



DOI: 10.14295/idonline.v19i78.4253

Artigo

## Fatores Pré-Natais, Perinatais e Neonatais associados ao Nível de Suporte do Transtorno do Espectro Autista

Cynthia Santos Meireles<sup>1</sup>, Samuel Trezena Costa<sup>2</sup>, Júlia Maria Gonçalves de Almeida<sup>3</sup>, Gabrielle Versiani de Aguilar<sup>4</sup>, Marcela Cândido Velloso França<sup>5</sup>, Camila Gonçalves Santos<sup>6</sup>, Verônica Oliveira Dias<sup>6</sup>, Hercílio Martelli Júnior<sup>7</sup>, Daniella Reis Barbosa Martelli<sup>8</sup>

**Resumo:** O objetivo foi analisar fatores de risco pré-natais, perinatais e neonatais associados aos níveis de suporte no Transtorno do Espectro Autista (TEA). Métodos: Estudo transversal, quantitativo, descritivo e analítico, utilizando um questionário de 58 perguntas, dividido em quatro seções: identificação da criança, detalhes dos pais, fatores pré-natais e eventos perinatais. A análise foi realizada no IBM SPSS Statistics versão 27.0, com testes de normalidade (*Shapiro-Wilk* e *Kolmogorov-Smirnov*), qui-quadrado de Pearson para associações e cálculo de *Odds Ratio* (OR). Variáveis com  $p < 0,20$  foram incluídas em modelos de regressão logística binária ( $p < 0,05$ ). Intervalos de confiança (IC95%) foram calculados com *OpenEpi* versão 3.01. Resultados: Variáveis contínuas apresentaram distribuição não normal ( $p < 0,05$ ). A maioria dos indivíduos com TEA foi concebida naturalmente (OR=139, 91,4%; IC 95%: 85,92-94,93). TEA tipo 3 foi associado à idade paterna inferior a 36 anos e gravidez múltipla, mas nenhuma variável se manteve significativa na regressão final. Conclusões: O estudo destaca a importância do cuidado pré-natal e perinatal na compreensão dos fatores de risco para o TEA e aponta a necessidade de mais pesquisas sobre influências familiares e ambientais.

**Palavras-chave:** Cuidado Pré-Natal; Assistência Perinatal; Transtorno do Espectro Autista

<sup>1</sup> Psicóloga pela Faculdade de Saúde Ibituruna. Mestre em Cuidado Primário em Saúde pela Universidade Estadual de Montes Claros, Brasil. cyntmeireless@gmail.com;

<sup>2</sup> Mestrado Profissional em Cuidado Primário em Saúde pela Universidade Estadual de Montes Claros. Odontólogo da ESF da Prefeitura Municipal de Montes Claros, Brasil. samueltrezena@gmail.com;

<sup>3</sup> Especialização em Residência Multiprofissional em Saúde da Família pela Universidade Estadual de Montes Claros. Cirurgiã-dentista da saúde da família da Prefeitura Municipal de Montes Claros, Brasil. almeida.juliag@gmail.com;

<sup>4</sup> Graduação em Odontologia pela Universidade Estadual de Montes Claros. gabi.versianiaguilar@gmail.com;

<sup>5</sup> Graduada em odontologia pela Universidade Estadual de Montes Claros;

<sup>6</sup> Universidade estadual de Montes Claros, Brasil.

<sup>7</sup> Doutorado em Estomatopatologia pela Universidade Estadual de Campinas, Créditos do PPGCS da Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES), Brasil. hmjunior2000@yahoo.com

<sup>8</sup> Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Montes Claros. Professora Permanente Mestrado da Universidade Estadual de Montes Claros, Brasil. daniellareismartelli@yahoo.com.br.

## Prenatal, Perinatal, and Neonatal Factors Associated with the Level of Support in Autism Spectrum Disorder

**Abstract:** Objective to analyze prenatal, perinatal, and neonatal risk factors associated with support levels in Autism Spectrum Disorder (ASD). Methods: A cross-sectional, quantitative, descriptive, and analytical study using a 58-item questionnaire divided into four sections: child identification, parent details, prenatal factors, and perinatal events. Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 27.0, with normality tests (Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov), Pearson's chi-square for associations, and calculation of Odds Ratio (OR). Variables with  $p < 0.20$  were included in binary logistic regression models ( $p < 0.05$ ). Confidence intervals (95% CI) were calculated using OpenEpi version 3.01. Results: Continuous variables were described as having a non-normal distribution ( $p < 0.05$ ). Most individuals with ASD were conceived naturally (OR=139, 91.4%; 95% CI: 85.92-94.93). ASD type 3 was associated with paternal age under 36 years and multiple pregnancies, but no variable remained significant in the final regression model. Conclusions: The study highlights the importance of prenatal and perinatal care in understanding the risk factors for ASD and emphasizes the need for further research on family and environmental influences.

**Keywords:** Prenatal Care; Perinatal Care; Autism Spectrum Disorder

### Introdução

O Transtorno do Espectro Autista (TEA), anteriormente denominado como autismo, é considerado um transtorno do neurodesenvolvimento e geralmente seus sintomas duram por toda a vida (APA, 2022). As principais características do TEA incluem dificuldades na comunicação e em interações sociais, como por exemplo, déficits na reciprocidade e em comportamentos não verbais de comunicação, dificuldades com a linguagem e comportamentos repetitivos ou restritivos, sendo variável a intensidade com que aparecem (Samadi, Biçak, & Noori, 2021).

Na última década, houve um aumento significativo do número de casos diagnosticados com TEA. Nos Estados Unidos, segundo os dados do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), a prevalência é de que uma para cada 36 crianças com idade de oito anos, tenha TEA, correspondendo a 2,8% da população norte-americana (Maenner *et al.*, 2021). Poucos são os dados epidemiológicos sobre o TEA no Brasil, sendo que a prevalência estimada seja de dois milhões de indivíduos, considerando a prevalência global de 1% de acordo com Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V). Ademais, segundo o Censo realizado pelo Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira (INEP),

entre os anos de 2017 e 2018, houve um crescimento de 37% no número de alunos com TEA matriculados em escolas do Brasil (INEP, 2022).

As classificações dentro do espectro autista são organizadas em três níveis de suporte, cada um refletindo a intensidade de ajuda necessária para o indivíduo lidar com os desafios diários: o **Nível 1**, descrito como "requer apoio", caracteriza pessoas que apresentam dificuldades leves e necessitam de alguma assistência para enfrentar as demandas sociais e comportamentais; o **Nível 2**, classificado como "requer apoio substancial", inclui indivíduos com maiores dificuldades na comunicação social e comportamentos repetitivos, demandando um suporte mais intenso e consistente; e o **Nível 3**, denominado "requer apoio muito substancial", engloba aqueles que enfrentam desafios severos, com limitações significativas em múltiplas áreas do funcionamento (APA, 2022).

Apesar de algumas críticas apontam discrepâncias nos critérios para definir a gravidade dos sintomas e sua aplicação clínica, o conceito de níveis de suporte é útil para interpretar a gravidade em termos de deficiência funcional, presença de comorbidades e o impacto das mudanças ambientais na vida cotidiana (Samadi, Biçak, & Noori, 2022). Os pais podem enfrentar vulnerabilidade parental, que segundo o estudo tem sido associada a maiores dificuldades no manejo dos sintomas do TEA (Kuo *et al.*, 2019). Compreender a classificação pode auxiliar no planejamento personalizado quanto às intervenções parentais e de estilo de vida da criança, a fim de evitar o agravamento da sua condição (Kuo *et al.*, 2019).

Para melhor classificação e manejo dos sintomas do TEA é importante uma avaliação e diagnóstico precoce, além do fortalecimento da rede de apoio familiar, pois quanto antes o diagnóstico, melhor o prognóstico das crianças com TEA (Samadi, Biçak, & Noori, 2022). Deste modo, percebendo a complexidade acerca do cuidado, aumento significativo de casos de TEA e os impactos psicossociais gerados pela maior necessidade de suporte (Costa *et al.*, 2024), o presente estudo teve como objetivo realizar um levantamento e descrever as características de uma amostra de crianças e adolescentes com TEA, com ênfase nos eventos pré e perinatais que podem estar associados ao nível de severidade do transtorno.

## Método

O presente estudo é um inquérito epidemiológico de caráter transversal, quantitativo, descritivo e analítico. Foi conduzido no município de Montes Claros, principal cidade da

macrorregião norte do estado de Minas Gerais (MG). É a sexta maior população do estado, com pouco mais de 411.000 habitantes (IBGE, 2022). Durante o período de coleta dos dados, a cidade contava com 145 equipes da Estratégia Saúde da Família (ESF). A população de estudo são pais de crianças ou adolescentes com TEA assistidos por pelo menos um dos seguintes serviços:

- a) Em uma das equipes da ESF de Montes Claros.
- b) Associação de apoio ao autista e familiares: entidade civil, sem fins lucrativos, que promove ações e atendimentos de saúde de forma gratuita para crianças, adolescentes e jovens com TEA, bem como apoio social a familiares vulneráveis, do norte de MG e sul da Bahia.
- c) Clínica Multiprofissional particular: núcleo de desenvolvimento, pesquisa e inclusão, de cunho privado, que presta assistência em saúde nos campos da fonoaudiologia, psicologia, psicomotricidade e psicopedagogia.

Os dados foram coletados de junho de 2018 a dezembro de 2023. Devido às orientações de isolamento social proveniente da pandemia de Covid-19 a pesquisa teve que ser interrompida por pouco mais de um ano. Previamente a coleta, foi conduzido estudo piloto e cálculo amostral que estimou a necessidade de no mínimo 180 indivíduos com TEA ao estudo. Por conta da dificuldade de identificação de possíveis participantes, o recrutamento foi por meio de amostragem por conveniência. As variáveis foram coletadas através de questionário autoaplicável, respondido por um dos pais da criança/adolescente com TEA, seguindo os seguintes critérios:

- Critérios de inclusão: diagnóstico conclusivo de TEA e o responsável pela criança/adolescente deveria ter no mínimo 18 e no máximo 60 anos de idade. O indivíduo com TEA deveria estar em acompanhamento por pelo menos um dos serviços de saúde previamente elencados.
- Critérios de exclusão: participantes em processo, ou sem o diagnóstico final de TEA. Cuidadores que não soubessem responder a grande maioria das perguntas do instrumento.

Durante a coleta dos dados um pesquisador previamente treinado estava presente para auxílio no correto preenchimento do questionário. Devido às considerações éticas, o participante poderia negar de responder alguma questão caso não se sentisse confortável. O instrumento continha 58 itens e era dividido em quatro sessões com as seguintes variáveis:

- I. **Identificação da criança:** sexo, idade, renda familiar, estado conjugal dos pais, série escolar e o nível do TEA.
- II. **Identificação dos pais:** cor/raça, idade, trabalho com produtos tóxicos durante a gestação, parentesco entre os pais e casos de TEA na família.
- III. **Fatores pré-natais da criança/adolescente com TEA:** tipo de gravidez, tipo de concepção, paridade, ordem de nascimento dos filhos (em especial o com TEA), intervalo de tempo (em anos) de uma gestação para outra, presença de diabetes gestacional e pré-eclâmpsia/eclâmpsia, uso de medicamentos antes e durante a gestação, internações durante a gestação, presença de sangramento ou infecções durante a gravidez, hábitos tabagistas e etilistas e uso de drogas ilícitas.
- IV. **Eventos perinatais:** tipo de parto, peso da criança ao nascer (em gramas), idade gestacional que a criança nasceu, presença de icterícia, nascimento com malformações ou doenças genéticas.

O desfecho “nível do TEA” apresentava três opções de resposta, formuladas referente ao DSM-5. Conforme o referencial proposto, os níveis de TEA não são atribuídos à gravidade da condição, mas sim com intuito de avaliar a intensidade dos sintomas em cada área afetada, resultando em um perfil individual de habilidades e necessidades. Sendo as opções: a) nível 1: com presença de níveis brandos na comunicação, interação social e comportamentos restritos de interação e repetição; b) nível 2: acometimento mais significativo dos sintomas do nível 1, com presença de maior dificuldade de interpretação na comunicação e interação social, necessitando maior suporte na rotina; c) nível 3: caracterizada pela gravidade do acometimento do indivíduo em habilidades verbais e não verbais, podendo apresentar problemas cognitivos e de desenvolvimento associados.

Os dados foram tabulados inicialmente em planilhas do *Microsoft Excel* 2010 para depois serem transportadas para o *software IBM Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 27.0 para as análises estatísticas. Inicialmente a normalidade da amostra foi

testada pelos testes de *Shapiro-Wilk* e *Kolmogorov-Smirnov*, seguindo uma distribuição não normal ( $p<0,05$ ). Desse modo, as variáveis contínuas numéricas foram descritas pela mediana e o intervalo interquartil (IIQ), e as categóricas por meio de descritivas de frequência e percentil. Para avaliar margem de precisão dos dados e estimar reais valores dos resultados para a população alvo de estudo, os limites dos intervalos de confiança (IC95%) das variáveis nominais foram calculados pelo programa *OpenEpi* versão 3.01, seguindo a confiança de 95% e os valores referentes ao escore de *Wilson*.

Análises inferenciais foram realizadas com a variável “nível do TEA” como desfecho. Ela apresentava três opções de resposta que foram dicotomizadas pela junção dos níveis 1 e 2, para avaliar possíveis fatores de risco para o nascimento de crianças com TEA nível 3 (classificação mais grave dos casos). O teste qui-quadrado de *Pearson* foi utilizado para associações e cálculos de *Odds Ratio* (OR), com todas as outras variáveis, sendo descritas nos resultados apenas as variáveis que foram elegíveis para análises de regressão ( $p<0,20$ ).

Modelos de regressão logística binária foram criados a partir das associações iniciais e ajustes dos valores da OR, mantendo ao final apenas as variáveis com  $p$ -valor menor que 0,05. O presente estudo considerou nível de significância de 5% ( $p<0,05$ ) para todas as análises.

Estudo conduzido respeitando os preceitos da Resolução Nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério de Saúde que regulamenta as normas de pesquisas envolvendo seres humanos. Submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes) com parecer consubstanciado número 2.536.215 (CAAE #84015618.5.0000.5146).

## Resultados

Foram coletados dados de 221 crianças/adolescentes com diagnóstico de TEA com 33,1% mediana de seis anos de idade (IIQ:9-3,5) Apenas quatro crianças com TEA, nasceram com alguma malformação ou doença genética. Os dados de caracterização dos participantes estão descritos na Tabela 1. Em relação à presença de TEA na família, 73 casos positivos foram constatados (IC95%: 27,1-39,4), sendo o parentesco mais citado foi o de primos ( $n=36$  / 54,6%; IC95%: 42,6-65,9).

**Tabela 1** – Caracterização de crianças e adolescentes diagnosticados com transtorno do espectro autista (TEA), Montes Claros, Minas Gerais, Brasil, 2018-2023.

Variáveis*	N (%)	IC 95%**
<b>Sexo</b>		
Masculino	161 (72,9)	66,63-78,29
Feminino	60 (27,1)	21,71-33,37
<b>Renda familiar</b>		
Menos de 1 salário-mínimo	49 (22,9)	17,78-28,97
De 01 a 02 salários-mínimos	125 (58,4)	51,72-64,81
De 02 a 04 salários-mínimos	19 (8,9)	5,75-13,45
De 04 a 06 salários-mínimos	21 (9,8)	6,50-14,53
<b>Estado civil dos pais</b>		
Casados	112 (63,6)	56,31-70,38
Sem companheiro(a)	64 (36,4)	29,62-43,69
<b>Série escolar</b>		
Ensino infantil	48 (27,3)	21,23-34,28
Ensino fundamental	116 (65,9)	58,63-72,51
Ensino médio	12 (6,8)	3,94-11,54
<b>Nível do TEA***</b>		
Nível 1	97 (50,5)	43,51-57,51
Nível 2	71 (37,0)	30,47-44,00
Nível 3	24 (12,5)	8,54-17,93
<b>Casos de TEA*** na família</b>		
Sim	73 (33,1)	27,17-39,48
Não	148 (66,9)	60,52-72,83

*Legenda*

\*As variáveis em questão apresentaram alguns missings.

\*\*Intervalo de confiança de 95%.

\*\*\*Transtorno do Espectro Autista.

Fonte: Dados do estudo.

Variáveis relacionadas à caracterização dos pais estão descritas na Tabela 2. Nove participantes (4,1%; IC: 3,54-12,18), de 135 respondentes, eram filhos de pais que declararam ser parentes, todos primos de primeiro grau. Em relação aos participantes que relataram consumo de bebidas alcoólicas durante a gestação, a maioria citou a ingestão de cerveja (n=14 / 82,4%; IC 95%: 58,97-93,81), vodca, pinga e vinho (cada item com uma resposta, 5,8%; IC 95%: 1,04-26,98). Dois participantes relataram que raramente consumiam bebida alcoólica e

dois informaram a ingestão de pelo menos uma garrafa duas vezes na semana (11,8%; IC 95%: 3,28-34,33).

**Tabela 2** – Variáveis relacionadas à caracterização de pais e mães de crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista (TEA), Montes Claros, Minas Gerais, Brasil, 2018-2023.

<b>Variáveis*</b>	<b>Materna</b>		<b>Paterna</b>	
	<b>N (%)</b>	<b>IC 95%**</b>	<b>N (%)</b>	<b>IC 95%**</b>
<b>Faixa etária</b>				
Até 25 anos	12 (4,9)	2,82-8,36	07 (5,4)	2,63-10,70
De 26 a 41 anos	165 (67,3)	61,25-72,91	90 (69,2)	60,84-76,52
Acima de 42 anos	68 (27,8)	22,52-33,67	33 (25,4)	18,68-33,50
<b>Grau de formação<sup>a</sup></b>				
Ensino fundamental	23 (12,8)	8,66-18,44	-	-
Ensino médio	96 (53,3)	46,05-60,48	-	-
Ensino superior	37 (20,6)	15,30-27,04	-	-
Pós-graduação	24 (13,3)	9,12-19,07	-	-
<b>Cor/raça autoreferida<sup>a</sup></b>				
Branca / caucasiana	54 (22,0)	17,30-27,64	-	-
Preta / ascendência negra	35 (14,3)	10,45-19,22	-	-
Amarela / ascendência oriental	03 (1,2)	0,41-3,53	-	-
Parda, morena	153 (62,4)	56,24-68,28	-	-
<b>Trabalho com produtos tóxicos<sup>b</sup></b>				
Não	147 (95,5)	90,92-97,78	127 (83,0)	76,27-88,13
Sim	07 (4,5)	2,21-9,08	26 (27,0)	11,87-23,73
<b>Hábito tabagista<sup>b</sup></b>				
Não	146 (95,4)	90,86-97,77	129 (54,3)	77,72-89,23
Sim	07 (4,6)	2,23-9,14	24 (15,7)	10,77-22,28
<b>Hábito etilista<sup>a,b</sup></b>				
Não	136 (89,4)	83,59-93,42	-	-
Sim	16 (10,6)	6,58-16,41	-	-
<b>Uso de drogas ilícitas<sup>b</sup></b>				
Não	149 (97,4)	93,47-98,98	152 (99,4)	96,39-99,88

Sim	04 (2,6)	1,02-6,52	01 (0,6)	0,11-3,60
-----	----------	-----------	----------	-----------

*Legenda*

\*As variáveis em questão apresentaram alguns missings.

\*\*Intervalo de confiança de 95%.

<sup>a</sup>Variáveis aferidas somente ao entrevistado.

<sup>b</sup>Hábitos prévios a concepção e contínuos durante a gestação.

Fonte: Dados do estudo.

Em relação a características gestacionais e neonatais, a maioria de indivíduos com TEA eram provenientes de concepção natural, com presença de pelo menos dois irmãos vivos (n=52 / 38,8%; IC 95%: 30,98-47,46), sendo a mediana de intervalo de tempo de uma gestação para outra de oito anos (IIQ: 15-4). Em relação à ordem de nascimento, 41,8% era o primeiro filho (n=56; IC 95%: 33,78-50,26), 35,1% o segundo (n=47; IC 95%: 27,51-43,47), 14,9% o terceiro (n=20; IC 95%: 9,87-21,93), 6,0% era o quarto filho (n=8; IC 95%: 3,05-11,34) e três respondentes eram o quinto filho (2,2%; IC 95%: 0,76-6,37). Dos participantes que relataram infecções durante a gestação, as mais citadas foram a urinária (n=31 / 72,0%; IC95%: 57,31-83,25), seguida pela sinusite (n=03 / 6,9%; IC95%: 2,40-18,61), garganta e uterina (com dois respondentes cada, 4,6%; IC 95%: 1,28-15,45) e pneumonia, zika, urticárias dermatológicas e ontológicas (um respondente cada, 2,3%; IC 95%: 0,41-12,06) (Tabela 3).

**Tabela 3** – Características clínicas neonatais referentes à gestação de indivíduos com transtorno do espectro autista (TEA), Montes Claros, Minas Gerais, Brasil, 2018-2023.

Variáveis*	N (%)	IC 95%**
<b>Tipo de gravidez</b>		
Única	142 (92,8)	87-59-95,94
Múltipla	11 (7,2)	4,06-12,41
<b>Modo de concepção</b>		
Natural / tradicional	139 (91,4)	85,92-94,93
<b>Estimuladores de ovulação</b>		
08 (5,3)	2,69-10,04	
Inseminação intrauterina	03 (2,0)	0,67-5,64
Fertilização in vitro	02 (1,3)	0,36-4,67
<b>Paridade<sup>a</sup></b>		
Um filho	47 (30,9)	24,12-38,66
Dois filhos	58 (38,2)	30,82-46,08
Três filhos	31 (20,4)	14,76-27,49
Quatro filhos	13 (8,6)	5,06-14,08

Cinco ou mais filhos	03 (2,1)	0,67-5,64
<b>Problemas médicos durante a gestação<sup>b,c</sup></b>		
Diabetes gestacional	24 (9,8)	13,72-26,22
Pré-eclâmpsia / eclâmpsia	16 (10,5)	6,54-16,31
Internações	20 (13,2)	8,74-19,57
Sangramentos	31 (20,4)	14,76-27,49
Infecções	48 (31,6)	24,72-39,34
<b>Motivos de internações durante a gestação<sup>b,c</sup></b>		
Sangramento	14 (46,7)	30,23-63,86
Infecções	09 (30,0)	16,67-47,87
Crise hipertensiva	04 (13,3)	5,31-29,68
Cirurgia de cerclagem	02 (6,7)	1,84-21,32
Diabetes gestacional	01 (3,3)	0,59-16,67
<b>Tipo de parto</b>		
Normal	80 (52,6)	44,73-60,41
Cesárea	72 (47,4)	39,59-55,27
Cesárea		
Planejada	30 (37,5)	27,69-48,45
Forçada / induzida	39 (48,7)	38,11-59,51
Urgência	11 (13,8)	7,85-22,97
<b>Nascimento</b>		
Pré-termo (antes de 37 semanas)	21 (14,5)	9,60-20,99
A termo (de 37 a 42 semanas)	107 (73,2)	65,58-79,80
Pós-termo (Após 42 semanas)	18 (12,3)	7,94-18,65
<b>Peso ao nascer</b>		
Baixo peso	14 (9,9)	6,00-15,98
Peso normal	116 (82,3)	75,14-87,69
Acima do peso	11 (7,8)	4,41-13,43
<b>Icterícia ao nascer</b>		
Não	93 (60,8)	52,88-68,17
Sim	60 (39,2)	31,83-47,12

*Legenda*

\*As variáveis em questão apresentaram alguns missings.

\*\*Intervalo de confiança de 95%.

<sup>a</sup>Número de nascidos vivos.

<sup>b</sup>Percentil relacionado a variáveis com respostas dicotômicas (sim/não).

<sup>c</sup>Variável de múltipla escolha.

Fonte: Dados do Estudo.

O uso contínuo de medicações foi relatado por 49 participantes prévia a concepção (37,7%; IC 95%: 29,83-46,26) e 73 informaram o uso durante o período gestacional (56,1%;

IC 95%: 47,57-64,38). As descrições das classes de medicamentos utilizados antes e durante a gestação estão na Tabela 4.

**Tabela 4** – Classe de medicamentos utilizados de forma contínua prévia a concepção e durante a gestação de crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista (TEA), Montes Claros, Minas Gerais, Brasil, 2018-2023.

<b>Classe de medicamentos*</b>	<b>Prévia a concepção</b>		<b>Durante a gestação</b>	
	<b>N (%)</b>	<b>IC 95%**</b>	<b>N (%)</b>	<b>IC 95%**</b>
Antibiótico	03 (6,7)	2,29-17,86	11 (14,4)	8,27-24,09
Anticonvulsivantes	-	-	02 (2,6)	0,72-9,09
Antidepressivo	05 (11,1)	4,84-23,50	06 (7,9)	3,66-16,17-
Antieméticos	-	-	05 (6,6)	2,84-14,49
Anti-hipertensivos	01 (2,2)	0,39-11,57	03 (3,9)	1,35-10,97
Anti-hipoglicemiantes	03 (6,7)	2,29-17,86	-	-
Antiinflamatório	01 (2,2)	0,39-11,57	02 (2,6)	0,72-9,09
Anti-psicóticos	02 (4,4)	1,22-14,83	-	-
Antitérmico / analgésico	01 (2,2)	0,39-11,57	18 (7,3)	15,54-34,36
Contraceptivos	21 (46,7)	32,94-60,92	-	-
Corticóides	01 (2,2)	0,39-11,57	02 (2,6)	0,72-9,09
Hormônios	04 (8,9)	3,51-20,73	18 (23,7)	15,54-34,36
Suplementações vitamínicas	03 (6,7)	2,29-17,86	09 (11,8)	6,35-21,0

*Legenda*

\*Variável de múltipla resposta.

\*\*Intervalo de confiança de 95%.

Fonte: Dados do estudo.

Em relação ao tipo 3 do TEA, houve associações com idade paterna inferior a 31 anos, gravidez múltipla e hábitos tabagistas. Entretanto, nenhuma variável permaneceu no modelo final da regressão. Mesmo sem associação significativa com o uso de medicações durante a gestação, hábitos etilistas e tabagistas maternos, baixo peso ao nascer e nascimento prematuro apresentaram maiores OR em relação ao tipo 3 do TEA, as associações estão na Tabela 5.

**Tabela 5** – Associações entre o nível do transtorno do espectro autista (TEA) com as características socioeconômicas, demográficas e clínicas gestacionais e neonatais de crianças e adolescentes com TEA, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil, 2018-2023.

Variável	Nível 1 e 2		Nível 3		p-valor*	OR (IC 95%) <sup>b</sup>	p-valor*
	N (%)	N (%)	OR (IC 95%) <sup>a</sup>	p-valor*			
<b>Idade do pai</b>							
Até 31 anos	24 (23,5)	08 (7,8)	7,44 (1,82-30,3)	<b>0,004*</b>			
Mais de 31 anos	67 (65,7)	03 (2,9)		1			
<b>Tipo de gravidez</b>							
Única	92 (86,8)	09 (8,5)		1			
Múltipla	02 (1,9)	03 (2,8)	15,3 (2,25-104,1)	0,010*			
<b>Uso de medicamentos durante a gestação</b>							
Não	42 (40,0)	03 (2,9)		1			
Sim	51 (48,6)	09 (8,6)	2,47 (0,62-9,71)	0,195			
<b>Hábitos tabagistas maternos</b>							
Não	90 (84,9)	09 (8,5)		1			
Sim	04 (3,8)	03 (2,8)	7,50 (1,44-38,9)	<b>0,030*</b>	11,2 (1,95-64,7)	<b>0,007*</b>	
<b>Hábitos etilistas maternos</b>							
Não	89 (24,8)	09 (8,6)		1			
Sim	05 (4,8)	02 (1,9)	3,95 (0,66-23,3)	0,157			
<b>Baixo peso ao nascer</b>							
Não	79 (84,0)	09 (9,6)		1			
Sim	04 (4,3)	02 (2,1)	4,38 (0,70-27,4)	0,144			
<b>Nascimento pré-termo</b>							
Não	79 (78,2)	08 (7,9)		1			
Sim	11 (10,9)	03 (3,0)	2,69 (0,61-11,7)	0,178			

*Legenda*

\*Associação significativamente estatística ( $p<0,05$ ).

<sup>a</sup>OR bruta – associações com teste qui-quadrado de Pearson.

<sup>b</sup>OR ajustada conforme o tipo do TEA – associações resultantes do modelo de regressão logística binária.

Fonte: Dados do estudo.

## Discussão

O presente levantamento descreveu características de uma amostra de crianças e adolescentes com TEA, relacionados aos eventos pré e perinatais que podem estar associadas ao nível de severidade da doença. A etiologia do TEA ainda é incerta, mas subtende-se que haja interação entre os fatores genéticos e ambientais para sua manifestação (Yong *et al.*, 2021).

Esse estudo identificou que a idade paterna inferior a 31 anos aumentou o risco em até quatro vezes a chance de nascimento de uma criança com TEA nível 3. A literatura apresenta um estudo que corrobora com esse achado (Maia *et al.*, 2018), no momento do parto, as chances de crianças e adolescentes do grupo caso sejam filhos de pais com idades de 25 a 34 anos foram de 1,65 vez. Outros estudos evidenciam que a idade paterna elevada está associada ao TEA.

Isso pode ser explicado devido ao risco de ocorrência de mutações genéticas em genitores com idade avançada, exposição cumulativa a toxinas ambientais e os efeitos interativos desses fatores, especialmente quando a idade paterna é igual ou superior a 40 anos (Pan *et al.*, 2022). Análises prévias revelam que a idade paterna avançada, apresentou associação estatística com o risco de TEA (OR = 1,12, 95% IC: 1,02-1,23, P <0,05), sendo que, em grupos maiores de 40 anos, o risco aumentou de sete a oito vezes mais (OR = 7,08, 95%IC: 1,77-28,32, P <0,05; OR = 8,50, 95%IC: 1,71-42,25, P <0,05) (Vervoort, Delger, & Soubry, 2022). Estudos indicam que a partir dos 35 anos, idade de corte aplicada em nossa análise, aumenta em 1,32 (IC 95%: 1,20-1,30) vezes a OR de nascimento de uma criança com TEA, identificando ainda que a cada dez anos de idade do pai, essa chance aumenta para 21% (Pan *et al.*, 2022; Vervoort, Delger, & Soubry, 2022).

Em um estudo que analisou a faixa etária de ambos os genitores, observou que a idade materna, quanto a paterna, estavam associadas a um aumento significativo no risco de TEA. Na análise multivariada, o risco aumentou consideravelmente à medida que as categorias de idade avançavam, (OR = 3,39, IC 95%: 1,47-7,79; OR = 6,12, IC 95%: 2,63-14,24; OR = 7,86, IC 95%: 3,22-19,19; OR = 13,13, IC 95%: 4,63-37,26) para as categorias de 30-34, 35-39 e 40-44 anos e (OR = 2,20, IC95%: 1,24-3,91; OR = 2,36, IC95%: 1,27-4,36; OR = 3,12, IC95%: 1,58-6,16) para as categorias de idade de 25 e 44 anos (Al-Mamari *et al.*, 2021). A idade paterna também demonstrou uma associação estatisticamente significativa com o TEA, apresentando (OR:1,06,95% IC: 1,00-1,12, p < 0,05) para as categorias de idade de 24-34, 35-39 e 40-44 anos, respectivamente. Entretanto, houve uma diminuição do efeito com idade paterna  $\geq$ 45 anos (OR = 2,44; IC95%: 1,14-5,00). Crianças cujos pais eram mais velhos durante a concepção tinham associação com a gravidade dos sintomas, emergindo como um preditor significativo tanto na etiologia quanto na gravidade do autismo (Rieske & Matson, 2020).

Nesse estudo, 68,6% dos pais tinham mais de 31 anos e 31,3% tinham até 31 anos, corroborando com as evidências previamente elencadas. Contudo, mostrou resultados divergentes referentes ao nível de suporte do TEA, que foi associado a idades mais jovens. Um

estudo de caso identificou a presença de alterações cromossômicas em crianças com alto grau de TEA, além da presença de outras comorbidades congênitas. Filhos de pais jovens sem nenhuma alteração ou predisposição genética e/ou sindrômica, o que pode inferir o envolvimento dos fatores internos na etiogênese da severidade do TEA (Ganguly, Kadam, & Kadam, 2011).

As evidências epidemiológicas sugerem que os fatores perinatais podem desempenhar papéis importantes associados ao autismo (Amiri *et al.*, 2020). A gravidez múltipla foi um dos achados deste estudo. A gravidez gemelar pode ser considerada um potencial fator predisponente para o TEA. Portanto, o nascimento de gêmeos com autismo entre irmãos pode indicar que a etiologia em uma proporção significativa de casos de autismo está associada a fatores intrauterinos ou perinatais. Gêmeos monozigóticos mostraram maior incidência para TEA em comparação com gêmeos dizigóticos, indicando alta herdabilidade e um papel significativo dos fatores genéticos na manifestação do transtorno (Hadjkacem *et al.*, 2016).

Pesquisas com o objetivo de elucidar os principais fatores de risco para o TEA, investigam as associações relativas à exposição ao tabaco e sua substância ativa, a nicotina, no período gestacional e o desfecho relacionado ao transtorno. Neste sentido, a maior parte dos estudos científicos relatam pouca associação ou insuficiência nesta relação entre tabagismo e TEA, sustentando a influência majoritária de fatores genéticos à ocorrência do autismo (Hadjkacem *et al.*, 2016; Yong *et al.*, 2021; Arun *et al.*, 2023; Abdellaoui *et al.*, 2021; Escher, 2021). Conforme observado, o tabagismo pré-natal intenso  $\geq 20$  cigarros/dia em qualquer trimestre, esteve associado a uma razão de chances de 1,55 (IC95%: 1,21; 1,98). Na análise comparativa entre irmãos, a razão de chances para o tabagismo intenso também foi elevada, embora o intervalo de confiança fosse amplo (Von Ehrenstein *et al.*, 2021).

Contudo, fatores de risco específicos como o tabagismo, são associados a transtornos do neurodesenvolvimento. A exposição do indivíduo em estágio intrauterino de desenvolvimento e maturação do sistema nervoso a elevados níveis de toxinas, pode ser um fator precursor de distúrbios na regulação do ciclo celular, podendo ocasionar desordens neurais (Abdellaoui *et al.*, 202; APA, 2022).

Um estudo realizado com o objetivo de analisar as causas e fatores de risco de distúrbios do neurodesenvolvimento, confirma a inexistência de relações significativas entre a exposição ao tabagismo e TEA, apresentando relações apenas a outros distúrbios, como a depressão

crônica. A associação do tabagismo durante o período gravídico apresentou associação fraca, revelando a necessidade de estudos maiores envolvendo este objetivo (Ohmi *et al.*, 2021).

Os resultados também mostraram que a maioria dos pais que participaram da pesquisa não relataram consumo de álcool antes e/ou durante a gestação. Sabe-se que o consumo de álcool no período pré-natal está relacionado a problemas de saúde mental das crianças, uma vez que a bebida alcoólica possui a capacidade de passar pela placenta e se armazenar no líquido amniótico que envolve o feto, impactando diretamente no desenvolvimento do sistema nervoso da criança (Popova *et al.*, 2021). A ingestão de álcool no estudo esteve associada a um aumento de 3,95 vezes no risco com o nível de suporte 3. Utilizando o método de caso-controle, foi demonstrado que a frequência do consumo de álcool durante a gravidez estava correlacionada com a incidência de TEA em crianças. Relataram consumo de álcool 18,1% das mães de crianças com TEA e 18,2% das mães de crianças com Transtornos do Desenvolvimento (DD), respectivamente (OR ajustado para TEA vs. POP 0,8, intervalo de confiança de 95% 0,6-1,1) (Denny *et al.*, 2019).

Em relação às infecções maternas no período gestacional, observou-se que a mais citada foi a infecção urinária. Durante a gravidez, infecções virais e bacterianas, como as infecções do trato urinário (ITU), podem ser consideradas como uma possível causa para o surgimento de distúrbios no desenvolvimento neurológico (Dos Santos *et al.*, 2022). Um estudo caso-controle realizado em 2014, observou que a ocorrência de infecção materna foi maior entre os casos quando comparados aos controles (12% vs 3,9%). Esta associação aparentemente está relacionada ao processo inflamatório materno; portanto, a ativação imunológica materna pode desempenhar um papel no desenvolvimento neurológico (Hadjkacem *et al.*, 2016). Os resultados demonstraram que o medicamento mais utilizado durante o período gestacional foi contraceptivo hormonal. As alterações nos níveis hormonais devido ao uso desses medicamentos podem afetar processos mais elaborados como a formação de sinapses, a migração neuronal e a maturação das células específicas, além, de alterar o ambiente intrauterino, interferindo no fluxo sanguíneo, a nutrição e os níveis de oxigênio disponíveis para o feto (Li, Usui e Shimada, 2023). O estudo de Bjørk *et al.*, (2022), avaliou mães com epilepsia, que faziam uso de anticonvulsivante para prevenir convulsões durante a gravidez, as taxas de TEA foram mais elevadas após a exposição ao topiramato (4,3%) e valproato (2,7%), assim, as doses mais altas de medicamentos antiepilepticos estavam associadas a riscos associados ao TEA. Outro estudo mostrou ligação entre o uso materno na gestação de

antitérmicos/analgésicos (OR = 2,26; IC 95%, 1,29-3,95;  $p < 0,040$ ) com o TEA (Havdahl *et al.*, 2022).

Um estudo de coorte publicado em 2022, avaliou a associação entre o uso de medicação e a responsabilidade genética para transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), TEA OR, 1,13 [IC 95%, 1,06-1,19].<sup>29</sup> Um estudo coorte, de 2021, avaliou a associação entre a exposição pré-natal a antipsicóticos e o risco de nascimento e problemas de desenvolvimento neurológico. Os resultados apontaram que os transtornos psiquiátricos maternos estão correlacionados a um aumento do risco de TEA e TDAH, em contraste com a influência da exposição gestacional a medicamentos antipsicóticos (Wang *et al.*, 2021).

A presente pesquisa também não demonstrou associação significativamente estatística entre o uso de qualquer medicamento e o desenvolvimento dos níveis 1, 2 ou 3 do TEA, embora tenha apresentado maior OR em relação ao tipo 3. Além disso, em relação ao nível de suporte 3 do TEA, houve associações com idade paterna inferior a 31 anos, gravidez múltipla e hábitos tabagistas maternos. Essa hipótese do tabaco foi avaliada em um estudo caso-controle, em 2023, e não revelou associação significativa entre o hábito antes e durante a gestação com o TEA. Outras pesquisas já realizadas são inconclusivas a respeito desse fator, embora algumas demonstrarem que tanto o tabagismo materno quanto o paterno durante a gravidez foram associados com maior chance de TEA (Costa *et al.*, 2024).

A pesquisa não teve a finalidade de aferir a causalidade e sim avaliar os fatores pré-natais, perinatais e neonatais associados ao nível de suporte do transtorno do espectro autista, como limitação do estudo foi a ausência do cálculo amostral devido não ter atualizado a prevalência de crianças e adolescente diagnosticado com o TEA no município de Montes Claros.

## Conclusão

Esse estudo realizado entre 2018 e 2023 permitiu analisar fatores de risco pré-natais, perinatais e neonatais associados aos níveis de suporte no TEA. Ademais, através dessa pesquisa foram avaliados 221 pais ou responsáveis sendo, o nível de suporte 3 tendo prevalência de associações com idade paterna inferior a 31 anos, gravidez múltipla e hábitos tabagistas maternos. Todavia, o uso de medicação durante a gestação, hábitos etilistas e tabagistas maternos, baixo peso ao nascer e nascimento prematuro apresentaram maiores associações em

relação ao tipo 3. Desse modo, torna-se importante o cuidado pré-natal e perinatal para prevenção dos fatores de risco para o TEA, enfatizando a necessidade de mais pesquisas sobre influências familiares e ambientais.

## Referências

American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: Text revision* (5th ed.). American Psychiatric Publishing.

Samadi, S. A., Biçak, C. A., & Noori, H. (2020). Diagnostic criteria for autism spectrum disorder: Changes and impacts on diagnostic scales – Utility of the 2nd and 3rd editions of the Gilliam Autism Rating Scale (GARS). *Brain Sciences*, 12(5), 537. <https://doi.org/10.3390/brainsci12050537>

Maenner, M. J., Shaw, K. A., Bakian, A. V., & et al. (2021). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years — Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2018. *MMWR Surveillance Summaries*, 70(No. SS-11), 1–16. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7011a1>

Brasil, Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira (INEP). (2022). *Resumo técnico do Censo Escolar 2017-2018*. INEP. <https://www.gov.br/inep/pt-br/areas-de-atuacao/pesquisas-estatisticas-e-indicadores/censo-escolar/resultados>

Samadi, S. A., Biçak, C. A., & Noori, H. (2022). Critérios de diagnóstico do transtorno do espectro autista: Mudanças e impactos nas escalas diagnósticas – utilidade da 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> versões da Gilliam Autism Rating Scale (GARS). *Brain Sciences*, 12(5), 537. <https://doi.org/10.3390/brainsci12050537>

Kuo, M. H., Orsmond, G. I., Coster, W. J., & Cohn, E. S. (2019). Media use among adolescents with autism spectrum disorder. *Autism*, 23(5), 1182-1192. <https://doi.org/10.1177/1362361318800209>

Costa, A. A., Almeida, M. T. C., Maia, F. A., Rezende, L. F., Saeger, V. S. A., Oliveira, S. L. N., et al. (2024). Transtorno do espectro do autismo e o uso materno e paterno de medicamentos, tabaco, álcool e drogas ilícitas. *Ciência & Saúde Coletiva*, 29(2), 1-12. <https://doi.org/10.1590/1413-81232024292.01942023>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/rxTyjTD7ZYL4bDcgBdXgMmp/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 11 maio 2024.

Yong, Z., Dou, Y., Gao, Y., Xu, X., Xiao, Y., Zhu, H., Li, S., & Yuan, B. (2021). Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with cases of autism spectrum disorder in Xuzhou, China. *Translational Pediatrics*, 10, 635-646. <https://doi.org/10.21037/tp-21-54>

Maia, F. A., Almeida, M. T. C., Alves, M. R., Bandeira, L. V. S., Silva, V. B. da, Nunes, N. F., Cardoso, L. C. G., & Silveira, M. F. (2018). Transtorno do espectro do autismo e idade dos

genitores: Estudo de caso-controle no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 34(8), e00109917. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00109917>

Pan, Y., Zhang, Y., Liu, L., Wang, Y., & Hu, M. (2022). The impact of prenatal maternal stress on children's emotional problems: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 298(Pt A), 135-146. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.045>

Vervoort, L., Delger, T., & Soubry, A. (2022). Epigenetic mechanisms in maternal depression and child development. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 898765. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.898765>

Al-Mamari, W., Al-Sinani, M., Waly, M. I., Al-Farsi, Y., & Al-Sharbati, M. (2021). The effects of maternal obesity on fetal development and health outcomes. *Nutrients*, 13(8), 2759. <https://doi.org/10.3390/nu13082759>

Rieske, R. D., & Matson, J. L. (2020). A systematic review of the comorbidity of depression and anxiety in individuals with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50(9), 3258-3270. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04452-1>

Ganguly, B. B., Kadam, V., & Kadam, N. N. (2011). Clinical expression of an inherited unbalanced translocation in chromosome 6. *Case Reports in Genetics*, 2011, 396450. <https://doi.org/10.1155/2011/396450>

Amiri, M., Lamballais, S., Geenjaar, E., Blanken, L., Marroun, H., Tiemeier, H., & White, T. (2020). Estudo de associação ambiental (EnWAS) de fatores pré-natais e perinatais associados a traços autistas: Um estudo baseado na população. *Autism Research*, 13, 1582-1600. <https://doi.org/10.1002/aur.2372>

Hadjkacem, I., Ayadi, H., Turki, M., Yaich, S., Khemekhem, K., Walha, A., Cherif, L., Moalla, Y., & Ghribi, F. (2016). Fatores pré-natais, perinatais e pós-natais associados ao transtorno do espectro autista. *Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)*, 92(6), 595-601. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2016.01.012>

Botelho, R. M., Silva, A. L. M., & Borbely, A. U. (2024). The autism spectrum disorder and its possible origins in pregnancy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 21(3), 244. <https://doi.org/10.3390/ijerph21030244>

Arun, P., Azad, C., Kaur, C., Kaur, G., & Sharma, P. (2023). A community-based study of antenatal and neonatal risk factors in autism spectrum disorder. *Primary Care Companion for CNS Disorders*, 25(2). <https://www.psychiatrist.com/pcc/community-based-study-antenatal-neonatal-risk-factors-autism-spectrum-disorder/>

Abdellaoui, A., Smit, D. J. A., Brink, W. V. D., Denys, D., & Verwij, K. J. H. (2021). Genomic relationships across psychiatric disorders including substance use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 220, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108535>

Escher, J. (2021). How family histories can inform research about germ cell exposures: The example of autism. *Biology of Reproduction*, 105(3), 767-773. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioab092>

Von Ehrenstein, O. S., Cui, X., Yan, Q., Aralis, H., & Ritz, B. (2021). Maternal prenatal smoking and autism spectrum disorder in offspring: A California statewide cohort and sibling study. *American Journal of Epidemiology*, 190(5), 728-737. <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa182>

Ohmi, H., Muranaka, H., Hirano, H., Miyazaki, Y., Akanuma, M., Ogino, D., & Meadows, M. (2021). An exploratory analysis of the relationship between paternal age at pregnancy and difficulties symptomatic of specific learning disorders among Japanese undergraduate students. *Journal of Rural Medicine*, 16(1), 35-41. <https://doi.org/10.2185/jrm.2020-017>

Popova, S., Dozet, D., Shield, K., Rehm, J., & Burd, L. (2021). Alcohol's impact on the fetus. *Nutrients*, 13(10), 3452. <https://doi.org/10.3390/nu13103452>

Denny, C., Acero, C., Naimi, T., & Kim, S. (2019). Consumo de bebidas alcoólicas e bebedeira entre mulheres grávidas de 18 a 44 anos — Estados Unidos, 2015–2017. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68, 365-368. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6816a1>

Dos Santos, H. T., de Souza, L. P., & Passos, A. D. C. F. (2022). Fatores de risco gestacional em mães de crianças diagnosticadas com autismo. *Rescue Social Development*, 11(15).

Hadjkacem, I., Ayadi, H., Turki, M., Yaich, S., Khemekhem, K., Walha, A., Cherif, L., Moalla, Y., & Ghribi, F. (2016). Fatores pré-natais, perinatais e pós-natais associados ao transtorno do espectro autista. *Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)*, 92(6), 595-601. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2016.01.012>

Li, M., Usui, N., & Shimada, S. (2023). Prenatal sex hormone exposure is associated with the development of autism spectrum disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2203. <https://doi.org/10.3390/ijms24032203>

Bjørk, M. H., Zoega, H., Leinonen, M. K., Cohen, J. M., Dreier, J. W., & Furu, K. (2022). Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability. *JAMA Neurology*, 79(7), 672-681. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.1269>

Havdahl, A., Woottton, R. E., Leppert, B., Riglin, L., Ask, H., Tesli, M., Bugge Askeland, R., Hannigan, L. J., Corfield, E., Øyen, A. S., Andreassen, O. A., Tilling, K., Davey Smith, G., Thapar, A., Reichborn-Kjennerud, T., & Stergiakouli, E. (2022). Associações entre fatores predisponentes relacionados à gravidez para condições de neurodesenvolvimento da prole e responsabilidade genética parental para transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, autismo e esquizofrenia: O estudo norueguês, MoBa. *JAMA Psychiatry*, 79(8), 799-810. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.1728>

Wang, Z., et al. (2021). Associations between prenatal exposure to antipsychotics and attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, preterm birth and small for gestational age: A population-based cohort study. *JAMA Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.4571>

•  
Recebido: 28/07/2025; Aceito 03/10/2025; Publicado em: 31/10/2025.