



AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA PARAÍBA
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

ANA LÍVIA PEREIRA DE SOUZA E SILVA
KATRYENE ROCHELLY DE OLIVEIRA CUNHA
THAISA MARTA PEREIRA DOS SANTOS CHAVES

**A INFLUÊNCIA DOS FATORES BIOLÓGICOS NA GESTAÇÃO DE MÃES DE
CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA-TEA**

Cabedelo – PB
2024

ANA LÍVIA PEREIRA DE SOUZA E SILVA
KATRYENE ROCHELLY DE OLIVEIRA CUNHA
THAISA MARTA PEREIRA DOS SANTOS CHAVES

**A INFLUÊNCIA DOS FATORES BIOLÓGICOS NA GESTAÇÃO DE MÃES DE
CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA-TEA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Afy Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba
como requisito parcial para a obtenção do grau de
Bacharel em Medicina.
Orientadora: Viña-Del-Mar da Silva Martins

Cabedelo – PB
2024

Biblioteca Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba – Afya Paraíba

S586i Silva, Ana Livia Pereira de Souza e.

A influência dos fatores biológicos na gestação de mães de crianças com transtorno do espectro autista-TEA / Ana Livia Pereira de Souza e Silva; Katryne Rochelly de Oliveira Cunha; Thaisa Marta Pereira dos Santos Chaves. – Cabedelo, 2024. 13 f.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina) – Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, 2024.
Orientadora: Viña-Del-Mar da Silva Martins.

1. Espectro autista. 2. Fatores biológicos. 3. Gravidez. I. Cunha, Katryne Rochelly de Oliveira. II. Chaves, Thaisa Marta Pereira dos Santos. III. Martins, Viña-Del-Mar da Silva (orientadora). IV. Título.

CDU: 618

A influência dos fatores biológicos na gestação de mães de crianças com transtorno do espectro autista- TEA.

The influence of biological factors on the pregnancy of mothers of children with autism spectrum disorder - ASD.

Influencia de factores biológicos en el embarazo de madres de niños con trastorno del espectro autista - TEA.

Ana Livia Pereira de Souza E Silva¹, Katryene Rochelly de Oliveira Cunha¹, Thaisa Marta Pereira dos Santos Chaves¹, Viña-Del-Mar da Silva Martins¹

¹Graduação em Medicina - Afya – Ciências Médicas da Paraíba.

RESUMO

Objetivo: Investigar a influência dos fatores biológicos durante o período gestacional de mães de crianças com Transtorno do Espectro Autista. **Métodos:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura guiada pelos descritores e pela questão norteadora: Qual a influência dos fatores biológicos na gestação de mães de crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA)? Nas bases de dados BVS, Pubmed e Scielo. Após essa pesquisa, os artigos encontrados foram submetidos a alguns critérios de exclusão e inclusão, totalizando nas 15 publicações que compõem essa revisão. **Resultados:** Foi realizada uma análise dos principais achados das obras selecionadas e ficou evidente a origem multifatorial do TEA, sendo influenciada por fatores genéticos e ambientais. O período perinatal é de grande importância para o desenvolvimento ou não dessa comorbidade, tendo forte influência de fatores como diabetes, obesidade, dislipidemias, medicações, drogas, álcool, intoxicação por metais pesados, poluição, vitamina D, entre outros. **Conclusão:** Nota-se a importância da maior conscientização por parte dos profissionais de saúde a essas gestantes e como seus hábitos estão diretamente correlacionados ao desenvolvimento das mais diversas comorbidades nos seus bebês.

Palavras-chave: Fatores Biológicos, Gravidez e Transtorno do Espectro Autista.

ABSTRACT

Objective: Investigate the influence of biological factors during the gestational period of mothers of children with Autism Spectrum Disorder. **Methods:** Was an integrative review of the literature guided by the descriptors and the guiding quest: What is the influence of biological factors in the development of more children with Autistic Spectrum Disorder (ASD)? In the databases BVS, Pubmed and Scielo. After this research, the articles found were subject to some exclusion and inclusion criteria, totaling the 15 publications that make up this review. **Results:** An analysis of the two main aspects of the selected works was carried out and the multifactorial origin of TEA was evident, being influenced by genetic and environmental factors. The perinatal period is of great importance for the development or not of these comorbidities, having a strong influence of factors such as diabetes, obesity, dyslipidemias, medications, drugs, alcohol, poisoning by heavy metals, pollution, vitamin D, among others. **Conclusion:** Note the importance of greater awareness on the part of two health professionals to these pregnant women and how their habits are directly correlated to the development of the most diverse comorbidities in their babies.

Key words: Biological Factors, Gravity, Autism Spectrum Disorder.

RESUMEN

Objetivo: Investigar la influencia de factores biológicos durante el período gestacional de madres de niños con Trastorno del Espectro Autista. **Métodos:** Foi realizada una revisión integrativa de la literatura guiada por pelos descritos y pela questão norteadora: ¿Cuál es la influencia de los factores biológicos en la gestación de madres de niños con Transtorno do Espectro Autista (TEA)? Nas bases de datos BVS, Pubmed y Scielo. Después de esa investigación, los artículos encontrados fueron submetidos a algunos criterios de exclusión e inclusión, totalizando las 15 publicaciones que componen esta revisión. **Resultados:** Foi realizou un análisis de los principios de las obras seleccionadas y ficou evidente a origen multifatorial do TEA, sendo influenciada por factores genéticos y ambientales. El período perinatal es de gran importancia para el desarrollo o la ausencia de comorbilidad, ya que tiene fuertes influencias de factores como diabetes, obesidad, dislipidemias, medicamentos, drogas, alcohol, intoxicación por metales pesados, contaminación, vitamina D, entre otros. **Conclusión:** Nota-se a importância da maior conscientização por parte dos profissionais de saúde a esas gestantes e como sus hábitos están directamente correlacionados ao desenvolvimento das mais diversas comorbidades nosseus bebês.

Palabras clave: Factores Biológicos, Gravidez, Transtorno do Espectro Autista.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do desenvolvimento caracterizado pelo prejuízo nas áreas de comportamento, comunicação e interação social, podendo ou não ser acompanhado de outras condições clínicas. Os TEA são classificados como Transtornos Invasivos do Desenvolvimento ou Transtornos Globais do Desenvolvimento – traduzes brasileiras da 10ª edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), e do Manual de Diagnóstico e estatística de Doenças Mentais em sua 5ª edição (DSM-V), e da Associação Psiquiátrica Americana, (APA), para Pervasive Developmental Disorders (APA,1995).

Segundo Liu Z et al. (2021), o transtorno do espectro autista (TEA) é um transtorno invasivo do neuro desenvolvimento caracterizado por déficits de interação social e padrões estereotipados e repetitivos de comportamento, interesses e atividades, bem como comprometimento da comunicação. O TEA geralmente começa aos 3 anos de idade ou antes deles. Numerosos estudos sobre a etiologia do TEA foram relatados até o momento. Uma das visões amplamente aceitas é a de que fatores genéticos e ambientais contribuem para o desenvolvimento do TEA.

Segundo a Organização mundial da Saúde, estima-se que em todo o mundo cerca de 1 em cada 100 crianças tenha autismo. Esta estimativa representa um valor médio e a prevalência relatada varia substancialmente entre os estudos. Alguns estudos bem controlados, no entanto, relataram números substancialmente mais elevados. A prevalência do autismo em muitos países de baixa e média renda é desconhecida (OMS, 2023).

De acordo com a Associação Psiquiátrica Americana (2023), o diagnóstico do TEA pode ser difícil, pois não existem exames clínicos ou laboratoriais e é necessário avaliar o histórico de desenvolvimento e comportamento. Requer a presença de dois grupos principais de sintomas relacionados a déficits de

comunicação e interação social e padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades.

O diagnóstico pode ser feito nos primeiros anos de vida da criança. Isso ajuda a diferenciar os sinais característicos do TEA do desenvolvimento dentro da faixa esperada para sua faixa etária ou de outras condições que possam afetar o desenvolvimento infantil.

Assim, foi possível entender a partir da leitura dos artigos que a identificação precoce dos fatores biológicos predisponentes para o desenvolvimento do TEA, bem como, compreender sua etiologias multifatoriais é de suma importância para melhorar o atendimento clínico e impactar positivamente nas consultas de pré-natal e puericultura. Além disso, auxiliar os profissionais de saúde a identificar os fatores de risco e atuar na prevenção primária e no manejo do TEA. Portanto, a prevenção primária envolve conscientizar os profissionais de saúde sobre os estressores que aumentam o risco de TEA, com foco particular no aconselhamento às gestantes, visto que a gravidez é um momento crítico para o desenvolvimento fetal.

Sendo assim, a justificativa pela temática surgiu pela incidência de aumento casos de TEA, diante disto, questiona-se: qual a influência dos fatores biológicos na gestação de mães de crianças com transtorno do espectro autista (TEA),

Este estudo tem como objetivo investigar nas literaturas científicas a influência dos fatores biológicos durante o período gestacional de mães de crianças com Transtorno do Espectro Autista, através de uma pesquisa do tipo revisão integrativa

MÉTODOS

Esse estudo trata-se de uma revisão integrativa que busca sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre um tema, de maneira sistemática, ordenada e abrangente (ERCOLE, *et al.*, 2014).

Para direcionar este artigo, utilizou-se a seguinte pergunta norteadora: “Qual a influencia dos fatores biológicos na gestação de mães de crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA)?”, Sendo realizada uma pesquisa entre os bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), ScientificElectronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine (Pubmed).

O cruzamento dos descritores realizou-se mediante utilização dos operadores booleanos OR e AND nas seguintes combinações: 1) Autismo AND biológico AND gravidez, 2) Transtorno do Espectro Autista AND fatores de risco AND maternidade e 3) Transtorno do Espectro Autista OR influencia OR genética, como apresentado na tabela 1.

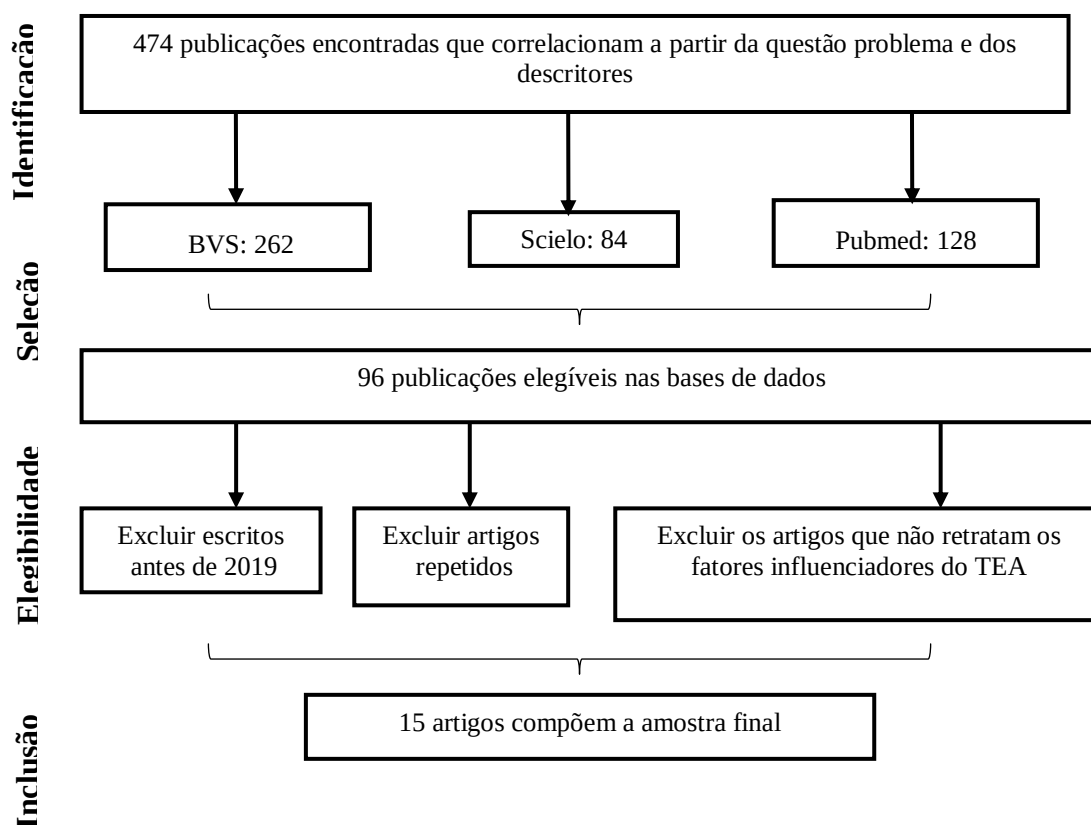
Nesse estudo, foram adotados os seguintes critérios de inclusão: artigos científicos, monografias, dissertações de mestrado e teses de doutorado da área de Ciências da Saúde que abordam a temática do estudo, disponíveis gratuitamente, com recorte temporal de cinco anos (2019-2024). Foi utilizada a filtragem por título, resumo e/ou assunto. Visando refinar ainda mais essas buscas.

Foram excluídos os artigos que não se incluem na temática abordada, nos objetivos do estudo, artigos duplicados, publicados anteriormente a 2019 e que estejam em outra idioma que não seja as escolhidas para o estudo, além das referências que não permitiram acesso online e gratuito ao texto completo sobre a temática, como demonstrado no fluxograma da figura 1.

Com a finalidade de instrumento de coleta, foi formulada uma matriz de síntese, quadro 1, com as seguintes variáveis: autor, ano de publicação, tipo de estudo e título da publicação. Os resultados encontrados mediante realização dessa pesquisa serão publicados em revistas científicas e congressos, com os devidos créditos aos pesquisadores associados ao projeto. Não foi necessária submissão da revista ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), já que o mesmo não se trata de um trabalho relativo a seres humanos, e sim a um banco de dados secundário bibliográfico.

Diante da triagem dos artigos, foi feito, primeiramente, a leitura dos títulos, do resumo e por fim, lidos na íntegra, obedecendo aos critérios de elegibilidade já estabelecidos. Os artigos selecionados nessa revisão integrativa foram analisados de modo descritivo, com a extração das informações sobre suas características, metodologia e principais resultados que corresponde à pergunta norteadora da pesquisa.

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



RESULTADOS

De acordo com a estratégia de busca utilizada que sintetizam resultados obtidos em pesquisas, as quinze publicações selecionadas foram consideradas pertinentes, enquadrando-se nos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Logo no Quadro 1, fica evidente que o TEA sofre influência dos mais diversos fatores ainda no período gestacional.

Quadro 1: Apresentação dos artigos quanto ao autor e ano, tipo de estudo e título.

N	Autores (Ano)	Tipo de estudo	Título
1.	Batista, et al. (2024)	Revisão bibliográfica.	A deficiência de vitamina d durante o período gestacional como fator relevante para o desenvolvimento do espectro autista (tea).
2.	Chen KR, et al. (2022)	Estudo de coorteretrospectivo.	Distúrbios do neurodesenvolvimento infantil e diabetes materno: um estudo de coorte de base populacional.
3.	Zhang S, et al. (2022)	Estudoobservacional/meta-análise.	Efeitos do sobrepeso e da obesidade dos pais na saúde mental dos filhos: uma meta-análise de estudos observacionais.
4.	Yuan JJ, et al. (2024)	Estudo de caso-controle.	Fatores de riscos pré-natais, perinatais e parentais para transtorno do espectro do autismo na china
5.	Cater AS, et al. (2022)	Estudo retrospectivo de coorte.	Obesidade materna, diabetes, pré-eclâmpsia e asma durante a gravidez e probabilidade de transtorno do espectro do autismo com distúrbios gastrointestinais na prole.
6.	Brynge M, et al. (2022)	Estudo de coorte.	Infecção materna durante a gravidez e probabilidade de autismo e deficiência intelectual em crianças na Suécia: um estudo de coorte de controle negativo e comparação entre irmãos.
7.	Doi M, et al. (2022)	Revisão bibliográfica.	Ambiente pré-natal e distúrbios do neurodesenvolvimento.
8.	Kim SW, et al. (2022)	Estudo de campo.	Fatores de risco maternos e neonatais que afetam a ocorrência de distúrbios do neurodesenvolvimento: um estudo nacional de base populacional.
9.	Cansanção, et al. (2023)	Revisão bibliográfica.	O uso do paracetamol na gestação associado ao risco de desenvolvimento da espectro autista em crianças: uma revisão de literatura.
10.	Arun P, et al. (2023)	Estudo transversal.	Um estudo comunitário de fatores de risco pré-natais e neonatais no transtorno do espectro autista.
11.	Botelho RM, Silva AL, Borbely AU. (2024)	Revisão bibliográfica.	O transtorno do espectro do autismo e suas possíveis origens na gravidez.
12.	Zhang Y, et al. (2021)	Revisão bibliográfica.	Implicações biológicas de variações genéticas em transtornos do espectro do autismo a partir de estudos genômicos.
13.	Wei Q, et al. (2024)	Estudo transversal.	Predição do transtorno do espectro do autismo usando fatores de risco maternos: um estudo multicêntrico de aprendizado de máquina.
14.	Denisova K. (2021)	Estudo observacional/meta-análise.	Vulnerabilidade genética das exposições a tratamentos maternos pré-natais em bebês de 1 a 2 meses de idade.
15.	Venegas. (2019)	Revisão bibliográfica.	Ativação imunológica durante a gravidez e risco de Transtorno do Espectro do Autismo.

Fonte: Autoria própria, 2024.

A partir da questão base dessa pesquisa que consiste em “Qual a influencia dos fatores biológicos na gestação de mães de crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA)?” e por

intermédio dos descritores, foi possível eleger os artigos selecionados para compor a revisão, e com assim explicar no quadro 2 os principais achados encontrados neles.

Quadro 2: Principais achados encontrados nos artigos.

N	Autores (Ano)	Principais achados
1.	Batista, et al. (2024)	A revisão destaca a importância da vitamina D na embriogênese e sua possível relação com o TEA. A manutenção de níveis adequados de vitamina D durante a gestação é crucial para o desenvolvimento ideal do cérebro e pode impactar positivamente na prevenção do TEA.
2.	Chen KR, et al. (2022)	O estudo evidenciou que DM2 foi associada a um risco aumentado de TEA, TDAH, atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, paralisia cerebral e epilepsia/espasmos intelectuais. O DMG foi associada a um risco aumentado de TEA, TDAH e atraso no desenvolvimento.
3.	Zhang S, et al. (2022)	Foi observado que o sobrepeso/obesidade dos pais pode ter consequências negativas na saúde mental dos filhos e é aconselhável o controle do peso antes da gravidez.
4.	Yuan JJ, et al. (2024)	A asfixia ao nascer foi associada a um risco treze vezes maior de TEA. Dificuldades na amamentação foram associadas a maiores risco de TEA. A parentalidade influenciou o risco de TEA, com baixa resposta (LR) e parentalidade severa ou negligente associada a um maior risco de TEA na prole. A febre materna durante a gravidez foi associada a um maior risco de TEA na prole.
5.	Cater AS, et al. (2022)	O trabalho aborda a obesidade materna, diabetes, pré-eclampsia e asma durante a gravidez e a probabilidade de transtorno do espectro do autismo. Assim, a exposição durante a gravidez pode aumentar a probabilidade de DGI e TEA nos filhos.
6.	Brynge M, et al. (2022)	Investigou associações de comorbidades para determinar se existe um papel causal da infecção materna durante a gravidez no risco de autismo e deficiência intelectual das crianças, levando em consideração fatores familiares não medidos.
7.	Doi M, et al. (2022)	Foi observado no estudo que no ambiente pré-natal, a ativação imunitária materna (MIA), o estresse, a desnutrição e a exposição a medicamentos são bem conhecidos como factores ambientais que afetam a saúde futura da descendência.
8.	Kim SW, et al. (2022)	Entre vários fatores de risco, a prematuridade ou baixo peso ao nascer, problemas associados ao líquido amniótico ou membrana amniótica, pré-eclâmpsia ou eclâmpsia e cesariana afetam a incidência de distúrbios do neurodesenvolvimento.
9.	Casanção, et al. (2023)	O paracetamol (acetaminofeno) pode influenciar o desenvolvimento neural e as hipóteses que sugerem um direcionamento de transtornos. A partir de uma toxicidade que gera uma variação imunológica, o paracetamol utiliza 3 vias de metabolização sendo 2 destas as principais, são elas a glucuronidação e sulfactação.
10.	Arun P, et al. (2023)	Neste estudo, o PIH e o BPV foram maiores em mães de crianças com TEA. Asfixia ao nascer, comprometimento cardiorrespiratório, trauma ao nascimento e hipoglicemia foram significativamente maiores em crianças com TEA.
11.	Botelho RM, Silva AL, Borbely AU. (2024)	Como a gravidez exige um equilíbrio entre o binômio materno-fetal, a quebra desse equilíbrio causada por tais riscos ambientais pode levar a alterações no neurodesenvolvimento fetal, incluindo o TEA.

12.	Zhang Y, et al. (2021)	Evidências convincentes mostraram que os fatores genéticos contribuem amplamente para o desenvolvimento do TEA. No entanto, o conhecimento sobre a sua etiologia genética e patogênese é limitado.
13.	Wei Q, et al. (2024)	Os fatores de risco mais importantes foram identificados como emoções instáveis e falta de suplementação multivitamínica utilizando valores de Shapley.
14.	Denisova K. (2021)	Movimentos com variabilidade significativamente maior são detectados em bebês expostos a psicotrópicos (por exemplo, analgésicos opioides) e naqueles cujas mães tiveram febre, e esse efeito é significativamente pior para bebês em HR para TEA. Os movimentos são significativamente menos variáveis em bebês com HR com exposições não psicotrópicas (por exemplo, antibióticos).
15.	Venegas. (2019)	Estudos epidemiológicos e modelos animais sugerem que a ativação imunológica materna durante a gravidez pode estar associada a um maior risco de desenvolvimento de TEA em crianças, destacando o papel das citocinas pró-inflamatórias, dos autoanticorpos e do papel da microglia ativada na poda sináptica durante o desenvolvimento embrionário.

Fonte: Autoria própria, 2024.

DISCUSSÃO

Os Transtornos do Neurodesenvolvimento representam um conjunto de condições relacionadas ao desenvolvimento atípico do cérebro durante sua maturação, que determinam grau variável de dificuldades de adaptação, participação social e/ou na realização de atividades básicas para a sobrevivência. Segundo o DSM-5, esse grupo inclui Deficiência Intelectual, Transtornos da Comunicação, Transtorno do Espectro Autista (TEA), Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, Transtornos Específicos de Aprendizagem e Transtornos Motores (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA, 2013 apud YUAN JJ, 2024).

A CID-10 descreve o transtorno do espectro do autismo (TEA) como um transtorno invasivo do desenvolvimento (TID) definido pela presença de desenvolvimento anormal e/ou prejudicado que se manifesta antes dos 3 anos de idade e pelo tipo característico de funcionamento anormal em todos os 3 anos. áreas de interação social, comunicação e comportamento restrito e repetitivo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2010 apud BRYNGE M, 2022).

O diagnóstico do TEA pode ser difícil, pois não existem exames clínicos ou laboratoriais e é necessário avaliar o histórico de desenvolvimento e comportamento. Requer a presença de dois grupos principais de sintomas relacionados a déficits de comunicação e interação social e padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. O diagnóstico pode ser feito nos primeiros anos de vida da criança (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA, 2013 apud VENEGAS, 2019).

Os fatores etiológicos do TEA têm sido extensivamente estudados e, nos últimos anos, diversas revisões propuseram uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais, que incluem fenômenos relacionados à ativação imunológica materna durante a gravidez e a presença de Distúrbios do Neurodesenvolvimento em seus filhos. O período fetal é essencial para o bom desenvolvimento do cérebro humano, pois é um momento em que ocorrem a produção, migração e diferenciação de neurônios e a especialização de diferentes regiões cerebrais (LAUTARESCU, et al., 2020 apud WEI Q, 2024).

No ambiente pré-natal, a ativação imunitária materna, o estresse, a desnutrição e a exposição a medicamentos são bem conhecidos como fatores ambientais que afetam a saúde futura dos descendentes, liberando citocinas que atravessam a placenta e danificam o cérebro fetal. Esses fatores ambientais estão associados a vários Distúrbios do Neurodesenvolvimento, com transtornos psiquiátricos como TEA, TDAH, esquizofrenia e depressão (DUVEKOT, et al., 2017 apud BOTELHO, SILVA, BORBELY, 2024).

O período fetal é essencial para o bom desenvolvimento do cérebro humano, pois é um momento em que ocorrem a produção, migração e diferenciação de neurônios e a especialização de diferentes regiões cerebrais. Os eventos de formação do sistema nervoso podem ser fortemente influenciados pelo ambiente, seja por sinais biológicos da mãe ou por fatores externos perigosos, que podem contribuir para disfunções comportamentais ao longo da vida. Já se sabe que estressores maternos e fatores biológicos podem ser prejudiciais ao neurodesenvolvimento fetal. Portanto, faz-se necessário compreender como esses fatores podem afetar o desenvolvimento do TEA em crianças expostas no período pré-natal e como evitar tal exposição (BRYNGE, et al., 2022).

Dentre os fatores biológicos que influenciam o TEA na gestação, a febre materna é um fator de risco para a prole. A exposição materna a toxinas como fumo, álcool, metais pesados e poluentes durante a gravidez também é um fator de risco para TEA, além da exposição materna a eventos estressantes da vida durante a gravidez, de acordo com experimentos em animais e estudos em humanos. Os fatores associados ao desenvolvimento de TEA incluem idade gestacional (IG), prematuridade de parto cesáreo, malformações congênitas, baixo peso ao nascer (BPN) e asfixia ao nascer (ZHANG Y, et al., 2021).

As citocinas inflamatórias produzidas na mãe devido à infecção danificam diretamente o cérebro fetal através da placenta, causando diminuições na densidade sináptica e nos níveis de expressão de proteínas associadas à formação de sinapses. Tal disfunção sináptica é bem conhecida na fisiopatologia do TEA. Sabe-se também que o estresse durante a gravidez induz inflamação cerebral e influencia o desenvolvimento do cérebro fetal, aumentando o risco de TEA e TDAH (PENDYALA, et al., 2017 apud VENEGAS, 2019).

O estresse durante a gravidez induz inflamação cerebral e influencia o desenvolvimento do cérebro fetal, aumentando o risco de TEA e TDAH. Durante situações estressantes, os níveis sanguíneos de hormônios como cortisol e corticosterona aumentam como resposta. Normalmente, o cortisol, que é uma das principais hormonas do estresse, é inativado na placenta para evitar que o feto seja exposto a níveis elevados. No entanto, em mulheres com estresse crônico, a expressão da enzima responsável por essa inativação, a Hidroxiesteróide 11- β desidrogenase 2 (HSD11B2), é reduzida. Isso resulta em níveis mais elevados de cortisol alcançando o feto, o que pode causar atrasos no desenvolvimento e transtornos do neurodesenvolvimento (NDDs) (DOI M, et al., 2022).

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é uma condição crônica prevalente durante a gravidez e que afeta um grande número de mulheres grávidas em todo o mundo. Além dos níveis elevados de glicose, esta doença é acompanhada por um desequilíbrio na resposta inflamatória da mãe, com aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias em detrimento das anti-inflamatórias. Além disso, o alto índice glicêmico materno impacta negativamente o desenvolvimento do cérebro fetal e está associado ao surgimento de distúrbios no crescimento e no desenvolvimento motor fino e grosso, bem como dificuldades de aprendizagem, todos fatores presentes no TEA (WAN, et al., 2018 apud BOTELHO, SILVA, BORBELY, 2024).

O nascimento prematuro e o baixo peso ao nascer também podem causar TEA e TDAH. Estresse materno, desnutrição e infecção durante a gravidez podem induzir partos anormais. Em 2013, Singh et al., examinaram a condição de saúde mental de filhos prematuros com menos de 37 semanas de gestação e baixo peso ao nascer inferior a 2.500g, e encontraram aumentos na probabilidade de aparecimento de distúrbios do neurodesenvolvimento (NDDs) nesses filhos (KIM et al., 2022)

Geralmente, a restrição de crescimento intrauterino (RCIU) resulta em baixo peso ao nascer. Baschat, 2014, relatou que a RCIU é induzida não apenas pela desnutrição, mas também pela redução do fluxo sanguíneo placentário e pela hipoxemia. Na prole, o volume cerebral na substância cinzenta da região límbica é reduzido; no entanto, os volumes regionais das áreas frontais, frontais e temporal-parietais são expandidos. Esses estudos sugerem que o desenvolvimento anormal do cérebro causado pelo nascimento prematuro, baixo peso ao nascer e RCIU são fatores de risco para NDDs (KIM et al., 2022).

Segundo um estudo de coorte retrospectivo realizado em Taiwan, que incluiu 877.233 filhos únicos nascidos entre 2004 e 2008, foi observado que filhos de gestantes portadoras de DM1 estão associados a um risco aumentado de atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual e epilepsia/espasmos intelectuais, já as gestantes portadoras da DM2 estão associadas a um risco aumentado de TEA, TDAH, atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, paralisia cerebral e epilepsia/espasmos intelectuais. O DMG está associado a um risco aumentado de TEA, TDAH e atraso no desenvolvimento (CHEN, et al. 2022).

Em relação aos fatores pré-natais e pós-natais, a asfixia ao nascer foi encontrada em 20% do grupo com autismo e o sofrimento fetal foi classificado como preditor primário de TEA. O comprometimento cardiorrespiratório entre o grupo com autismo também foi significativamente maior. Um estudo realizado por Fezer, et al., relatou que a prevalência de prematuridade, baixo peso ao nascer e asfixia perinatal entre crianças com TEA foi maior do que a prevalência geral dessas condições entre todos os nascidos vivos em seu país, região e estado (FEZER, et al., 2017 apud ARUN P, 2023).

O TEA tem etiologia multifatorial e apresentação heterogênea, com sintomas e gravidade variando amplamente entre os indivíduos. Os diagnósticos são frequentemente acompanhados por condições médicas concomitantes, incluindo distúrbios gastrointestinais (GIDs). As exposições durante a gravidez podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de TEA e DGI. Obesidade materna, diabetes mellitus, pré-eclâmpsia e asma têm sido associadas ao diagnóstico de TEA infantil. Essas condições de saúde durante a gravidez podem impactar o desenvolvimento do cérebro fetal, expondo o feto a níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias e maior estresse oxidativo (BILBO et al., 2018 apud CATER, 2022).

A obesidade materna foi associada à probabilidade de TEA, bem como em um estudo anterior que incluiu nascimentos anteriores a 2010 na população deste estudo. O IMC materno pré-gravidez foi categorizado como obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), não obesos ($\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$) e desconhecidos (incluindo mães para as quais os dados de IMC não estavam disponíveis). O diabetes durante a gravidez incluiu diabetes tipo 1 ou tipo 2 pré-existente e diabetes mellitus gestacional diagnosticado antes de 26 semanas, pois todos foram relatados como associados à probabilidade de TEA nesta amostra do estudo (XIANG et al., 2018 apud ZHANG S, 2022).

Além desses, a vitamina D desempenha um papel crucial no desenvolvimento do cérebro e a sua deficiência tem sido associada a várias condições neurológicas, incluindo TEA, sendo essencial para o crescimento e diferenciação dos neurônios, bem como para a formação e manutenção de sinapses.

Durante a gravidez, o feto em desenvolvimento depende dos níveis de vitamina D da mãe, tornando ainda mais crítico para as mulheres grávidas manter níveis adequados de vitamina D. Estudos demonstraram que baixos níveis de vitamina D durante a gravidez estão associados a um risco aumentado de desenvolvimento de TEA na prole (MAIA, et al., 2019 apud BATISTA, 2024).

Vários medicamentos usados durante a gravidez têm sido associados ao desenvolvimento de TEA. Estes incluem ácido valpróico, talidomida, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e acetaminofeno. O paracetamol (acetaminofeno) em sua utilização indevida ou de superdosagem pode causar uma disfunção mitocondrial, que gera um estresse oxidativo mitocondrial aumentando sua disfunção, podendo levar a seu colapso total. Além disso, pode interferir sistema endócrino, podendo afetar funções testiculares, por conta disto são maiores as chances de desenvolvimento no sexo masculino, além de interferir também no desenvolvimento cerebral adequado (FREITAS, 2017 apud CANSANÇÃO, 2023).

O funcionamento sensório-motor atípico em recém-nascidos é impulsionado não apenas pelo risco genético aumentado do bebê para TEA, mas também pela exposição fetal muito precoce a medicamentos prescritos pela mãe. A principal conclusão do presente estudo é que, 1–2 meses após o nascimento, diferentes classes de medicamentos (psicotrópicos vs. não psicotrópicos) estão associadas a características sensório-motoras significativamente atípicas. Os bebês expostos in utero a medicamentos psicotrópicos apresentam características sensório-motoras atipicamente mais ruidosas em relação aos bebês não expostos (DENISOVA, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, nota-se o crescente número de diagnósticos de Transtorno do Espectro Austista mundialmente todos os dias, demonstrando a importância clínica em intensificar os estudos que abordem suas possível etiologias, para que assim possam ser encontrados tratamentos mais eficazes e que garantam uma melhor qualidade de vida para esses pacientes e suas respectivas famílias.

Diante desse estudo, foi possível elucidar quais fatores biológicos exercem influência direta nessa comorbidade e como poderiam ser facilmente evitados com as orientações corretas. Portanto, a prevenção primária envolve conscientizar os profissionais de saúde sobre os estressores que aumentam o risco de TEA, para assim aconselhar as gestantes, tendo em vista que a gravidez é um momento crítico para o desenvolvimento fetal e merece atenção.

REFERÊNCIAS

1. A carter, Sarah *et al.* Maternal obesity, diabetes, preeclampsia, and asthma during pregnancy and likelihood of autism spectrum disorder with gastrointestinal disturbances in offspring. **Autism**, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 916-926, 4 set. 2022. SAGE Publications.
2. Andrade, Chittaranjan. Use of acetaminophen (paracetamol) during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 77, n. 2, p. 329, 2016.
3. Arun P, Azad C, Kaur G, et al. Um estudo comunitário sobre fatores de risco pré-natais e neonatais no transtorno do espectro do autismo. **Distúrbio do SNC Prim Care Companion**. 2023;25(2): 22m03339.

4. Associação Psiquiátrica Americana. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. 5ª edição. Artmed; Porto Alegre, Brasil: 2023.
5. Batista, Clarissa Aguiar et al. A deficiência de vitamina d durante o período gestacional como fator relevante para o desenvolvimento do espectro autista (tea). **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**, Minas Gerais, v. 2, n. 1, p. 1-13, 29 fev. 2024.
6. Baschat AA. Neurodesenvolvimento após restrição do crescimento fetal. **Diagnóstico Fetal Ther**, (2014) 36 :136–42.
7. Bilbo SD, et al. Além da infecção - ativação imunológica materna por fatores ambientais, desenvolvimento microglial e relevância para transtornos do espectro do autismo. **Neurologia Experimental**, 299 (Pt. A), 241–251, 2018.
8. Botelho RM, Silva ALM, Borbely AU. **The Autism Spectrum Disorder and Its Possible Origins in Pregnancy**. Int J Environ Res Public Health. 2024 Feb 20;21(3):244. doi: 10.3390/ijerph21030244. PMID: 38541246; PMCID: PMC10969859.
9. Brynge, Martin et al. Maternal infection during pregnancy and likelihood of autism and intellectual disability in children in Sweden: a negative control and sibling comparison cohort study. **The Lancet Psychiatry**, v. 9, n. 10, p. 782-791, 2022.
10. Cansanção, J. C. B. F., et al. O uso do paracetamol na gestação associado ao risco de desenvolvimento do espectro autista em crianças: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 6, n. 3, p. 12714–12727, 2023.
11. Carter SA, Lin JC, Chow T, Yu X, Rahman MM, Martinez MP, Feldman K, Eckel SP, Chen JC, Chen Z, Levitt P, Lurmann FW, McConnell R, Xiang AH. **Maternal obesity, diabetes, preeclampsia, and asthma during pregnancy and likelihood of autism spectrum disorder with gastrointestinal disturbances in offspring**. Autism. 2023 May;27(4):916-926.
12. Chen KR, Yu T, Lien YJ, Chou YY, Kuo PL. **Childhood neurodevelopmental disorders and maternal diabetes: A population-based cohort study**. Dev Med Child Neurol. 2023 Jul;65(7):933-941.
13. Davis PH, Elsayed H, Crais ER, et al. Responsividade do cuidador como mecanismo para melhorar a comunicação social em crianças pequenas: análise secundária de um ensaio clínico randomizado. *Autismo Res*. 2022; **15** :366–78.
14. Denisova K. Genetic vulnerability of exposures to antenatal maternal treatments in 1- to 2-month-old infants. *Infancy*. 2021 May;26(3):515-532.
15. Doi M, Usui N, Shimada S. Prenatal Environment and Neurodevelopmental Disorders. **Front Endocrinol** (Lausanne). 2022 Mar 15;13:860110.
16. Duvekot J., van der Ende J., Verhulst FC, Slappendel G., van Daalen E., Maras A., Greaves-Lord K. Fatores que influenciam a probabilidade de um diagnóstico de transtorno do espectro do autismo em meninas versus meninos. **Autismo**. 2017; **21** :646–658.
17. Fezer GF, et al. Características perinatais de crianças com transtorno do espectro do autismo. **Ver Paul Pediatr**, 2017;35(2):130-135.
18. Freitas, JBA, et al. Medicamentos isentos de prescrição: perfil de consumo e os riscos tóxicos do paracetamol. *Revinter*, v. 10, n. 3, p. 134-154, 2017.

19. Heresi Venegas, Carolina. Ativação imune durante o embarço e risco de Trastorno do Espectro Autista. **Rev. pediatra.**, Santiago, v. 5, pág. 555-558, out. 2019.2023.
20. Kim, Seong Woo; YOUK, Taemi; KIM, Jiyong. Maternal and neonatal risk factors affecting the occurrence of neurodevelopmental disorders: A population-based nationwide study. **Asia Pacific Journal of Public Health**, v. 34, n. 2-3, p. 199-205, 2022.
21. Lautarescu A., Craig MC, Glover V. Estresse pré-natal: efeitos no desenvolvimento cerebral fetal e infantil. *Internacional Rev.* 2020; **150** :17–40.
22. Lin, Jaime *et al.* Risk factors and clinical profile of autism spectrum disorder in southern Brazil. **Journal Of Psychiatric Research**, [S.L.], v. 169, p. 105-112, jan. 2024.
23. Lundin K., Mahdi S., Isaksson J., Bölte S. Diferenças funcionais de gênero no autismo: uma pesquisa internacional e multidisciplinar de especialistas usando o modelo da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde. *Autismo*. 2021; **25** :1020–1035.
24. Pantham P, Aye IL, Powell TL. **Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus**. *Placenta*. 2015 Jul;36(7):709-15.
25. Pendyala G, Chou S, Jung Y, Coiro P, Spartz E, Padmashri R, et al.. A ativação imunológica materna causa deficiências comportamentais e alterações na expressão de citocinas cerebelares e proteínas sinápticas. **Neuropsicofarmacologia** (2017) 42 :1435–46.
26. Transtornos do Espectro do Autismo da Organização Mundial da Saúde. Acessado em maio de 2024. Disponível online: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders?gclid=CjwKCAiAg9urBhB_EiwAgw88mU__kdTj2fchWHqf2FRblu5P2idi_SN1ULWLzaJ4844sQ8CxBg18LRoC24kQAvD_BwE
27. Venegas, Carolina Heresi *et al.* Activación inmune durante el embarazo y riesgo de Trastorno del Espectro Autista. **Revista Chilena de Pediatría**, [S.L.], v. 90, n. 5, p. 555-558, 7 out. 2019. Sociedad Chilena de Pediatría.
28. Vinkhuyzen AAE, Eyles DW, Burne THJ, Blanken LME, Kruithof CJ, Verhulst F, White T, Jaddoe VW, Tiemeier H, McGrath JJ. **Gestational vitamin D deficiency and autism spectrum disorder**. *BJPsych Open*. 2017 Apr 10;3(2):85-90.
29. Wan H., et al. Associação de diabetes materno com transtornos do espectro do autismo na prole: Uma revisão sistêmica e meta-análise. *Medicamento*. 2018; **97** :e9438.
30. Wei, Qihong; XIAO, Yuanjie; YANG, Ting; CHEN, Jie; CHEN, Li; WANG, Ke; ZHANG, Jie; LI, Ling; JIA, Feiyong; WU, Lijie. Predicting autism spectrum disorder using maternal risk factors: a multi-center machine learning study. **Psychiatry Research**, [S.L.], v. 334, p. 115789, abr. 2024.
31. Yong Z, Dou Y, Gao Y, Xu X, et al. Fatores pré-natais, perinatais e pós-natais associados a casos de transtorno do espectro do autismo em Xuzhou, China. *Transl Pediatr*. 2021; **10** (3):635–46.
32. Yuan JJ, Zhao YN, Lan XY, Zhang Y, Zhang R. Prenatal, perinatal and parental risk factors for autism spectrum disorder in China: a case- control study. *BMC Psychiatry*. 2024 Mar 20;24(1):219.
33. Xiang AH, et al. Diabetes materno tipo 1 e risco de autismo na prole. **Jornal da Associação Médica Americana**, 320 (1), 89–91, 2018.

34. Zhang Y, Liu X, Guo R, Xu W, Guo Q, Hao C, Ni X, Li W. Biological implications of genetic variations in autism spectrum disorders from genomics studies. Biosci Rep. 2021 Jul 30;41(7):BSR20210593.