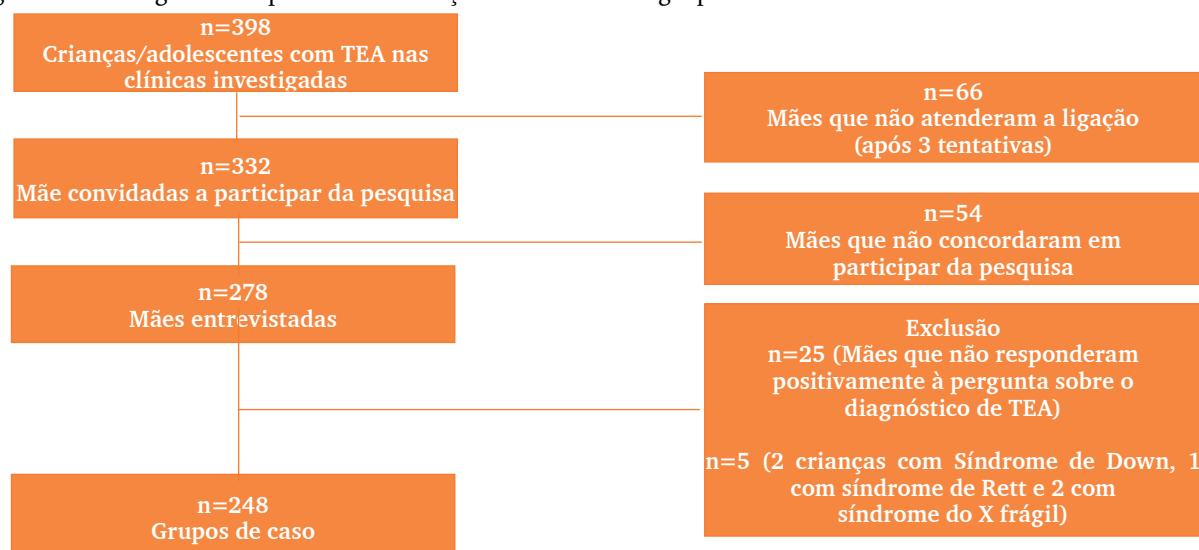


Tabela 1 - Distribuição dos participantes dos grupos caso e controle segundo as características das crianças/adolescentes, características maternas e histórico familiar de TEA. Montes Claros – MG, Brasil, 2015–2016.

Variável	Caso	Controle	Total	valor-p*
	n (%)	n (%)	n (%)	
Características das Crianças/adolescentes				
Sexo				<0,001
Masculino	201 (81,0)	449(50,7)	650 (57,3)	
Feminino	47 (19,0)	437(49,3)	484(42,7)	
Faixa etária				0,132
2 – 5 anos de idade	121 (48,8)	378 (42,7)	499 (44,0)	
6 – 10 anos de idade	89 (35,9)	380 (42,9)	469 (41,4)	
11 – 15 anos de idade	38 (15,3)	128 (14,4)	166 (14,6)	
Peso muito baixo ao nascer				0,001
Sim (< 1500g)	13 (5,2)	14 (1,6)	27 (2,4)	
Não (> 1500g)	235 (94,8)	872(98,4)	1107(97,6)	
Características Maternas				
Idade da mãe ao dar à luz				<0,001
≥ 35 anos de idade	53 (21,4)	149(16,8)	202 (17,8)	
25 – 34 anos de idade	149 (60,1)	443(50,0)	592 (52,3)	
< 25 anos de idade	46 (18,5)	294 (33,2)	340 (29,9)	
Cor de pele autodeclarada				0,001
Branca	66 (26,6)	149(16,8)	215 (18,9)	
Não Branca	182 (73,4)	737(83,2)	919 (81,1)	
Histórico Familiar de TEA				
Histórico de TEA em parentes de 1º grau				<0,001
Sim	59 (24,8)	63 (7,4)	122 (11,2)	
Não	179 (75,2)	788 (92,6)	967(88,8)	

* Teste do Qui-Quadrado. Número de dados ausentes nos grupos caso e controle, respectivamente: Sexo (10 e 35), Histórico Familiar de TEA (10 e 35).

Tabela 2 - Distribuição dos participantes dos grupos caso e controle segundo os fatores pré-natais. Montes Claros – MG, Brasil, 2015–2016.

Fatores Pré-natais	Caso n (%)	Controle n (%)	Total n (%)	valor-p*
Local de realização do pré-natal				0,015
Atendimento privado	149 (60,1)	366(41,7)	515 (45,7)	
Atendimento público de saúde	99(39,9)	511(58,3)	610 (54,3)	
Número de consultas				0,285
≥ 6 consultas	239(96,4)	839(94,7)	1078 (95,0)	
< 6 consultas	9(3,6)	47(5,3)	56 (5,0)	
Peso muito baixo ao nascer				0,003
Sim	33(13,4)	65(7,4)	98(8,8)	
Não	214(86,6)	811(92,6)	1025 (91,2)	
Presença de sangramento				0,001
Sim	60(24,3)	132(15,2)	192(17,1)	
Não	187(75,7%)	739(84,8)	926(82,9)	
Presença de infecção				0,039
Sim	67(28,5)	190(22,1)	257(23,4)	
Não	168(71,5)	671(77,9)	839(76,6)	
Uso de medicação				<0,001
Sim	52(21,2)	115(13,5)	167(15,2)	
Não	193(78,8)	740(86,5)	933(84,8)	
Uso de medicação				<0,001
Sim	310(35,3)	433(38,5)	433(38,5)	
Não	568(64,7)	691(61,5)	691(61,5)	

* Teste do Qui-Quadrado. Número de dados ausentes nos grupos caso e controle, respectivamente: Evento de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (1 e 10), Presença de sangramento (1 e 15), Presença de infecção (13 e 25), Uso de sulfato ferroso (3 e 31), Uso de medicação (0 e 8).

mesma direção, encontrou associação positiva em diversas variáveis relacionadas ao pré-natal.

Foi observada uma associação significativa entre o local de realização do pré-natal e o TEA, com maior probabilidade de casos recebendo acompanhamento pré-natal em unidades privadas. Contudo, embora não se possa ignorar essa constatação, infere-se que esteja relacionada a fatores socioeconômicos, uma vez que implica maior acesso ao diagnóstico e tratamento do TEA. Reconhece-se que um melhor status socioeconômico facilita o acesso a especialistas de diversas áreas, possibilitando, potencialmente, um diagnóstico precoce. Além disso, a maioria dos usuários do sistema de saúde privado pertence a famílias de maior status socioeconômico. Vale ressaltar que fatores locais, como a aceitação de um diagnóstico potencial, podem introduzir variações nos resultados do estudo, explicando assim as diferenças observadas⁽¹¹⁾.

Foi também evidenciada uma associação positiva entre o TEA e eventos de pré-eclâmpsia e/ou eclâmpsia.

Carter et al.⁽¹²⁾ explicam que a pré-eclâmpsia ou eclâmpsia é resultado de uma placentação superficial, com fornecimento inadequado de sangue ao colo do útero, além do estresse oxidativo do tecido placentário, causando hipóxia e interferindo no neurodesenvolvimento. A placenta, presente nos mamíferos vivíparos, é responsável pela troca de substâncias, entre as quais oxigênio, outros gases, nutrientes e secreções, responsáveis pelo fluxo entre a gestante e o feto. A insuficiência placentária resulta, inexoravelmente, em repercussões hemodinâmicas negativas tanto para a mãe quanto para o feto⁽¹³⁾.

Quanto à associação encontrada neste estudo entre o TEA e a presença de sangramento durante a gestação, esta se corrobora com o resultado de uma metanálise de 17 estudos, totalizando 37.634 crianças com autismo e 12.081.416 crianças não autistas. A metanálise em questão demonstrou a associação entre hemorragias anteparto e o aumento do risco de ocorrência do transtorno do espectro autista. Episódios de sangramento estão

Tabela 3 - Força das associações entre TEA e características das crianças/adolescentes, características maternas e variáveis pré-natais: razões de chances (*Odds Ratio*) brutas e ajustadas, com respectivos intervalos de confiança de 95%. Montes Claros – MG, Brasil, 2015–2016.

Variável	ORbruto (IC 95%)	ORajustado (IC 95%)	valor-p*
Características das Crianças/adolescentes			
Sexo			< 0,001
Masculino	4,16 (2,95 – 5,87)	3,84 (2,65 – 5,56)	
Feminino	1,00	1,00	
Peso muito baixo ao nascer			0,041
Sim (< 1500g)	3,45 (1,60-7,43)	2,49 (1,04 – 5,98)	
Não (≥1500g)	1,00	1,00	
Características Maternas			
Idade ao dar à luz (em Anos)	1,05 (1,02 – 1,7)	1,03 (1,00-1,06)	0,046
Cor de pele autodeclarada			0,046
Branca	1,79 (1,98 – 2,50)	1,49 (1,01- 2,19)	
Não Branca	1,00	1,00	
Histórico Familiar de TEA			
Histórico de TEA em parentes de 1º grau			< 0,001
Sim	4,13 (2,79 – 6,09)	3,81 (2,46 – 5,89)	
Não	1,00	1,00	
Fatores Pré-natais			
Local de realização do pré-natal			0,008
Atendimento privado	2,10 (1,58-2,80)	1,59 (1,13-2,23)	
Atendimento público de saúde	1,00	1,00	
Presença de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia			0,089
Presente	1,92 (1,23-3,00)	1,61 (0,93 – 2,77)	
Ausente	1,00	1,00	
Presença de sangramento			0,034
Presente	1,80 (1,27-2,54)	1,54 (1,03 – 2,30)	
Ausente	1,00	1,00	
Uso de sulfato ferroso			0,051
Não usado	1,73 (1,21-2,50)	1,52 (1,00 – 2,30)	
Usado	1,00	1,00	

estritamente relacionados à redução da perfusão e, consequentemente, à hipoxia, levando a lesões funcionais e estruturais no tecido cerebral⁽¹⁴⁾.

A ausência de suplementação de ferro também mostrou associação positiva com o TEA neste estudo. Brynge et al.⁽¹⁵⁾ concluíram que a ingestão de ferro materno durante a gestação pode reduzir o risco de TEA nas crianças. A deficiência de ferro materno é a causa mais comum de anemia, e esta, por sua vez, está associada a diversos desfechos adversos relacionados ao nascimento e comportamentais, incluindo o autismo⁽¹⁵⁾.

Este estudo possui limitações, entre elas o fato de o diagnóstico dos membros do grupo caso ter sido realizado por diferentes equipes, não sendo possível verificar os critérios utilizados para o diagnóstico ou a classificação dentro do espectro com maior ou menor grau de comprometimento. Contudo, de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5*), todos os indivíduos diagnosticados fazem parte do espectro. Cabe ressaltar que todos os casos incluídos neste estudo estavam sendo acompanhados por uma equipe de

profissionais qualificados especializados em TEA, o que garantiu que eles realmente apresentassem o transtorno.

Outra limitação do presente estudo é o viés de memória, uma vez que ele depende dos relatos das mães, especialmente nas variáveis relacionadas a transtornos mentais como estresse, depressão, tristeza e ansiedade. Assim, as associações identificadas devem ser analisadas com cautela. Considerando que, nesta amostra, cerca de 56% das crianças/adolescentes já estavam na faixa etária de 6 a 15 anos, assume-se que um tempo considerável tenha se passado desde a gestação até a coleta de dados. Mesmo assim, deve-se destacar a considerável força da amostra, composta por 1.134 participantes (248 casos e 886 controles). Salienta-se que a análise estatística foi ajustada por variáveis de forte associação com o TEA, assim como fatores relacionados aos pré-natais investigados. Essas variáveis também se revelaram associadas ao TEA no presente estudo, como: sexo masculino, peso muito baixo ao nascer, idade da mãe no momento do parto, cor de pele autodeclarada como branca e histórico familiar de TEA.

Neste estudo, observou-se uma alta probabilidade de o TEA ocorrer em crianças/adolescentes do sexo masculino. Worsham et al.⁽¹⁶⁾ acredita que a fisiopatologia do TEA nos meninos envolva a exposição uterina a hormônios, especialmente a testosterona, e seus níveis sensíveis, uma vez que eles possuem mais receptores. Li et al.⁽¹⁷⁾ explica que o sexo masculino geralmente sofre mais com desajustes neurológicos em comparação com o sexo feminino, sendo mais suscetível a complicações durante a gestação, entre as quais sangramentos, infecções e traumatismos cerebrais durante o parto, em comparação com as mulheres. A explicação biológica residiria no fato de que a testosterona fetal afeta áreas-chave do comportamento e da cognição na população geral (no desenvolvimento social, desenvolvimento da linguagem, empatia, sistematização e atenção aos detalhes), além de influenciar a estrutura cerebral⁽¹⁸⁾.

Outra variável, referente à característica da criança, que apresentou significância estatística foi o peso muito baixo ao nascer. O peso está relacionado ao crescimento e desenvolvimento fetal, o que pode levar a um maior risco para o autismo e outros transtornos neuropsiquiátricos. A associação entre peso muito baixo ao nascer e alto risco para autismo refere-se ao fato de que muitas vezes o encéfalo do recém-nascido com peso muito baixo ainda está muito vulnerável a fatores clínicos e ambientais. Além disso, o recém-nascido nessa condição, como regra geral, é submetido a períodos mais longos de internação hospitalar e intervenções terapêuticas que podem

levar à interrupção do neurodesenvolvimento adequado devido à exposição excessiva a agentes estressores⁽¹⁹⁾.

Quanto à associação entre idade materna avançada e TEA, entende-se devido à mutação genética dos gametas e óvulos da mulher ao longo dos anos; maior tendência a complicações obstétricas com o avanço da idade, entre as quais a hipóxia cerebral⁽²⁰⁾.

Em relação à cor da pele, acredita-se que a alta prevalência de TEA em mães autodeclaradas como brancas se deve à associação com aspectos socioeconômicos, implicando maior acesso ao diagnóstico, uma vez que a população branca representa uma parcela mais privilegiada economicamente na maioria dos países. Outros estudos apontam em direção similar, encontrando associação positiva entre TEA e cor de pele materna branca^(20,21). Foi constatado que ter cor de pele materna branca é um dos fatores que facilita o acesso aos serviços de saúde, desempenhando papel decisivo no diagnóstico do TEA e, consequentemente, no aumento do número de casos notificados⁽¹¹⁾.

Ainda ressaltando a importância da carga genética no TEA, observou-se neste estudo uma associação positiva entre o TEA e o histórico de familiares de primeiro grau com diagnóstico de TEA. Diversos mecanismos genéticos estão envolvidos não apenas na origem do autismo, mas também na capacidade de transmissão intergeracional do transtorno. Estudo anterior apontou que o excesso de compartilhamento genético com o pai é altamente significativo, com menor significância para a mãe⁽²¹⁾. Assim, várias explicações neurobiológicas sustentam o componente fisiopatológico geneticamente forte do autismo.

CONCLUSÕES

Em síntese, este estudo identificou associações significativas entre o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e variáveis relacionadas ao período pré-natal, tais como: realização do pré-natal em unidades de saúde privadas; ocorrência de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia; presença de sangramentos; e ausência de suplementação com sulfato ferroso/ferro. Tais variáveis representam aspectos relevantes a serem considerados ao se refletir sobre o conjunto etiológico do TEA. Os resultados obtidos podem fornecer subsídios para a orientação de práticas/cuidados no acompanhamento pré-natal, uma vez que muitos dos fatores analisados são potencialmente modificáveis, além de poderem servir como ferramenta diagnóstica em avaliações retrospectivas.

Apesar dos avanços nas práticas de cuidado pré-natal, o TEA ainda é raramente abordado de forma sistemática nesse período, tanto no Brasil quanto em outros

países. Em geral, há maior ênfase na triagem de síndromes genéticas e condições associadas à idade parental, enquanto questões relacionadas ao neurodesenvolvimento são frequentemente negligenciadas. Considerando que os primeiros sinais do TEA envolvem alterações no desenvolvimento infantil — especialmente no alcance de marcos esperados para a idade, os quais podem não ocorrer ou se manifestar de maneira atípica —, torna-se essencial que os profissionais de saúde incluam esse tema nas orientações às gestantes sempre que possível. Tal abordagem pode contribuir não apenas para o aumento da conscientização, como também para o reconhecimento precoce de sinais de alerta, possibilitando encaminhamentos oportunos para avaliação e intervenção.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais.

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 [Internet]. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947p. [citado em 2025 abr. 04]. Disponível em: [https://repository.poltekkkes-kalitim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20_%20DSM-5%20\(%20PDFDrive.com%20\).pdf](https://repository.poltekkkes-kalitim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20_%20DSM-5%20(%20PDFDrive.com%20).pdf).
2. Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, Amoakohene E, Bakian AV, Bilder DA, et al. Prevalence and characteristics of Autism Disorder among children aged 8 years – Autism and Developmental Disabilities monitoring Network, 11 Sites, United States. MMWR Surveill Summ [Internet]. 2023 [citado em 2025 abr. 04];72(2):1-14. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/ss/ss7202a1.htm>
3. Grosvenor LP, Croen LA, Lynch FL, Marafino BJ, Maye M, Penfold RB, et al. Autism diagnosis among US children and adults, 2011-2022. JAMA Netw Open [Internet]. 2024 [citado em 2025 abr. 04];7(10):e2442218. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2825472>
4. Love C, Sominsky L, O'Hely M, Berk M, Vuillermin P, Dawson SL. Prenatal environmental risk factors for autism spectrum disorder and their potential mechanisms. BMC Med [Internet]. 2024 [citado em 2025 abr. 04];22:393. Disponível em: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-024-03617-3>
5. Courchesne E, Gazestani VH, Lewis NE. Prenatal Origins of ASD: the when, what, and how of ASD development. Trends Neurosci [Internet]. 2020 May [citado em 2025 abr. 04];43(5):326-342. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166223620300515>
6. Maia FA, Oliveira LMM, Almeida MTC, Alves MR, Saeger VSA, Silva VBD, et al. Autism spectrum disorder and postnatal factors: a case-control study in Brazil. Rev Paul Pediatr [Internet]. 2019 [citado em 2025 abr. 04];37(4):398-405. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/;2019;37;4;00006>
7. Maia FA, Almeida MTC, Alves MR, Bandeira IVS, Silva VB, Nunes NF, et al. Transtorno do espectro do autismo e idade dos genitores: estudo de caso-controle no Brasil. Cad Saúde Pública [Internet]. 2018 [citado em 2025 abr. 04];34:e00109917. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/jnW54sST6BQWyyH8HVbcraj/abstract/?lang=pt>
8. Lwanga SK, Lemeshow S, WHO. Determinación del tamaño de las muestras en los estudios sanitarios : manual práctico. Geneve: Organización Mundial de la Salud; 1991. [citado em 2025 abr. 04]. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ens-23797>
9. Kazantzidou P, Antonopoulou K, Costarelli V, Papanikolaou G. Environmental factors associated with autism spectrum disorder in Southern Europe: a systematic review. Int J Dev Disabil [Internet]. 2023 May 23 [citado em 2025 abr. 04];71(1):30-40. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20473869.2023.2215012>
10. Yenkoyan K, Mkhitaryan M, Bjørklund G. Environmental risk factors in autism spectrum disorder: a narrative review. Curr Med Chem [Internet]. 2024 [citado em 2025 abr. 04];31(17):2345-60. Disponível em: <https://modernenco.orcscience.ru/0929-8673/article/view/644475>
11. Santos Bandeira IV, Dias Alves F, Mendes Cesar IA, Nunes Oliveira SL, Soares Oliveira AJ, da Silva VB, et al. Autism spectrum disorder association with socioeconomic and demographic factors: a case-control study. Port J Public Health [Internet]. 2024 [citado em 2025 abr. 04];42(1):15-22. Disponível em: <https://europepmc.org/article/pmc11498917>
12. Carter S, Lin JC, Chow T, Martinez MP, Qiu C, Feldman RK, et al. Preeclampsia onset, days to delivery, and autism spectrum disorders in offspring: clinical birth cohort study. JMIR Public Health Surveillance [Internet]. 2024 [citado em 2025 abr. 04];10:e47396. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11063875/>
13. Gumusoglu SB, Chilukuri ASS, Santillan DA, Santillan MK, Stevens HE. Neurodevelopmental outcomes of prenatal preeclampsia exposure. Trends Neurosci [Internet]. 2020 Apr [citado em 2025 abr. 04];43(4):253-68. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016622362030028X>
14. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: a meta-analysis. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2017 [citado em 2025 abr. 04];96(18):e6696. Disponível em: https://journals.lww.com/md-journal/FullText/2017/05050/Prenatal,_perinatal,_and_postnatal_factors.14.aspx
15. Brynge, M., Gardner, R., Sjöqvist, H. et al. Maternal levels of acute phase proteins in early pregnancy and risk of autism spectrum disorders in offspring. Transl Psychiatry [Internet]. 2022 [citado em 2025 abr. 04];12:148. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01907-z>.
16. Worsham W, Dalton S, Bilder DA. The Prenatal Hormone Milieu in Autism Spectrum Disorder. Front Psychiatry [Internet]. 2021 [citado em 2025 abr. 04];12:655438. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8280339/>
17. Li M, Usui N, Shimada S. Prenatal sex hormone exposure is associated with the development of autism spectrum disorder. Int J Mol Sci [Internet]. 2023 [citado em 2025 abr. 04];24(3):2203. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9916422/>
18. Linsell L, Malouf R, Johnson S, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. Prognostic factors for behavioral problems and psychiatric disorders in children born very preterm or very low birth weight: a systematic review. J Dev Behav Pediatr [Internet]. 2016 [citado em 2025 abr. 04];37(1):88-102. Disponível em: https://journals.lww.com/jrnldbp/abstract/2016/01000/prognostic_factors_for_behavioral_problems_and.12.aspx
19. Edlund S, Haglund N, Bornehag C, Gennings C, Kiviranta H, Kolevzon A, et al. Perinatal and maternal factors associated with Autism Spectrum Disorder. Medrxiv [Internet] 2024 [citado em 2025 abr. 04]. DOI: 12.22.24319503. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.12.22.24319503v1.full>
20. Hadjkacem I, Ayadi H, Turki M, Yaich S, Khemekhem K, Walha A, et al. Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder. J Pediatr (Rio J) [Internet]. 2016 [citado em 2025 abr. 04];92(6):595-601. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/sHsmdbXgczf7P4qvtQmTkwt>

21. Wroten M, Yoon S, Andrews P, Yamrom B, Ronemus M, Buja A, et al. Sharing parental genomes by siblings concordant or discordant for autism. *Cell Genomics*[Internet]. 2023[citado em 2025 abr. 04];3(6):100319. Disponível em: [https://www.cell.com/cell-genomics/pdf/S2666-979X\(23\)00087-3.pdf](https://www.cell.com/cell-genomics/pdf/S2666-979X(23)00087-3.pdf)
-