

**ANDRÉ JACÓ IAGNESZ**

**FATORES DE RISCO PRÉ-NATAIS E PERINATAIS  
ASSOCIADOS AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA:  
UMA REVISÃO DE LITERATURA.**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, como  
requisito para a conclusão do Curso de  
Graduação em Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2025**

**ANDRÉ JACÓ IAGNESZ**

**FATORES DE RISCO PRÉ-NATAIS E PERINATAIS  
ASSOCIADOS AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA:  
UMA REVISÃO DE LITERATURA.**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, como  
requisito para a conclusão do Curso de  
Graduação em Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Antonio Reis de Sá Júnior  
Professora Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Denise Neves Pereira**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2025**

## RESUMO

**Introdução:** O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição complexa do neurodesenvolvimento de etiologia multifatorial, resultante da interação entre fatores genéticos e ambientais. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo revisar evidências sobre exposições pré-natais e perinatais associadas ao risco de TEA. **Métodos:** A pesquisa foi conduzida nas bases PubMed, Embase, Web of Science e Cochrane, identificando 6.817 registros, dos quais 23 estudos observacionais de alta qualidade (pontuação  $\geq 8/9$  na escala Newcastle–Ottawa) foram incluídos. **Resultados:** Entre os fatores maternos e gestacionais avaliados, destacaram-se idade materna  $\geq 40$  anos, obesidade, diabetes gestacional, hipertensão e pré-eclâmpsia, todos associados a aumento de 25% a 80% no risco de TEA. Exposições ambientais, como poluição atmosférica (NOx, PM<sub>2.5</sub>) e pesticidas, apresentaram risco 30% a 40% maior. A depressão materna perinatal elevou o risco em até 85%, enquanto o uso de antidepressivos não evidenciou associação. O parto cesáreo, especialmente sob anestesia geral, e condições neonatais como baixo peso ao nascer e asfixia neonatal também estiveram associados ao aumento do risco. Em contrapartida, infecção e vacinas pré-natais por influenza não apresentaram associação significativa, assim como a vacina DPT. O uso de paracetamol na gestação de forma prolongada, demonstrou relação fraca e não causal. **Conclusão:** Múltiplos fatores metabólicos, hipertensivos e agentes externos contribuem de forma modesta, porém consistente, para o risco de TEA. A identificação e o controle desses fatores representam oportunidades relevantes para prevenção e formulação de políticas públicas em saúde materno-infantil.

**Palavras-chave:** Transtorno do Espectro Autista; Fatores de risco; Gestação; Complicações perinatais; Revisão da literatura.

## ABSTRACT

**Background:** Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental condition of multifactorial etiology, resulting from the interaction between genetic and environmental factors. **Objective:** This study aimed to review the evidence on prenatal and perinatal exposures associated with the risk of ASD. **Methods:** A systematic search was conducted in PubMed, Embase, Web of Science, and Cochrane databases, identifying 6,817 records. Of these, 23 high-quality observational studies (Newcastle–Ottawa Scale score  $\geq 8/9$ ) were included. **Results:** Among the maternal and gestational factors evaluated, maternal age  $\geq 40$  years, obesity, gestational diabetes, hypertension, and preeclampsia were all associated with a 25%–80% increased risk of ASD. Environmental exposures such as air pollution (NO<sub>x</sub>, PM<sub>2.5</sub>) and pesticides were linked to a 30%–40% higher risk. Perinatal maternal depression increased the risk by up to 85%, whereas antidepressant use showed no significant association. Cesarean delivery—particularly under general anesthesia—and neonatal conditions such as low birth weight and neonatal asphyxia were also associated with an increased risk. In contrast, prenatal infections and vaccinations for influenza or DPT showed no significant associations. Prolonged use of acetaminophen (paracetamol) during pregnancy demonstrated a weak, non-causal relationship. **Conclusion:** Multiple metabolic, hypertensive, and environmental factors contribute modestly but consistently to ASD risk. Identifying and managing these factors represent valuable opportunities for prevention and for shaping maternal and child health public policies.

**Keywords:** Autism Spectrum Disorder; Risk factors; Pregnancy; Perinatal complications; Literature review.

## INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é definido como uma condição do neurodesenvolvimento que se manifesta tipicamente antes do período escolar, caracterizando-se por dificuldades na comunicação verbal e não verbal, déficits nas interações sociais e pela presença de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses e atividades, que comprometem a autonomia, o convívio social e o desempenho acadêmico e profissional do indivíduo, podendo afetar sua capacidade de alcançar independência pessoal e responsabilidade social em diferentes aspectos da vida cotidiana.<sup>1,2</sup>

Estima-se que existam aproximadamente 52 milhões de pessoas com TEA no mundo, com uma prevalência global de cerca de 1 em cada 160 crianças.<sup>1</sup> Nas últimas duas décadas, de acordo com a Rede de Monitoramento do Autismo norte-americano, observou-se um aumento expressivo na prevalência do TEA em crianças de 8 anos, passando de 6,7 por 1.000 em 2000 para 23,0 por 1.000 em 2018.<sup>3</sup> No Brasil, estima-se que haja 2 milhões de indivíduos com TEA.<sup>1,2</sup> O Censo Escolar da Educação Básica de 2019 apontou um aumento de 37% no número de alunos com TEA matriculados em classes comuns entre 2017 e 2018.<sup>4</sup> Em Santa Catarina, instituições credenciadas à Fundação Catarinense de Educação Especial (FCEE) atendem 23.452 pessoas com TEA, e, segundo dados da Secretaria de Estado da Educação, em 2024 foram matriculados 10.127 estudantes diagnosticados com TEA.<sup>5</sup>

Até o momento, não há cura para o TEA, e seus mecanismos fisiopatológicos permanecem indefinidos.<sup>1</sup> O diagnóstico do TEA é clínico, analisando a história do comportamento da criança, conforme critérios estabelecidos em manuais internacionais. Os principais critérios diagnósticos utilizados são baseados no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta Edição, Revisão de Texto (DSM-5-TR) e na Classificação Internacional de Doenças da OMS (CID-11)<sup>4</sup>. Os sintomas devem estar presentes no início do desenvolvimento, causar prejuízo funcional e não ser explicados por deficiência intelectual isolada. A classificação inclui níveis de suporte.<sup>1</sup> Contudo, o diagnóstico precoce possibilita intervenções psicossociais e comportamentais, assim reduzindo os déficits, promovendo melhor qualidade de vida e bem-estar.<sup>6-9</sup> Intervenções comportamentais intensivas e precoces têm demonstrado ganhos expressivos no desenvolvimento de crianças com TEA.<sup>8-10</sup> Além dos benefícios clínicos, o diagnóstico precoce também implica menores custos econômicos: em estudo australiano, o custo médio anual para famílias foi de 34.900 dólares americanos, e cada sintoma adicional decorrente do atraso diagnóstico representou um acréscimo aproximado

1.400 dólares australianos por ano, evidenciando que o retardo no diagnóstico e tratamento aumenta substancialmente o impacto financeiro.<sup>11</sup>

A etiologia do TEA é multifatorial, envolvendo interações complexas entre fatores genéticos, ambientais e maternos.<sup>1</sup> Embora nenhum marcador biológico, modelo etiológico ou processo psicopatológico único tenha sido identificado, diversas pesquisas populacionais indicam que fatores de risco pré-natais e perinatais podem contribuir para o desenvolvimento do transtorno. Evidências sugerem que as exposições pré-natais (como idade materna e paterna avançada, gestação múltipla e hipertensão materna) e condições perinatais (como prematuridade, baixo peso ao nascer e sofrimento fetal) podem estar associadas a um risco aumentado de TEA.<sup>12-16</sup> Contudo, os resultados permanecem heterogêneos e, por vezes, inconsistentes.

Diante disso, torna-se essencial identificar e compreender os principais fatores de risco ambientais e gestacionais relacionados ao TEA, especialmente aqueles potencialmente modificáveis, que possam servir como alvos de intervenções preventivas. Assim, o objetivo deste estudo é revisar a literatura acerca da associação entre exposições e fatores de risco pré-natais e o desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Identificação e seleção de estudos

Foi realizada uma revisão da literatura nas bases de dados PubMed, Embase e Web of Science que foram pesquisadas de forma sistemática para identificar artigos publicados entre 1º de janeiro de 2015 a 30 de junho de 2025, sendo a última atualização realizada em 30 de setembro de 2025. As estratégias de busca foram cuidadosamente estruturadas para maximizar a sensibilidade e a especificidade dos resultados. A tabela 1 apresenta a estratégia de busca utilizada em cada plataforma e respectivamente a quantidade de trabalhos encontrados. A busca se limitou aos textos em inglês, português e espanhol.

A triagem inicial dos artigos foi conduzida por meio da leitura dos títulos e/ou resumos, seguida da avaliação dos textos potencialmente elegíveis. Para inclusão, os estudos deveriam atender aos seguintes critérios: serem realizados em populações humanas; apresentarem delineamento observacional do tipo coorte ou caso-controle; incluírem crianças diagnosticadas com TEA segundo critérios do *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Four/Fifth Edition* (DSM-IV/DSM-5), Classificação Internacional de Doenças (CID-9 ou CID-10); conterem grupo de comparação adequado (irmãos ou indivíduos saudáveis); utilizarem fontes de informação confiáveis (relatos parentais, revisão de prontuários ou avaliação médica); apresentarem resultados sobre fatores de risco pré-natais e/ou perinatais associados ao TEA, expressos em *odds ratio* (OR), *hazard ratio* (HR), risco relativo (RR), com intervalos de confiança (IC) de 95% ajustados para potenciais confundidores *adjusted odds ratio* (AOR), *adjusted hazard ratio* (AHR) ou risco relativo ajustado (ARR); e atingirem escore mínimo de 8/9 pontos na Escala *Newcastle-Ottawa* (NOS) para estudos observacionais.

Foram excluídos os estudos realizados em animais, revisões sistemática ou de literatura, metanálises, relatos de caso, cartas ao editor, resumos de conferências e estudos de educação em saúde, bem como aqueles que abordaram autismo em adultos, não apresentaram dados completos de interesse, não incluíram grupo controle ou obtiveram pontuação inferior a 8 na Escala NOS. O processo de triagem e organização das referências foi auxiliado pelo *software Rayyan*.<sup>19</sup>

Tabela 1 - Estratégia de busca e artigos encontrados.

<b>Plataforma</b>	<b>Estratégia de Busca</b>	<b>Resultados</b>
PubMed	(((((child[Title/Abstract]) OR (children[Title/Abstract])) AND (autism spectrum disorder[Title/Abstract])) OR (autism[Title/Abstract])) OR (autistic disorder[Title/Abstract])) AND (prenatal[Title/Abstract])) OR (perinatal[Title/Abstract])) AND (risk factors[Title/Abstract]))	3.403 Trabalhos
Web of Science	autism AND risk factors AND prenatal OR perinatal AND (2015–2024)	797 Trabalhos
Cochrane Library	'autism spectrum disorder' OR 'autism' AND 'prenatal' OR 'perinatal' AND 'risk factor'	1.738 Trabalhos
Embase	('risk factor':ab,ti AND 'prenatal':ab,ti OR perinatal:ab,ti) AND 'autism':ab,ti AND [2015–2025]/py	879 Trabalhos
<b>TOTAL</b>		<b>6.817 Trabalhos</b>

### **Extração de dados**

As informações coletadas incluíram: autor principal, ano de publicação, país, delineamento do estudo, número total de casos e controles, fatores de risco avaliados, medidas de associação (OR, HR, RR) com seus respectivos intervalos de confiança de 95%, principais resultados e conclusões. Foram incluídos estudos que analisaram tanto um único fator de risco quanto múltiplos fatores simultaneamente.

### **Avaliação da qualidade**

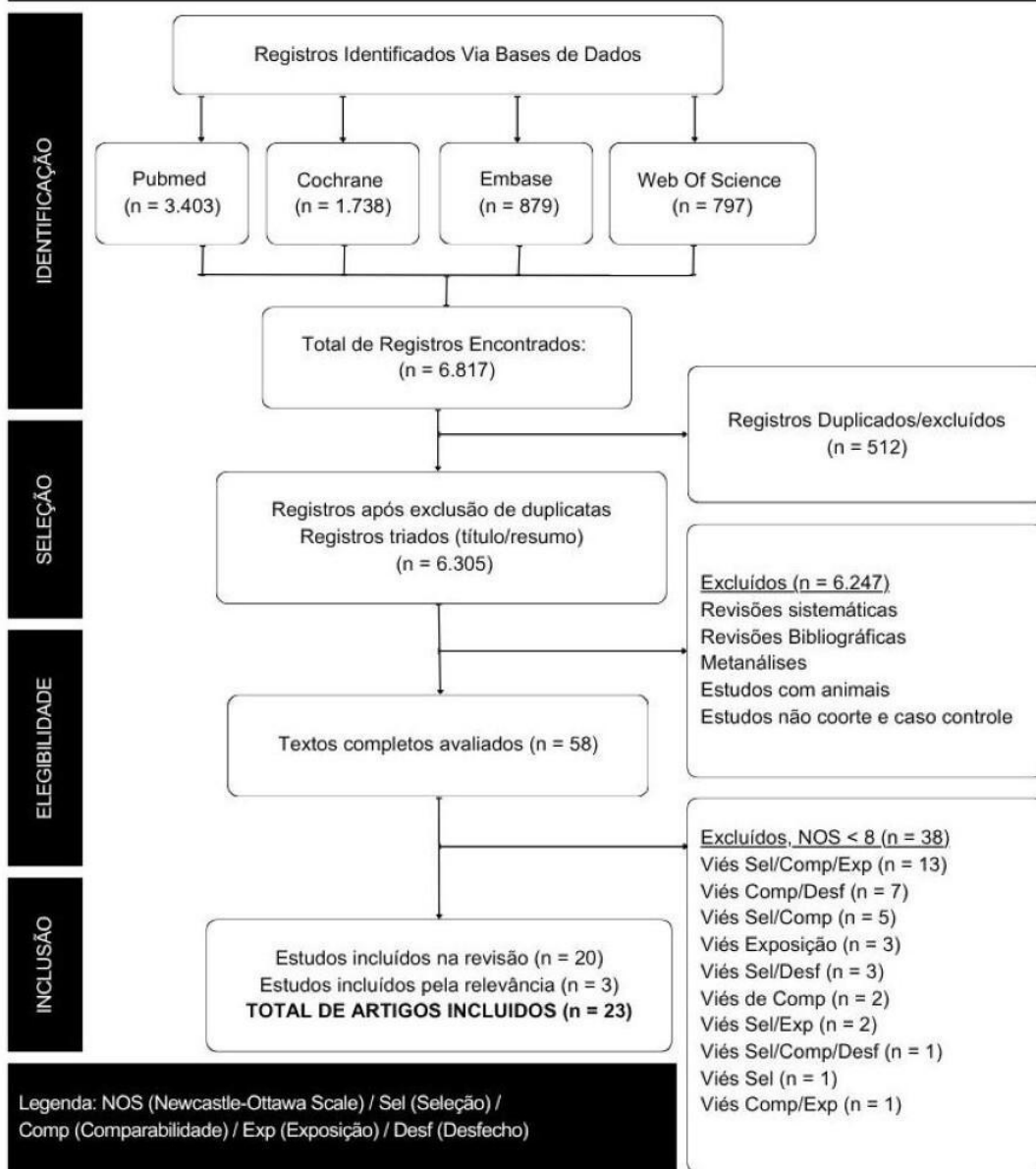
A avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais foi realizada utilizando-se a Escala de *Newcastle-Ottawa* (NOS), com suporte de ferramentas de inteligência artificial (IA) para otimizar o processo de análise. A IA auxiliou na triagem automatizada dos critérios da escala - seleção, comparabilidade e desfecho – e na extração de informações metodológicas relevantes. Para os estudos de coorte, os critérios envolveram seleção, comparabilidade e avaliação do desfecho; para os estudos caso-controle, consideraram-se seleção dos casos e controles, comparabilidade e determinação da exposição.<sup>20</sup> A pontuação máxima possível foi de nove pontos, sendo considerados de alta qualidade os estudos que obtiveram pontuação igual ou superior a oito.

## RESULTADOS

### Seleção e características dos estudos

Um total de 6.817 estudos (3.403 no PubMed, 1.738 no *Cochrane*, 797 no *Web Of Science* e 879 no *Embase*) e ao final mais 3 estudos relevantes retirados de estudos referenciados, estudo *umbrella review* da *British Medical Journal*<sup>94</sup> e em documento oficial e recente da F.D.A (*Food and Drug Administration*)<sup>86</sup> sobre paracetamol. Inicialmente 512 estudos foram excluídos por serem duplicados. Após a leitura dos títulos e/ou resumos, 6.247 estudos foram excluídos por serem irrelevantes para fatores pré-natais, perinatais ou neonatais e risco de Transtorno Espectro Autista (TEA), por não atenderem os critérios de inclusão ou não possuírem dados utilizáveis. Após a triagem, 58 estudos foram submetidos à leitura completa e à avaliação de qualidade metodológica pela ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS). Destes, 38 foram excluídos por não atingirem pontuação mínima de 8 pontos, sendo considerados de baixa qualidade e alto risco de viés. Permaneceram, portanto, 20 estudos elegíveis, aos quais se somaram três estudos sobre o paracetamol, todos com pontuação 8 ou 9 na NOS, caracterizando baixo risco de viés. Assim, a revisão final incluiu 23 estudos. O processo de seleção é mostrado na Figura. 1

**Figura 1 - Fluxograma representativo do método de revisão sistemática**



### Tipos de estudo e fatores de risco pré-natais e perinatais

Entre os estudos incluídos, 20 foram de coorte e três de caso-controle. Do total, 12 abordaram um único fator de risco, e 11 avaliaram múltiplos determinantes. Quatro fatores não mostraram associação com TEA, enquanto os demais apresentaram aumento do risco, tanto em análises brutas quanto ajustadas por confundidores, embora alguns tenham perdido significância após ajuste.

A Tabela 2 lista por estudo os resultados, as características de cada estudo: autor, ano e país; desenho do estudo (coorte, caso-controle); tamanho da amostra, casos e grupo não afetado de comparação; fatores de risco examinados; os resultados do estudo, incluindo indicadores de significância estatística, prevalência de exposições entre casos e controles, taxas ou riscos de autismo em todos os níveis de exposição, (OR, HR, RR, AOR, AHR ou ARR em IC 95%) e a pontuação obtida com a Ferramenta Newcastle-Ottawa Scale (NOS). A Tabela 3 lista, por fator de risco, quais estudos abordaram, o tamanho da amostra avaliada e os resultados encontrados.

Tabela 2 - Resumo das características dos estudos incluídos.

<b>Autor /Ano / País</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>N casos / N controles</b>	<b>Exposições avaliadas</b>	<b>Medida de associação (IC 95%)</b>	<b>Conclusão</b>	<b>Risco de Viés (NOS)</b>
Ahlqvist et al., 2024 (Suécia) <sup>21</sup>	Coorte	Casos: 185.909 Controles : 2.294.888 Coorte de Irmãos (1.773.747 irmãos completos)	Uso de Paracetamol na gestação	TEA: HR 1,06 (IC95% 1,04–1,09)/ Análise entre irmãos as associações desapareceram: TEA: HR 0,98 (IC95% 0,94–1,02)	Sem evidência causal. As associações observadas em análises populacionais provavelmente refletem fatores de confusão não controlados (como genética e ambiente familiar compartilhado), e não um efeito direto do paracetamol.	9/9 – Baixo
Becerra-Culqui TA et al. 2018 (EUA) <sup>22</sup>	Coorte	Total incluído: 81.993 criança/mãe) /Expostos a vacinas dTpa durante a gestação: 39.077/Não expostos a vacina: 42.916/Casos de TEA diagnosticados: 1.341	Vacina contra difteria, tétano e coqueluche (dTpa) durante a gestação	Sem associação com risco de TEA (HR≈0,85; IC95% 0,77–0,95)	Sem associação	9/9 – Baixo
Becerra-Culqui TA et al., 2022 (EUA) <sup>23</sup>	Coorte	46.257 gestantes vacinadas contra influenza durante a gestação/38.482 não vacinadas/ 571 gestantes com infecção por influenza documentada/ TEA 1.930 crianças.	Infecção/vacina influenza gestacional	Nenhuma associação entre vacinação ou infecção por influenza pré-natal e risco de TEA (HR≈1,04; IC95% 0,95–1,13)	Sem associação	8/9 – Baixo

Tabela 2 - Resumo das características dos estudos incluídos. Continuação.

Autor /Ano / País	Tipo de Estudo	N casos / N controles	Exposições avaliadas	Medida de associação (IC 95%)	Conclusão	Risco de Viés (NOS)
Curran EA et al., 2015 (Suécia) <sup>24</sup>	Coorte	Casos: 2.697.315; TEA: 28.290;	Via de parto (vaginal, vaginal assistido, cesárea eletiva ou de emergência)	Cesariana eletiva associada ao TEA (AHR, 1,19; IC 95%, 1,12-1,26) no modelo tradicional/coorte; sem associação na análise entre irmãos (não causal).	Cesariana eletiva: ↑ ~20% nas chances de TEA após ajuste para fatores de confusão. No entanto, NULA associação em análises usando controles irmãos.	9/9 – Baixo
Edlund S et al., 2024 (Suécia) <sup>25</sup>	Coorte	TEA: 996; Controles: 9.960	Idade materna, tabagismo, Índice de Massa Corporal (IMC), Diabetes mellitus gestacional (DMG), cesárea, prematuridade	Idade materna ≥40 anos: maior risco de TEA (OR ajustado 1,46; IC95% 1,05–2,02), sobretudo em TEA moderado/severo. Paridade: A primiparidade aumentou o risco de TEA (OR 1,23; IC95% 1,07–1,41). Tabagismo materno: associado a risco aumentado de TEA (OR 1,49; IC95% 1,22–1,82). IMC materno: Sobrepeso (25–29,9): OR 1,41 (IC95% 1,20–1,65), Obesidade (≥30): OR 1,76 (IC95% 1,46–2,12).	Os fatores mais consistentes foram: tabagismo materno, IMC elevado (sobrepeso/obesidade) e parto cesáreo de emergência. A idade materna avançada mostrou associação mais forte com TEA moderado/severo e casos familiares.	8/9 – Baixo

Tabela 2 - Resumo das características dos estudos incluídos. Continuação.

Autor /Ano / País	Tipo de Estudo	N casos / N controles	Exposições avaliadas	Medida de associação (IC 95%)	Conclusão	Risco de Viés (NOS)
Gardner RM et al., 2015 (Suécia) <sup>26</sup>	Coorte	Controle:333.057; Casos: 6.420	IMC materno/paterno; ganho de peso gestacional de acordo IMC (baixo peso: 12,5–18 kg; peso normal 11,5–16 kg; sobrepeso 7–11,5 kg; obesidade: 5–9 kg)	Sobrepeso/obesidade materna ↑ risco (OR ~1,94); efeito atenua em análise entre irmãos; Ganho de PESO Gestacional (GWG) associação em forma de U com TEA na prole no nível populacional (AOR insuficiente 1,22 1,07–1,40; OU excessivo 1,23 (1,08–1,40).	Os resultados em nível populacional sugeriram que o IMC materno estava associado ao TEA. O risco de TEA foi observado tanto para muito pouco GWG quanto para muito GWG. Provável confusão familiar	9/9 – Baixo
Getahun D. et al. (EUA, 2017) <sup>27</sup>	Coorte	Grupo de comparação:395.405; Casos TEA=6.255	Condições pré-parto (p.ex. pré-eclâmpsia) e intraparto (p.ex. asfixia; Apgar<7; apresentação pélvica)	Pré-eclâmpsia (AHR 1,26; (1,13–1,41) em grupos raciais / étnicos brancos e negros., hispânicos: asfixia ao nascer HR≈1,8 (1,2–2,7) e Apgar<7 HR≈2,6 (1,4–4,6)	Asfíxia ao nascer e pré-eclâmpsia e ↑ TEA na infância, mesmo após a contabilização de idade no parto e outros potenciais fatores de confusão.	9/9 – Baixo
Heo JS et al., 2025 (Coreia do Sul) <sup>28</sup>	Coorte	Casos:75.105 pares; TEA: 777	Idade materna, IMC, complicações obstétricas	Associação positiva ao TEA para: IMC <18,5 risco ↑ em meninos e meninas ou ≥25 risco ↑ apenas em meninas, Idade materna ≥35 anos: risco ↑ em ambos os sexos	Este estudo identificou o IMC e a idade materna avançada ao nascer como preditores significativos de TEA.	8/9 – Baixo

Tabela 2 - Resumo das características dos estudos incluídos. Continuação.

<b>Autor /Ano / País</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>N casos / N controles</b>	<b>Exposições avaliadas</b>	<b>Medida de associação (IC 95%)</b>	<b>Conclusão</b>	<b>Risco de Viés (NOS)</b>
Janecka M. et al. (Israel, 2018) <sup>29</sup>	Caso-controle	1.405 casos TEA e 94.844 controles; estudo de base populacional com pareamento	Uso materno de medicamentos que afetam neurotransmissão (34 grupos) durante a gestação	Associações iniciais em alguns grupos de fármacos; efeito amplamente explicado por diagnósticos maternos (confundimento). Após ajuste, poucas associações persistiram	Medicamentos que afetam os sistemas de neurotransmissores nesta amostra não teve associação com as estimativas de risco de TEA.	9/9 – Baixo
Ji et al., 2019 (EUA) <sup>30</sup>	Coorte	TEA:66; Controles:327	Metabólitos de paracetamol no sangue do cordão. 2º tercil: aproximadamente 65,9–103,0 ng/mL. 3º tercil: ≥103,1 ng/mL	OR ~2–3 (tercil alto vs baixo) / 2º tercil → OR 2,14 (IC95% 0,93–5,13) para TEA / 3º tercil → OR 3,62 (IC95% 1,62–8,60) para TEA	Os biomarcadores de paracetamol no plasma do cordão umbilical foram associados a risco significativamente maior de TEA na infância, em relação dose-resposta. Crianças no 2º tercil tinham ~2x mais risco de TEA em relação ao 1º tercil. Crianças no 3º tercil tinham ~3x mais risco de TEA.	9/9 – Baixo
Kanina A et al., 2025 (Suécia) <sup>31</sup>	Coorte	N:1.669.830 nascimentos; 21.038 TEA	Icterícia neonatal; idade gestacional; peso ao nascer	Associação bruta: icterícia neonatal aumentava o risco de TEA (HR = 1,48; IC95%: 1,37–1,60). Atenuada após ajuste (HR =1,02; IC95%: 0,93–1,12); Pós-termo apresentaram HR ≈ 1,9; IC95%: 1,15–3,19)↑ risco para TEA	A associação inicial entre icterícia neonatal e TEA foi confundida por prematuridade e baixo peso ao nascer. A pesquisa reforça que é crucial considerar fatores perinatais (idade gestacional, peso, complicações) em análises sobre riscos ambientais para TEA	9/9 – Baixo

Tabela 2 - Resumo das características dos estudos incluídos. Continuação.

Autor /Ano / País	Tipo de Estudo	N casos / N controles	Exposições avaliadas	Medida de associação (IC 95%)	Conclusão	Risco de Viés (NOS)
Khaiman C et al. (Tailândia, 2015) <sup>32</sup>	Caso-controle	235 casos TEA vs 235 controles; caso-controle	Vários pré/perinatais, história familiar/Idade parental; história familiar de transtornos neuropsiquiátricos;	Idade parental avançada e história familiar: maior chance de TEA (ex.: AOR≈3,55 para idade parental; OR≈2,91 para história familiar; ORs maiores para parentes de 1º grau)	Associação para idade paterna avançada (>35 anos de idade) e a história familiar de transtornos neuropsiquiátricos foram fatores de risco potenciais para TEA	9/9 – Baixo
Liew et al., 2015 (Dinamarca) <sup>33</sup>	Coorte	Controles 63.295; TEA:1.027	Uso de Paracetamol na gestação	Qualquer uso durante a gestação: associado a maior risco de TEA (HR 1,19; IC95% 0,97–1,45). Uso no 2º e 3º trimestres: risco mais evidente para TEA (HR 1,42; IC95% 1,05–1,91). Uso por ≤20 semanas: Risco de TEA não significativo. >20 semanas de uso → HR 1,50 (IC95% 0,99–2,26) para TEA em geral. → HR 1,77 (IC95% 1,17–2,68) para TEA).	O estudo concluiu que o uso prolongado de paracetamol durante a gestação, especialmente no 2º e 3º trimestres, está associado ao aumento do risco de TEA, em particular do autismo infantil.	9/9 – Baixo
Maher GM et al., 2019 (Suécia) <sup>34</sup>	Coorte	Controles 2.842.230; Casos 54.071	Hipertensão na gestação, pré-eclâmpsia, pequeno para idade gestacional (PIG)	Pré-eclâmpsia ↑ risco TEA (ARR): 1.25 (1.19, 1.30). Associação maior com PIG. ARR 1.66 (1.49, 1.85)	A pré-eclâmpsia ↑ 25% na probabilidade de TEA. Sem associação com hipertensão crônica. Pré-eclâmpsia e PIG ↑ ~60% a força da associação.	9/9 – Baixo

Tabela 2 - Resumo das características dos estudos incluídos. Continuação.

Autor /Ano / País	Tipo de Estudo	N casos / N controles	Exposições avaliadas	Medida de associação (IC 95%)	Conclusão	Risco de Viés (NOS)
Menashe I et al., 2019 (Israel) <sup>35</sup>	Coorte	Casos:347 TEA; Controles: 2.226	Cesárea (anestesia geral vs. outras)	O parto por cesariana (CS) foi significativamente associado ao TEA (valores de P = 0,019). CS + anestesia geral (GA) aumentam o risco de TEA (OR = 1,618, IC 95%: 1,176-2,226). Exposição a CS + GA afeta crianças com TEA mais severo (OR = 2,52; IC 95% = 1,488 - 4,275).	Cesariana, por si só, não aumenta o risco de TEA; o efeito observado parece estar ligado à exposição à anestesia geral, que possivelmente não causa TEA diretamente, mas pode influenciar a gravidade clínica do transtorno	8/9 – Baixo
Oudin A. et al. (Suécia, 2019) <sup>36</sup>	Coorte	N:48.571 nascimentos;	Exposição pré-natal a poluição do ar (níveis de óxido de nitrogênio modelado (NOx))	Maior NOx associado a maior risco de TEA (ex.: Q4 (maior exposição) vs Q1 (menor exposição) no 1º trimestre, OR≈1,40; IC95% 1,02–1,92) Achados mistos/fracos	Crianças no quartil mais alto de exposição a NOx durante a gestação apresentaram maior risco de autismo, mesmo os níveis de NOx sendo abaixo dos limites da OMS	9/9 – Baixo
Panjwani AA et al., 2019 (EUA) <sup>37</sup>	Coorte	N:789 pares; Casos:89 TEA	Obesidade/Diabetes mellitus( DM) materno; aminoácidos essenciais de cadeia ramificada (BCAA) plasmáticos	Obesidade/DM maternos + BCAA ↑ risco de TEA, risco maior que duas vezes maior de ter um filho menino com TEA (odds ratio (OR) 2,33, IC 95% 1,18, 4,60).	Encontramos associações conjuntas entre OB/DM materno e BCAAs plasmáticos maternos elevados e entre sexo masculino infantil no risco de TEA.	8/9 – Baixo

Tabela 2 - Resumo das características dos estudos incluídos. Continuação.

<b>Autor /Ano / País</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>N casos / N controles</b>	<b>Exposições avaliadas</b>	<b>Medida de associação (IC 95%)</b>	<b>Conclusão</b>	<b>Risco de Viés (NOS)</b>
Ren T et al., 2022 (Dinamarca) <sup>38</sup>	Coorte	N:624.952 nascimentos únicos; 7.671 TEA	Analgesia peridural no parto (LEA)	Na coorte: HR 1,11 (1,04–1,18). Em irmãos: HR 1,03 (0,84–1,27) → sem associação.	Nossos achados não apoiaram uma associação	9/9 – Baixo
Song IG et al. (República da Coreia, 2022) <sup>39</sup>	Coorte	N: 2.359.324 crianças;	Baixo peso ao nascer por categorias (<1,0 kg; 1,5–1,9 kg; 2,0–2,4 kg; ref: 3,0–3,4 kg)	AOR: 10,57 (<1,0 kg); 3,25 (1,5–1,9 kg); 1,91 (2,0–2,4 kg). Ao excluir síndromes/condições perinatais: 2,20 (1,5–1,9 kg) e 1,83 (2,0–2,4 kg)	Associação com Baixo Peso Ao Nascer (especialmente 1,5–2,4 kg)	9/9 – Baixo
Tusa BS et al., 2025 (Austrália) <sup>40</sup>	Coorte	N= 223.068 pares; 1.443 TEA	Transtornos depressivos maternos perinatais/pré-natais	Depressão materna associada a TEA (ARR ≈1,6–1,8).	Associação positiva	9/9 – Baixo
von Ehrenstein OS et al. (EUA, 2019) <sup>41</sup>	Caso-controle	N:38.331 (2.961 TEA; 35.370 controles); caso-controle populacional na Califórnia (1998–2010)	Exposição pré-natal a pesticidas (glifosato, organofosforados, piretroides). Endereços de nascimento e moradia da amostra catalogados com as aplicações de pesticidas data, local e quantidade de ingrediente ativo aplicado	Associação positiva para glifosato (OR≈1,16; IC95% 1,06–1,27) e alguns outros pesticidas; riscos consistentes em diferentes janelas de exposição.	Associação positiva	8/9 – Baixo

Tabela 2 - Resumo das características dos estudos incluídos. Continuação.

Autor /Ano / País	Tipo de Estudo	N casos / N controles	Exposições avaliadas	Medida de associação (IC 95%)	Conclusão	Risco de Viés (NOS)
Vui LT et al., 2022 (Taiwan) <sup>42</sup>	Coorte	N: 24.668; TEA:517	Fatores perinatais (sexo, mecônio ao nascimento, retardo de crescimento intrauterino (RCIU), icterícia neonatal, desequilíbrio eletrolítico, hipoglicemia e nascimentos gemelares.)	Histórico materno de aborto/morte fetal: OR = 4,5 (IC95%: 3,4–5,8); Diabetes/hipertensão/Pré-eclâmpsia na gestação: OR = 7,7 (IC95%: 3,5–16,9); Estresse ou transtorno mental na gestação: OR = 4,1 (IC95%: 2,4–7,3), Parto cesáreo/assistido: OR = 1,6 (IC95%: 1,3–2,1), Icterícia neonatal: OR = 1,7 (IC95%: 1,1–2,9), Síndrome do desconforto respiratório neonatal: OR = 6,2 (IC95%: 3,3–11,7), Convulsões neonatais: OR = 8,2 (IC95%: 5,5–12,3)	O estudo demonstrou que fatores adversos na gestação (como doenças maternas, estresse e condições clínicas), no parto (como cesariana) e no período neonatal (icterícia, desconforto respiratório e convulsões) estão fortemente associados ao risco aumentado de TEA.	8/9 – Baixo
Yu X et al. (EUA, 2023) <sup>43</sup>	Coorte	N=246.420 nascidos únicos	Poluição: Ozônio (O3), material particulado < 2,5 µm (PM2.5) e <10 µm de diâmetro e Dióxido de nitrogênio (NO2) na gestação; MIA: infecções, DM materna e DMG)	DM pré-gestacional associada a maior risco (HR≈1,45). DMG <24S com tendência limítrofe. PM10/NO2 não significativos; sugeriu risco com O3 em interação com DMG precoce	A poluição atmosférica (PM2.5) e condições de ativação imune materna (MIA) são fatores de risco para TEA, mas não identificou que esses fatores interagem entre si para potencializar ainda mais esse risco.	9/9 – Baixo

Tabela 3 . Fatores de risco pré-natais e perinatais para o autismo.

<b>Exposição</b>	<b>Estudos</b>	<b>Amostra</b>	<b>Resultados</b>
Idade materna avançada ao nascer	Edlund et al. <sup>25</sup> , Heo et al. <sup>28</sup>	86.061 indivíduos	>40anos (OR 1,46) TEA moderado/severo (aOR 2,86); Associação positiva via SHAP para idade materna avançada ( $\approx 0,02-0,03$ ) < 35a para meninos e > 35 anos para meninas
Idade paterna avançada	Khaiman C et al. <sup>32</sup>	470 indivíduos	Associação para idade paterna avançada (>35 anos de idade) maior chance de TEA (AOR $\approx 3,55$ )
IMC materno aumentado	Heo JS et al. <sup>28</sup> , Panjwani et al. <sup>37</sup> , Edlund et al. <sup>25</sup>	408.951 indivíduos	Associação positiva ao TEA (IMC <18,5 risco $\uparrow$ em meninos e meninas ou $\geq 25$ risco $\uparrow$ apenas em meninas) / Obesidade materna (BMI $\geq 30$ ) $\uparrow$ casos TEA (aOR = 1,30) - OB/DM e BCAAs elevados (aOR 2,33) para TEA + meninos o risco foi 10,79 vezes maior. / Sobrepeso (IMC 25–29,9): (aOR = 1,41) Obesidade (IMC $\geq 30$ ): (AOR = 1,76)
Pré-eclâmpsia/Doença Hipertensiva específica da gestação (DHEG)	Getahun D et al. <sup>27</sup> , Vui et al. <sup>42</sup> , Maher GM et al. <sup>34</sup> , Yu X et al. <sup>43</sup>	842.450 indivíduos	Pré-eclâmpsia HR = 1,26 (IC95%: 1,13–1,41) / Hipertensão-Pré-eclâmpsia-Diabetes na gestação: AOR = 7,7 (IC95%: 3,5–16,9) / Pré-eclâmpsia $\uparrow$ risco TEA (ARR): 1.25, IC 95%: 1.19, 1.30). Associação maior com PIG. ARR 1.66 (IC 95%: 1.49, 1.85) / HAS (incluindo DHEG/pré eclâmpsia) apresentou a associação mais forte, $\uparrow$ de 30% no risco
Diabetes Mellitus Gestacional	Heo JS et al. <sup>28</sup> , Panjwani et al. <sup>37</sup> , Yu X et al. <sup>43</sup>	394.645 indivíduos	DM/OB e BCAAs elevados (aOR 2,33) para TEA + meninos o risco foi 10,79 vezes maior. / Diabetes-Hipertensão-Pré-eclâmpsia na gestação: aOR = 7,7 (IC95%: 3,5–16,9) / Diabetes (pré-existente ou gestacional): HR = 1,11 (IC95%: 1,01 – 1,22)
História familiar de transtornos neuropsiquiátricos	Khaiman C et al. <sup>32</sup>	470 indivíduos	História familiar de transtornos neuropsiquiátricos (OR $\approx 2,91$ )
Depressão materna associada ao TEA e o Uso de Medicamentos que afetam os sistemas de neurotransmissores: inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS)	Tusa BS et al. <sup>40</sup> , Janecka M. et al. <sup>29</sup>	319317 indivíduos	Depressão materna associada a TEA (RR ajustado $\approx 1,6-1,8$ ). Associação positiva / Medicamentos que afetam os sistemas de neurotransmissores nesta amostra não teve associação com as estimativas de risco de TEA.

Tabela 3 . Fatores de risco pré-natais e perinatais para o autismo. Continuação

<b>Exposição</b>	<b>Estudos</b>	<b>Amostra</b>	<b>Resultados</b>
Infecção pela influenza na gestação	Becerra-Culqui TA et al. <sup>23</sup>	84.739 indivíduos	Sem associação: Infecção a Influenza Vs TEA
Tabagismo materno	Edlund et al. <sup>25</sup>	11300 indivíduos	Tabagismo materno: associado a risco aumentado de TEA (OR 1,49; IC95% 1,22–1,82)
Exposição pré-natal a pesticidas e TEA	von Ehrenstein et al. <sup>41</sup>	38331 indivíduos	Associação positiva para glifosato (OR≈1,16; IC95% 1,06–1,27) e alguns outros pesticidas; riscos consistentes em diferentes janelas de exposição
Exposição pré-natal a Poluição atmosférica (NOx, O3)	Oudin et al., Yu et al. <sup>36</sup>	367.322 indivíduos	Exposição a NOx associado a maior risco de TEA (ex.: Q4 (maior exposição) vs Q1 (menor exposição) no 1º trimestre, OR≈1,40; IC95% 1,02–1,92), mesmo os níveis de NOx sendo abaixo dos limites da OMS / A exposição materna ao PM2.5 durante a gestação é um fator de risco independente para TEA - HR = 1,07 (IC95%: 1,02 – 1,12). O efeito mais forte foi observado para matéria orgânica (OM) e sulfato (SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> ).
Vacinação no pré-natal: influenza e dTpa	Becerra-Culqui TA et al. <sup>22</sup> , Becerra-Culqui TA et al. <sup>23</sup> ,	81.993 gestantes.	Sem associação: Vacina Influenza Vs TEA ; Sem associação: Vacina dTpa Vs TEA
Uso de Paracetamol na gestação – Uso prolongado	Liew et al. <sup>33</sup> , Ahlqvist et al., Ji et al. <sup>21</sup>	65318 indivíduos	Uso no 2º e 3º trimestres (HR 1,42 (1,05 1,91). Exposição: ≤20 semanas de uso: Risco de TEA não significativo. >20 semanas de uso → Sem significância para TEA em geral. → HR 1,77 (1,17–2,68) para autismo infantil / TEA: HR 1,06 (1,04–1,09) Análise entre irmãos as associações desapareceram: TEA: HR 0,98 (0,94–1,02) Análises populacionais provavelmente refletem fatores de confusão não controlados / OR ~2–3 (tercil alto vs baixo) / 2º tercil → OR 2,14 (0,93–5,13) para TEA / 3º tercil → OR 3,62 (1,62–8,60) para TEA. Crianças no 2º tercil tinham ~2x mais risco de TEA em relação ao 1º tercil. Crianças no 3º tercil tinham ~3x mais risco de TEA.
Icterícia neonatal e TEA	Kanina A et al. <sup>31</sup> , Vui et al. <sup>42</sup>	1.712.381 indivíduos	Associação bruta: icterícia neonatal aumentava o risco de TEA (HR = 1,48; IC95%: 1,37–1,60). Atenuada após ajuste (HR =1,02; IC95%: 0,93–1,12); / Icterícia neonatal: OR = 1,7 (IC95%: 1,1–2,9)

Tabela 3 . Fatores de risco pré-natais e perinatais para o autismo. Continuação

Exposição	Estudos	Amostra	Resultados
Cesariana eletiva / Cesárea com anestesia geral / Analgesia peridural no parto (LEA)	Curran EA et al. <sup>24</sup> , Menashe et al. <sup>35</sup> , Ren T et al. <sup>38</sup> , Edlund et al. <sup>25</sup> , Vui et al. <sup>42</sup>	1.293.923 indivíduos	Cesariana eletiva: ↑ ~20%TEA com ajustes e NULA associação em irmãos / CS + anestesia geral (GA) aumentam o risco de TEA (OR = 1,618, IC 95%: 1,176-2,226). CS + GA afeta apenas as crianças mais severamente diagnosticadas com TEA (OR = 2,52; IC 95% = 1,488 - 4,275). / Analgesia peridural no parto (LEA). Na coorte: HR 1,11 (IC95% 1,04–1,18). Em irmãos: HR 1,03 (IC95% 0,84–1,27) → sem associação / Cesárea eletiva (CS eletiva): associada TEA casos moderados/graves AOR ≈ 1,46 (IC 95%: 1,02–2,09) para TEA moderado/grave e em casos de TEA com histórico familiar OR ≈ 1,47 (IC 95%: 1,04–2,09) para TEA familiar. Cesárea de emergência: associação significativa com todos os subgrupos de TEA, inclusive com e sem deficiência intelectual. AOR ≈ 1,40–1,48 (ICs todos significativos) Parto cesáreo-assistido: OR = 1,6 (IC95%: 1,3–2,1)
Outros Fatores Perinatais	Getahun D. et al. <sup>27</sup> , Vui LT et al. <sup>42</sup> , Song IG et al. <sup>39</sup>	2.587.863 indivíduos.	Raça-hispânicos: asfixia ao nascer HR≈1,8 (1,2–2,7) e Apgar<7 HR≈2,6 (1,4–4,6) / Síndrome do desconforto respiratório neonatal: OR = 6,2 (IC95%: 3,3–11,7) / Associação com Baixo Peso Ao Nascer (especialmente 1,5–2,4 kg) Ao excluir síndromes perinatais: 2,20 (1,5–1,9 kg) e 1,83 (2,0–2,4 kg)

## DISCUSSÃO

### Pré-eclâmpsia/DHEG como fator de risco para TEA

Quatro estudos foram incluídos sendo os achados muito consistentes: na coorte Kaiser Permanente–EUA (Getahun D. et al.)<sup>27</sup>, a pré-eclâmpsia esteve associada a maior risco de TEA (HR ajustado 1,26; IC95% 1,13–1,41) na análise de múltiplas variáveis. Em outra coorte, (Maher G.M. et al.)<sup>34</sup> foi estimado um HR 1,25 (1,19–1,30) para pré-eclâmpsia, porém entre irmãos teve um efeito mais atenuado (HR 1,17; 1,06–1,28), apontando que parte dessa associação pode refletir fatores familiares/genéticos compartilhados, embora um componente causal permaneça viável. Além disso, no estudo Yu et al. (2023)<sup>43</sup> que avaliou a interação entre poluição ambiental, ativação imune materna (MIA) e hipertensão gestacional, observou-se que a hipertensão materna esteve associada independentemente ao TEA (HR 1,3). Já o estudo de Vui LT. et al, 2023<sup>42</sup> encontrou associação forte com pré-eclâmpsia, associada com diabete melito gestacional (DMG)/toxemia/hipertensão prévia, aumentando 7x o risco de TEA.

Os resultados encontrados acima são coerentes com o conjunto de evidências já descritas na literatura. Duas metanálises já estimavam efeitos modestos porém consistentes para pré-eclâmpsia (tipicamente  $OR \approx 1,4–1,5$ )<sup>13,45</sup> e uma revisão tipo *umbrella*<sup>48</sup> classificou esse achado entre as associações mais robustas, onde as doenças hipertensivas da gestação (DHEG) apresentam-se com risco 35% maior. Para pré-eclâmpsia isolada, o risco foi ainda maior ( $OR = 1,50$ ;  $IC\ 95\ \% = 1,26–1,78$ ). Na metanálise de Xu et al., 2018<sup>85</sup> foi visto um aumento global do risco para doenças hipertensivas da gestação ( $OR$  agrupado  $\approx 1,3–1,4$ ), reforçando a magnitude observada em sua revisão, associando um aumento de  $\sim 30–40\%$  no risco de TEA. Também a revisão integrativa de Modabbernia et al (2017)<sup>86</sup> enquadra a pré-eclâmpsia no eixo de fatores de risco de TEA ( $OR\ 1.34$  (1.13–1.58)). Salhia et al. (2014)<sup>46</sup> já descrevia a pré-eclâmpsia como determinante recorrente. Em conjunto, portanto, os achados da presente revisão corroboram as conclusões dessas sínteses: há aumento relativo modesto de TEA ( $\approx 30–50\%$ ), na pré-eclâmpsia/DHEG.

### Idade Paterna avançada e risco de TEA

No estudo de Khaiman et al. (2015)<sup>32</sup>, o fator idade paterna avançada ( $>35$  anos) foi um dos principais fatores de risco para TEA na população tailandesa. O estudo demonstrou

que filhos de pais com mais de 35 anos apresentaram um risco maior que 3 vezes para TEA em comparação aos filhos de pais mais jovens.

Na literatura, vemos que na metanálise de Hultman et al. (2011)<sup>44</sup>, foi observado um gradiente dose-resposta, i.e., o risco cresce por faixa etária paterna, tipicamente cerca de 1,4–1,6 vezes para pais com 40–49 anos, chegando em torno de 2 vezes para  $\geq 50$  anos. A metanálise abrangente de Wang et al. (2017)<sup>45</sup> corrobora a associação, com efeitos moderados em escala populacional (em geral, idade paterna  $\geq 35$  anos, risco 68 % maior). Gardener et al. (2011)<sup>13</sup> apresentam fator sem associação significativa para a idade paterna avançada isoladamente, após ajuste para variáveis confundidoras.

### **IMC materno aumentado e risco de TEA**

Na presente revisão, viu-se que o estudo de Edlung et al.<sup>25</sup> demonstrou o IMC com um dos preditores maternos mais fortes: faixas de sobrepeso (25–29,9) teve AOR $\approx 1,41$  (IC95% 1,20–1,65) e obesidade ( $\geq 30$ ) AOR $\approx 1,76$  (1,46–2,12) em relação ao IMC normal (18,5–24,9), com tendência dose-resposta e efeito consistente em subgrupos, sugerindo que o excesso de adiposidade é fator robusto independentemente de outras características maternas. Da mesma forma, a coorte coreana de Heo JS, 202528 considerou o IMC pré-gestacional como o preditor clínico de maior importância global. A coorte Boston Birth Cohort<sup>37</sup> indica que a adiposidade associada a diabetes materna (ob/DM) potencializa as vias metabólicas dos aminoácidos essenciais de cadeia ramificada (BCAAs) circulantes, ligadas ao risco de TEA: BCAA elevado, na presença de ob/DM, associou-se a OR ajustada $\approx 2,33$  (1,18–4,60), e a combinação “sexo masculino + BCAA alto + ob/DM” elevou o risco bruto em  $\sim 10,8$  vezes (4,40–26,42), apontando para interação biológica entre resistência à insulina/inflamação de baixo grau, desregulação de BCAAs e maior suscetibilidade masculina..

Esses achados são coerentes e bem sustentados por estudos de alta qualidade, como a revisão sistemática de Kheirouri & Alizadeh (2020)<sup>87</sup> que já apontava associação positiva entre ganho gestacional excessivo (GGE) e TEA, com tendência a dose-resposta (excessos maiores  $\rightarrow$  risco maior), embora com heterogeneidade relevante entre estudos. De forma convergente, a meta-análise ampla de Gohari et al. (2024)<sup>88</sup> estimou aumento de risco para adiposidade pré-concepção/gravidez em OR  $\sim 1,3$  para obesidade e  $\sim 1,15$ – $1,2$  para sobrepeso. A revisão umbrella de Kim (2019)<sup>48</sup> classificou a evidência para obesidade como sugestiva/moderada (excesso de peso materno antes ou durante a gravidez — RR  $\approx$

1,28 (IC 95%: 1,19 – 1,36)). Em termos de coorte, Hisle-Gorman et al. (2018) reportaram aOR ≈1,29 para obesidade materna.

Fatores metabólicos maternos estão associados a um aumento moderado, porém consistente, no risco de autismo na prole. A prevenção e o controle dessas condições antes e durante a gestação podem reduzir a incidência de TEA relacionada a causas metabólicas.<sup>86</sup>

### **Depressão materna, uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e risco de TEA**

O estudo de Tusa et al. (2025)<sup>40</sup> encontrado na revisão investigou mais de 223.000 pares mãe-filho na Austrália e confirmou que a depressão materna perinatal — tanto pré-natal quanto pós-natal — está associada a um aumento significativo no risco de TEA na prole, mesmo após controle por múltiplos fatores confundidores. O risco ajustado foi 1,61 (IC95% 1,12–2,32) para depressão antenatal, 1,85 (1,20–2,86) para pós-natal, e 1,80 (1,33–2,43) para depressão perinatal total, indicando um incremento médio de 60–85% no risco relativo. Os resultados corroboram metanálises prévias, como Chen et al. (2020)<sup>49</sup> e Rai et al. (2013)<sup>89</sup>, que apontam riscos aumentados entre 49% e 150%..

A metanálise de Wu et al. (2024)<sup>50</sup> em relação a Tusa et al. (2025)<sup>40</sup> converge para um aumento relativo modesto a moderado (em geral na faixa ~1,3–1,6), com resultados consistentes ao estratificar por momento da depressão e após ajustes ampliados. Na coorte nacional dinamarquesa, Musliner et al. (2020)<sup>90</sup> foram observadas associações positivas tanto para depressão materna quanto paterna, sinalizando componente familiar/genético que pode atenuar, mas não anular, a associação materna.

Ayano et al. (2019)<sup>51</sup> demonstraram que a depressão materna e os transtornos de humor parentais aumentam o risco de TEA nos filhos em até 60%.

Quanto ao uso de antidepressivos ISRS durante a gestação, os achados convergem para a ausência de associação independente com TEA após controle por fatores psiquiátricos maternos. Mezzacappa et al. (2017)<sup>52</sup> observaram um risco de 45% que perdeu significância após ajuste; Kaplan et al. (2017)<sup>53</sup> relataram risco de 42% com o mesmo padrão; e Zhou et al. (2018)<sup>54</sup> estimaram RR 1,13 (IC95% 0,93–1,39), não significativo, em mais de 2 milhões de participantes. Assim, o aumento inicial parece decorrer de confusão por indicação (depressão subjacente).

Em conjunto, as evidências indicam que a depressão materna perinatal está associada a risco aumentado de TEA ( $\approx 30\text{--}80\%$ ), enquanto o uso de ISRS isoladamente não representa risco causal.

### **Exposição pré-natal a Poluição atmosférica (NO<sub>x</sub>, O<sub>3</sub>) e risco de TEA**

Os dois estudos incluídos nesta revisão, Yu et al. (2023)<sup>43</sup> e Oudin et al. (2019)<sup>36</sup>, reforçam a associação entre exposição pré-natal à poluição atmosférica e risco aumentado de TEA. Em Oudin et al. (2019)<sup>36</sup>, a exposição gestacional ao dióxido de nitrogênio (NO<sub>x</sub>) foi associada a um risco 40% maior de TEA ao comparar o quartil mais alto com o mais baixo, indicando que a exposição intrauterina a poluentes de tráfego pode alterar o neurodesenvolvimento fetal. De modo complementar, Yu et al. (2023)<sup>43</sup> observaram aumento de risco de TEA com exposição média gestacional ao material particulado fino (PM<sub>2.5</sub>) (HR = 1,07; IC95% 1,03–1,12) bem como com os principais componentes químicos: carbono negro, matéria orgânica, nitrato e sulfato.

Os resultados obtidos são coerentes e bem sustentados por meta-análises e estudos fonte-específicos: Lam et al. (2016)<sup>55</sup> e Flores-Pajot et al. (2016)<sup>56</sup> já apontavam efeitos pequenos, porém consistentes para NO<sub>2</sub> e PM<sub>2.5</sub> achado que foi atualizado e reforçado por Dutheil et al. (2021)<sup>57</sup> e Amnuaylojaroen et al. (2024)<sup>58</sup>, ambos mostrando associações positivas com heterogeneidade moderada e sinais de dose–resposta. Segundo Amnuaylojaroen et al. (2024)<sup>58</sup>, a poluição atmosférica gestacional é um fator de risco independente — de efeito pequeno a moderado — para TEA

### **Exposição pré-natal a pesticidas e risco de TEA**

O estudo de von Ehrenstein et al. (2019)<sup>41</sup>, com 296.247 crianças na Califórnia, demonstrou que a exposição gestacional a pesticidas agrícolas, especialmente organofosforados, piretroides e carbamatos, numa distância de 2 km da residência materna aumentou o risco de TEA em 30–40% (OR 1,25–1,46), com maior efeito no 2º–3º trimestres. Resultados semelhantes foram observados por Becerra-Culqui et al. (2018)<sup>59</sup> e Shelton et al. (2014)<sup>60</sup>, com elevação de cerca de 20–60% no risco..

### **Infecção pela Influenza na gestação e risco de TEA**

No estudo de Becerra-Culqui et al. (2022)<sup>23</sup> com 84.739 pares mãe-filho numa coorte retrospectiva, não foi observada associação estatisticamente significativa entre infecção por influenza e TEA (HR = 1,12; IC95% = 0,66–1,89).

Os seus achados se alinham às análises que isolam influenza, que tendem a mostrar uma associação nula ou muito atenuada após controle rigoroso. Por outro lado, Tioleco et al. (2021)<sup>62</sup> e Jiang et al. (2016)<sup>63</sup> sintetizam um sinal positivo global para infecções maternas (com gradiente por gravidade e trimestre, sugerindo janelas de maior vulnerabilidade), - Infecções hospitalizadas (moderadas a graves) 1,48 (1,27 – 1,72) - Risco significativamente mais alto, e Infecções não hospitalizadas (leves) 1,12 (0,99 – 1,27) com associação fraca/não significativa.

Estudos focais em influenza, tais como Zerbo et al. (2017)<sup>61</sup> em grande coorte norte-americana, não encontraram aumento significativo de TEA com infecção por influenza, da mesma forma que Becerra-Culqui et al., na nossa análise. .

### **Idade materna avançada e risco de TEA**

Os dois estudos incluídos na presente revisão — Edlund et al. (2024)<sup>25</sup> e Heo et al. (2025)<sup>28</sup> — investigaram a associação entre idade materna avançada e risco de transtorno do espectro autista (TEA) na prole. No estudo de Edlund et al. (2024)<sup>25</sup>, observou-se que o risco de TEA aumenta de forma significativa a partir dos 40 anos de idade materna (AOR = 1,46; IC95%: 1,05–2,02), sendo ainda mais acentuado nos fenótipos moderados e severos do transtorno (35–39 anos: AOR = 1,47; IC95%: 1,06–2,03; ≥40 anos: AOR = 2,86; IC95%: 1,74–4,71). De maneira complementar, Heo et al. (2025)<sup>28</sup> identificaram a idade materna ao parto como um dos preditores mais relevantes para o risco de TEA, evidenciando uma associação positiva contínua, com aumento progressivo da probabilidade prevista de diagnóstico à medida que a idade materna se eleva.

O padrão de efeito contínuo descrito por Heo (2025)<sup>28</sup> e o aumento concentrado em idades ≥40 anos relatado por Edlund (2024)<sup>25</sup> corroboram as conclusões das metanálises clássicas de Gardener et al. (2011)<sup>13</sup> e Wang et al. (2017)<sup>14</sup>, que apontaram um risco moderado de TEA associado à idade materna avançada (OR aproximado entre 1,3 e 1,5). De forma semelhante, a revisão sistemática com metanálise de Sandin et al. (2012)<sup>16</sup> demonstrou um gradiente dose-resposta por década de vida, enquanto a *umbrella review* de Kim et al. (2019)<sup>48</sup> classificou a idade materna avançada entre os fatores com evidência mais robusta e consistente de associação com o TEA.

## **Diabetes Gestacional e risco de TEA**

Os três estudos incluídos — Heo et al. (2025)<sup>28</sup>, Panjwani et al. (2019)<sup>37</sup> e Yu et al. (2023)<sup>43</sup> — convergem ao demonstrar que a diabetes mellitus durante a gestação constitui um fator de risco significativo para o transtorno do espectro autista (TEA).

No estudo de Heo et al. (2025)<sup>28</sup>, tanto a diabetes gestacional quanto a diabetes pré-existente foram incluídas entre as variáveis metabólicas de maior importância preditiva no modelo de *machine learning* para TEA, apresentando associação positiva e independente após ajuste multivariado.

De modo semelhante, Panjwani et al. (2019)<sup>37</sup> observaram que a presença de obesidade e/ou diabetes materna (ob/DM) esteve associada a um aumento superior a duas vezes no risco de TEA quando combinada com níveis elevados de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA). O risco foi ainda mais pronunciado entre os recém-nascidos do sexo masculino (OR = 10,79; IC95%: 4,40–26,42).

Por sua vez, Yu et al. (2023)<sup>43</sup> identificaram que a hipertensão e a diabetes gestacional, ambas consideradas condições associadas à ativação imune materna (MIA), aumentaram o risco de TEA (HR = 1,30; IC95%: 1,19–1,42). Essa associação manteve-se significativa mesmo após o ajuste para exposição a poluentes atmosféricos (PM<sub>2.5</sub>), indicando um efeito independente dos distúrbios metabólico-inflamatórios.

De forma congruente, as metanálises clássicas de Gardener et al. (2011)<sup>13</sup> e Wang et al. (2017)<sup>14</sup> já haviam relatado aumentos modestos, porém consistentes, no risco de TEA associados à diabetes mellitus gestacional (DMG), geralmente na ordem de 10% a 30%. Em contrapartida, Xu et al. (2014)<sup>64</sup> evidenciou estimativas mais elevadas para a diabetes pré-gestacional, sugerindo um gradiente de severidade e tempo de exposição. Mais recentemente, a revisão de Wan et al. (2025)<sup>65</sup> confirmou a direção do efeito, com estimativas agrupadas entre 1,2 e 1,5, e valores mais altos quando a hiperglicemia precede a gestação. Adicionalmente, coortes de grande porte, como a de Hisle-Gorman et al. (2018)<sup>79</sup>, reforçaram a robustez dessa associação, demonstrando aumento do risco de TEA mesmo após ajuste extensivo para potenciais confundidores.

## **História familiar de transtornos neuropsiquiátricos e risco de TEA**

O estudo de Khaiman et al. (2015)<sup>32</sup> incluído identificou o histórico familiar de transtornos neuropsiquiátricos como um fator de risco robusto para o transtorno do espectro autista (TEA), especialmente quando esses distúrbios estavam presentes na linha paterna. Em uma amostra de 235 casos e 235 controles, a presença de pelo menos um familiar afetado em três gerações aumentou o risco de TEA em quase três vezes, com risco ainda maior quando os familiares eram de primeiro grau (AOR = 5,84; IC 95% = 1,79–19,1), irmãos (AOR = 6,09; IC 95% = 1,16–31,92) ou parentes paternos (AOR = 2,87; IC 95% = 1,29–6,39)

Os achados são fortemente corroborados por coortes populacionais e metanálises recentes. Em Yin et al. (2024)<sup>66</sup> e Shayestehfar et al. (2023)<sup>66</sup> (Suécia–Finlândia), praticamente todos os diagnósticos psiquiátricos parentais se associaram a maior risco de TEA nos filhos. Xie et al. (2019)<sup>91</sup> mostrou forte agregação familiar de TEA (com e sem deficiência intelectual). Da mesma forma, a metanálise de Shayestehfar et al. (2023)<sup>67</sup> encontrou para esquizofrenia parental um risco aproximado de 2,4 vezes de TEA na prole. Dados de coortes clínicas amplas, como Hisle-Gorman et al., (2018)<sup>79</sup>, também apontam associações positivas para história parental de transtornos do humor/psicoses após múltiplos ajustes.

### **Tabagismo Materno e risco de TEA**

O estudo de Edlund et al. (2024)<sup>25</sup> identificou o tabagismo materno durante a gestação como um fator de risco significativo para o desenvolvimento de transtorno do espectro autista (TEA) na prole. A análise, que incluiu 996 casos de TEA e 9.960 controles, demonstrou que mães que fumaram no início da gravidez apresentaram risco aumentado em 49% para TEA nos filhos, associação que se manteve significativa após ajustes multivariados.

Os achados de Edlund et al. (2024)<sup>25</sup>, com AOR por volta de 1,5, estão em consonância com as metanálises de Rosen et al. (2015)<sup>68</sup> e Wang et al. (2017)<sup>45</sup>, as quais identificaram estimativas agrupadas variando de nulas a discretamente positivas após controle para fatores socioeconômicos e clínicos. Em contrapartida, as revisões de Tang et al. (2015)<sup>69</sup> e Jung et al. (2017)<sup>70</sup> sugeriram aumentos modestos no risco, geralmente entre 10% e 30%, com efeitos mais evidentes em subgrupos específicos, como crianças com TEA sem deficiência intelectual ou expostas ao tabagismo no início da gestação.

### **Tipo de parto e risco de TEA**

Os estudos incluídos (Curran et al., 2015<sup>24</sup>; Menashe et al., 2019<sup>35</sup>; Ren et al., 2021<sup>38</sup>; Edlund et al., 2024<sup>25</sup> e Vui et al., 2023<sup>42</sup>) convergem em indicar que intervenções obstétricas, particularmente cesariana eletiva, cesariana sob anestesia geral e o uso de analgesia peridural (LEA), podem estar associadas a um aumento modesto, porém significativo, no risco de TEA na prole. Em Curran et al.<sup>24</sup>, a cesariana eletiva foi associada a um risco 23% maior de TEA, independentemente de complicações gestacionais. Menashe et al. (2019)<sup>35</sup> reforçaram esse achado em uma metanálise multinacional, encontrando risco relativo agrupado de 1,26 (IC95% = 1,18–1,34) para cesarianas, especialmente sob anestesia geral. De forma semelhante, Ren et al. (2021)<sup>38</sup> observaram que a LEA esteve associada a um aumento de 1,37 vezes no risco de TEA. Em Edlund et al. (2024)<sup>25</sup>, o modelo multivariado também indicou associação positiva entre cesariana e TEA, embora atenuada após ajuste para comorbidades maternas e antecedentes obstétricos, sugerindo confusão residual por indicações médicas. Já Vui et al. (2023)<sup>42</sup>, em uma amostra populacional do Vietnã de 42.551 crianças, identificaram a via de parto (cesariana) como um dos principais fatores perinatais associados ao diagnóstico de TEA.

Esses achados vão ao encontro da metanálise de Zhang et al., (2019)<sup>71</sup> que reportou um excesso relativo (cerca de 20–30%) para TEA após cesariana, enquanto Curran et al., (2015)<sup>24</sup> mostraram que a associação atenua substancialmente em comparação entre irmãos. Para LEA, a metanálise de Chen et al., (2022)<sup>92</sup> encontrou elevação de cerca de 20%, reforçada por Wang et al., (2022)<sup>93</sup>, mas ambos destacam heterogeneidade e risco de viés; já a atualização de Chen et al., (2024)<sup>72</sup> para cesariana manteve um OR agrupado por volta de 1,3 para TEA, novamente com atenuação nos estudos mais ajustados.

### **Icterícia Neonatal e TEA**

O estudo de Kanina et al. (2025)<sup>31</sup> avaliou a associação entre icterícia neonatal e risco de transtorno do espectro autista (TEA) em uma coorte sueca composta por 1,6 milhão de indivíduos nascidos entre 1992 e 2010. Na análise bruta, observou-se uma associação significativa entre icterícia neonatal e TEA (HR = 1,48; IC95%: 1,37–1,60). Contudo, após o ajuste para fatores perinatais, em especial idade gestacional e peso ao nascer, a associação perdeu significância (HR ajustado = 1,02; IC95%: 0,93–1,12), indicando confusão substancial por prematuridade.

Os autores concluíram que a icterícia, isoladamente, não exerce efeito causal direto, sendo o risco observado explicado predominantemente por fatores perinatais correlatos. Os

resultados sustentam que, na população geral, a icterícia funciona mais como marcador de vulnerabilidade neonatal do que como fator etiológico independente para o TEA.

Esses achados estão em consonância com as metanálises iniciais de Amin et al. (2011)<sup>73</sup> e Gardener et al. (2011)<sup>13</sup>, bem como com sínteses subsequentes, como a de Jenabi et al. (2020)<sup>74</sup>, que identificaram elevações modestas no risco quando a exposição foi definida por diagnóstico clínico ou necessidade de fototerapia, mas com alta heterogeneidade e controle limitado de prematuridade e comorbidades neonatais. Em contrapartida, Kujabi et al. (2021)<sup>75</sup>, ao restringir a análise a estudos de menor risco de viés e com ajustes robustos para prematuridade e baixo peso ao nascer, encontrou estimativas próximas da nulidade, resultado compatível com as conclusões de Kanina et al.

Em síntese, o conjunto das evidências apoia a conclusão central de que a icterícia neonatal não aumenta o risco de TEA, sendo o excesso de risco observado em estudos menos ajustados amplamente explicados por fatores perinatais, especialmente prematuridade e baixo peso ao nascer.

### **Vacinação para Influenza e Dtpa na gestação e TEA**

De acordo com a presente revisão, o estudo envolvendo aproximadamente 84 mil pares mãe-filho da coorte Kaiser Permanente<sup>22, 23</sup> demonstrou que a vacinação contra influenza durante a gestação não se associou ao risco de transtorno do espectro autista (TEA) nos filhos (HR = 1,04; IC95%: 0,95–1,13). A análise por trimestre de gestação também não revelou diferenças significativas. Resultados semelhantes foram observados na coorte de dTpa da mesma rede (≈82 mil pares), na qual a vacinação não aumentou o risco de TEA (HR não ajustado = 0,98 [0,88–1,09]; HR ajustado = 0,85 [0,77–0,95]), mantendo-se estáveis segundo ano de nascimento e paridade.

Os autores destacam que as vacinas induzem ativação imune transitória e de baixa magnitude, diferindo substancialmente da resposta inflamatória desencadeada por infecções febris — estas, sim, candidatas plausíveis a influenciar o risco de TEA. Assim, os achados das grandes coortes com ajuste por escore de propensão não corroboram aumento de risco de TEA após vacinação gestacional contra influenza ou dTpa, reforçando a segurança e a recomendação da imunização materna como medida de proteção materno-infantil (Becerra-Culqui TA et al., 2022<sup>22</sup>; Becerra-Culqui TA et al., 2018<sup>23</sup>).

Esses resultados são consistentes com os de coortes populacionais de larga escala, como Ludvigsson et al. (2019)<sup>76</sup> e Zerbo et al. (2017)<sup>61</sup>, que igualmente não identificaram

aumento de risco de TEA após exposição à vacina contra influenza, incluindo a cepa H1N1. O sinal positivo isolado por trimestre observado em Zerbo et al. (2017)<sup>61</sup> perdeu significância após correção para múltiplas comparações. Além disso, revisões sistemáticas e metanálises amplas (Kawai, 2021<sup>77</sup>; Foo, 2023<sup>78</sup>) concluíram pela ausência de efeitos adversos neurodesenvolvimentais relacionados à vacinação gestacional.

### **Outros fatores perinatais e TEA**

Os três estudos (Getahun et al. (2017)<sup>27</sup>, Vui et al. (2023)<sup>42</sup> e In Gyu Son et al. (2022)<sup>39</sup>) evidenciam de forma consistente que fatores perinatais associados à hipóxia, asfixia neonatal, baixo Apgar, síndrome do desconforto respiratório e baixo peso ao nascer, estão fortemente relacionados ao aumento do risco de TEA. No estudo de Getahun et al., realizado com 401.660 crianças, a exposição a complicações intraparto, incluindo asfixia e Apgar <7, foi associada a um risco 10% maior de TEA, aumentando para 44% quando coexistiam condições ante e intraparto. Observou-se também que o Apgar <7 elevou o risco quase três vezes. estudo de Vui et al. (2023)<sup>42</sup>, com 40.243 crianças, confirmou-se a relevância desses fatores: asfixia perinatal (OR 5,65; IC95%: 3,27–9,76), baixo peso ao nascer (OR 2,56; IC95%: 1,68–3,90) e síndrome do desconforto respiratório neonatal (OR 27,6; IC95%: 17,98–42,36) mostraram-se significativamente associados ao TEA. O estudo de In Gyu Son et al. (2022)<sup>39</sup>, utilizando dados de mais de 2,1 milhões de nascidos, demonstrou uma associação robusta entre baixo peso ao nascer e risco de TEA: OR 3,25 (IC95%: 2,95–3,59) para 1,5–1,9 kg e OR 1,91 (IC95%: 1,79–2,05) para 2,0–2,4 kg, mesmo após ajuste para idade gestacional.

Os achados perinatais da revisão, alinham-se com o padrão mostrado por metanálises e coortes de grande porte: a metanálise de Gardener et al. (2011)<sup>13</sup> já indicava aumento de risco modesto a moderado para TEA em crianças expostas a complicações hipóxico-isquêmicas, enquanto Wang et al. (2017)<sup>45</sup> atualizou esse fato, mantendo a direção positiva para indicadores de sofrimento perinatal; em paralelo, a revisão de Kim et al. (2019)<sup>48</sup> classificou fatores perinatais ligados a hipóxia/instabilidade respiratória entre as associações mais consistentes e a coorte de Hisle-Gorman et al. (2018)<sup>79</sup> corroborou associações independentes após ajuste extenso.

### **Uso de paracetamol na gestação e risco de TEA**

A associação entre o uso de paracetamol durante a gestação e o aumento do risco de TEA, especialmente em exposições prolongadas, encontra respaldo em estudos com delineamentos e métricas heterogêneas, embora os resultados sejam contestados quando há controle mais rigoroso de fatores de confusão.

Na coorte prospectiva de Liew et al. (2015)<sup>33</sup>, o uso materno de paracetamol foi associado ao TEA com sintomas hipercinéticos (HR = 1,51; IC95%: 1,19–1,92), apresentando gradiente de duração — uso nos três trimestres (HR ≈ 1,39) e uso por mais de 20 semanas, que quase duplicou o risco desse subtipo. Não houve, entretanto, sinal de associação com TEA sem hiperatividade, sugerindo um fenótipo mais sensível à exposição ou à condição que motivou o uso (por exemplo, febre ou dor).

Em contraste, a maior coorte nacional sueca, com análise entre irmãos (≈2,48 milhões de crianças), identificou apenas aumentos marginais em modelos convencionais (autismo HR = 1,05), os quais desapareceram na comparação entre irmãos (HR = 0,98; IC95%: 0,93–1,04), sem padrão dose–resposta, indicando que fatores familiares, genéticos e por indicação clínica explicam grande parte das associações observadas (Ahlqvist VH, 2024<sup>21</sup>).

De forma complementar, um estudo baseado em biomarcadores — com mensuração de metabólitos de paracetamol no sangue do cordão umbilical — mostrou associação em dose–resposta com TEA (tercil alto vs. baixo: OR = 3,62; IC95%: 1,62–8,60), reforçando a plausibilidade biológica quando a exposição fetal é diretamente quantificada, embora o tamanho amostral limitado e possíveis vieses de seleção restrinjam a generalização dos achados (Ji Y, Azuine RE, Zhang Y, et al.<sup>30</sup>).

Apesar desses resultados, não há consenso na literatura recente. A metanálise de Masarwa et al. (2022)<sup>80</sup> identificou aumentos modestos porém consistentes no risco de TEA (tipicamente da ordem de 10–20%, com sinais de dose/duração em subgrupos), compatíveis com os achados para uso prolongado. Em contrapartida, a revisão de Kwok et al. (2022)<sup>81</sup> classificou a evidência como fraca ou sugestiva, destacando heterogeneidade entre estudos, viés de publicação e confusão por indicação (isto é, uso motivado por febre ou dor, que por si só podem interferir no risco neurodesenvolvimental).

De modo semelhante, a síntese sistemática de Prada et al. (2025)<sup>82</sup> reconhece plausibilidade biológica — envolvendo processos inflamatórios, estresse oxidativo, modulação das vias das prostaglandinas/COX e possíveis efeitos epigenéticos —, mas ressalta que grande parte das evidências depende de dados autorreferidos, carece de caracterização precisa de dose, duração e momento de exposição, e não controla adequadamente os fatores familiares e genéticos.

Por fim, diretrizes internacionais recentes — como o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, 2025)<sup>83</sup> e The Lancet (2025)<sup>84</sup> — não reconhecem evidência de causalidade, recomendando o uso criterioso do paracetamol durante a gestação, na menor dose eficaz e pelo menor tempo possível.

### **Mecanismos fisiopatológicos plausíveis ligados aos fatores de risco.**

Os fatores pré-natais e perinatais associados ao TEA atuam por vias comuns, incluindo inflamação materna, estresse oxidativo, disfunção placentária, hipóxia fetal e alterações epigenéticas que comprometem o neurodesenvolvimento em janelas críticas. A Tabela 4 resume os fatores de risco e os possíveis mecanismos e vias biológicas plausíveis descritos pelos estudos discutidos, que podem justificar a ocorrência de TEA nos indivíduos expostos.

Tabela 4 – Fatores de risco para TEA e seus mecanismos/efeitos plausíveis

Fatores de Risco	Mecanismo / Efeito Plausível
Idade paterna avançada; Idade materna avançada; Obesidade e diabetes; Pesticidas; História familiar psiquiátrica; Uso de Paracetamol	Alterações Epigenéticas / Genéticas: Mutações de novo, falhas de metilação ; Envelhecimento reprodutivo; Alterações epigenéticas metabólicas; Epigenotoxicidade; Variantes herdadas, predisposição poligênica. <sup>13,14,16,25,28,32,37,41,44,45,48,59,60,63,64,66,67,79-84,87,88,91</sup>
Pré-eclâmpsia / DHEG; Obesidade / IMC elevado; Diabetes gestacional; Depressão materna; Infecção por influenza (moderada/grave), Poluição atmosférica (PM2.5, NOx); Exposição a pesticidas	Neuroinflamação / Ativação Imune Materna (MIA): Inflamação sistêmica, citocinas e disfunção placentária; Inflamação crônica e hiperativação imune; Inflamação metabólica e glicotoxicidade; Inflamação sistêmica; Picos inflamatórios intensos (IL-6/IL-17), Neuroinflamação, inflamação placentária e estresse oxidativo. <sup>13,14,,23,27,28,34,36,40,42,43,45,48-51,55-64,79,85,,89,90</sup>
Pré-eclâmpsia; Tabagismo materno; Complicações perinatais (asfíxia, Apgar baixo); SDRN – Síndrome do desconforto respiratório; Parto cesariano sob anestesia geral; Baixo peso ao nascer	Mecanismo: Hipóxia Fetal / Comprometimento Oxigenação: Hipóxia fetal crônica; CO → redução do oxigênio fetal; Hipóxia aguda no parto; Hipóxia pós-natal crítica; Riscos transitórios de depressão respiratória; Vulnerabilidade à hipóxia e imaturidade pulmonar. <sup>13,24,25,27,3435,38,39,41,43,45,46,48,59,60,68-70,79,,85,</sup>
Pré-eclâmpsia / DHEG ; Obesidade; Diabetes gestacional; Poluição atmosférica; Tabagismo materna; Pesticidas; Paracetamol (uso prolongado)	Estresse Oxidativo Materno-Fetal: Dano oxidativo → alterações metabólicas, neuronais e placentárias; Estresse oxidativo elevado; Lipotoxicidade e estresse oxidativo; Glicotoxicidade e aumento de radicais livres; Danos oxidativos placentários; Alto estresse oxidativo por nicotina/CO; Neurotoxicidade oxidativa; Potencial estresse oxidativo fetal. <sup>13,14,21,25,27,28,30,33,34,37,42,43,45,46,48,63,64,68-70,79,80-85, 87,88.</sup>
Pré-eclâmpsia; Idade materna avançada, Diabetes gestacional; Obesidade; Poluição atmosférica	Disfunção Placentária - Comprometimento do transporte de nutrientes e oxigênio: Disfunção endotelial e placentária; Redução da eficiência placentária; Placenta alterada por glicotoxicidade; Inflamação placentária; Danos estruturais placentários. <sup>13,14,,23,27,28,34,36,40,42,43,45,48-51,55-64.</sup>
Pesticidas (organofosforados); Fumaça de cigarro (nicotina/CO); Poluentes atmosféricos; Bilirrubina elevada (icterícia grave)	Neurotoxicidade direta - Exposição a compostos que interferem no SNC fetal: Inibição da acetilcolinesterase; Toxicidade direta neural; Penetração de partículas ultrafinas no SNC; Neurotoxicidade cerebelar. <sup>25,36,41,43,45,55-59,60,68-70,</sup>
Cesárea eletiva; Cesárea sob anestesia geral; LEA (analgesia peridural)	Fatores obstétricos / microbiota / transição ao nascimento - Influenciam colonização intestinal e respostas iniciais: Alteração da microbiota inicial; Estresse fisiológico e respiratório; Possíveis efeitos indiretos neuroinflatórios (pequenos). <sup>23-25,35,38,42,71,72,92,93</sup>
Vacinação (Influenza, dTpa); Icterícia neonatal comum; Uso de ISRS	Mecanismo: Sem associação / mecanismo não causal - Estudos robustos mostram ausência de efeito: Sem mecanismo causal. Resposta imune leve e segura; Marcador de prematuridade, não causa direta; Confusão por indicação — efeito da depressão, não do medicamento. <sup>13,22,23,31,52-54,61,73-78,</sup>

## CONCLUSÃO

Diversos fatores pré-natais e perinatais têm sido associados ao transtorno do espectro autista (TEA). Entre os fatores maternos, destacam-se a idade materna avançada, a obesidade, a diabetes mellitus gestacional, a hipertensão arterial e a pré-eclâmpsia, que se mostraram consistentemente relacionados ao aumento do risco. Também foram observadas associações com exposição ambiental à poluição atmosférica e a pesticidas, bem como com intervenções obstétricas, especialmente o parto cesariano sob anestesia geral, e com condições neonatais adversas, como asfixia ao nascer e baixo peso ao nascer.

Em contrapartida, a vacinação e as infecções por influenza durante a gestação não demonstraram associação significativa com o risco de TEA. O uso prolongado de paracetamol apresentou apenas uma relação fraca e não causal.

A identificação e o manejo adequados desses fatores constituem medidas fundamentais para a prevenção de desfechos adversos no neurodesenvolvimento e para a formulação de políticas públicas eficazes voltadas à saúde materno-infantil.

## REFERÊNCIAS

1. Associação Americana de Psiquiatria. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. Capítulo: Transtornos do Neurodesenvolvimento; p. 50-59.
2. Ribeiro ACP, Nave CR, Antonucci AT, Batistella VA. Fatores etiológicos e riscos associados ao transtorno do espectro autista: revisão bibliográfica. *Jornal Paranaense de Pediatria*. 2021;22(1):1–12. Disponível em: <http://www.jornaldepediatria.org.br/>. doi:10.5935/1676-0166.20210016. Acessado em 20 agosto 2025
3. Maenner MJ, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among 8-year-old children — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2020. *MMWR Surveill Summ*. 2023;72(SS-2):1–14. doi:10.15585/mmwr.ss7202a1.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. *Portaria nº 7, de 12 de abril de 2022*. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
5. SANTA CATARINA. Fundação Catarinense de Educação Especial (FCEE). *Portal do Autismo: Dados* [Internet]. Disponível em: <https://www.fcee.sc.gov.br/portal-do-autismo/8-categoria-institucional/9999-dadosdos>. Acesso em: 16 jul. 2024.
6. Daniolou S, Pandis N, Znoj H. The effectiveness of early interventions for children with autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2022;11(17):5100. doi:10.3390/jcm11175100. PMID: 36079029; PMCID: PMC9457367.
7. Lovaas OI. Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *J Consult Clin Psychol*. 1987;55(1):3–9.
8. Campbell M, et al. Treatment of autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(2):134–143.
9. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics*. 2010;125(1):e17–e23.
10. Andalécio ACGSAM, Gomes CGS, Silveira AD, Oliveira IM, Castro RC. Efeitos de 5 anos de intervenção comportamental intensiva no desenvolvimento de uma criança com autismo. *Rev Bras Educ Espec* [Internet]. 2019 Jul;25(3):389–402. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1413-65382519000300003>. Acesso em 15 set 2025.

11. Horlin C, Falkmer M, Parsons R, Albrecht MA, Falkmer T. The cost of autism spectrum disorders. *PLoS One*. 2014;9(9):e106552. doi:10.1371/journal.pone.0106552
12. Yuan JJ, et al. Prenatal, perinatal, and parental risk factors for autism spectrum disorder in China: a case-control study. *BMC Psychiatry*. 2024;24:219. doi:10.1186/s12888-024-05643-0.
13. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;128(2):344-355. doi:10.1542/peds.2010-1036
14. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(18):e6696. doi:10.1097/MD.0000000000006696.
15. Moore GS, Kneitel AW, Walker CK, Gilbert WM, Xing G. Autism risk in small- and large-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(4):314.e1–314.e9. doi:10.1016/j.ajog.2012.01.044.
16. Sandin S, Hultman CM, Klevzon A, Gross R, MacCabe JH, Reichenberg A. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(5):477–486.e1. doi:10.1016/j.jaac.2012.02.018.
17. Brito FSV, Lima DLS, Aguiar JS, Porto GAC, Leal BO, Sousa GC. Fatores associados ao transtorno do espectro autista: revisão de literatura. Capítulo 29 – *Scientia & Saúde*. 2023;29:313-21. doi:10.55232/1087001.29
18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Epidemiol Serv Saúde*. 2022;31(2):e2022107. doi:10.1590/S1679-49742022000200033. Available at: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-4974202200020170](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-4974202200020170) . Accessed on: October 11, 2025.
19. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4.
20. Bitencourt FV, Oliveira LB, Massignan C, Stefani CM, Canto GL. Análise da qualidade metodológica de estudos observacionais (coorte e caso-controle) com a ferramenta Newcastle-Ottawa Scale (NOS). In: Canto GL, Stefani CM, Massignan C,

- organizadoras. *Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático*. Florianópolis: Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências – COBE UFSC; 2021. Cap. 10. Disponível em: <https://guiariscodeviescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-10-analise-da-qualidade-metodologica-de-estudos-observacionais-coorte-e-caso-controle-com-a-ferramenta-newcastle-otawa-scale-nos/>. Acesso em: 1 ago. 2025.
21. Ahlqvist VH, Sjöqvist H, Dalman C, et al. Prenatal exposure to acetaminophen and risk of autism spectrum disorder in childhood. *[Título completo do periódico]*. [Ano];Volume:[páginas].
  22. Becerra-Culqui TA, Getahun D, Chiu V, Sy LS, Tseng HF. Prenatal tetanus, diphtheria, acellular pertussis vaccination and autism spectrum disorder. *Pediatrics*. 2018;142(3):e20180120. doi:10.1542/peds.2018-0120.
  23. Becerra-Culqui TA, Getahun D, Chiu V, Sy LS, Tseng HF. Prenatal influenza vaccination or influenza infection and autism spectrum disorder in offspring. *Clin Infect Dis*. 2022;75(7):1140-8. doi:10.1093/cid/ciac101.
  24. Curran EA, Dalman C, Kearney PM, Kenny L, Cryan JF, Dinan TG, Khashan AS. Obstetric mode of delivery and autism spectrum disorders in Sweden: a sibling design study. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(7):713-20. doi:10.1007/s10654-015-0034-0.
  25. Edlund S, Haglund N, Bornehag C-G, Gennings C, Kiviranta H, Kolevzon A, et al. Perinatal and maternal factors associated with Autism Spectrum Disorder. medRxiv [Preprint]. 2024 Dec 24. doi:10.1101/2024.12.22.24319503.
  26. Gardner RM, Lee BK, Magnusson C, Rai D, Frisell T, Karlsson H, et al. Maternal body mass index during early pregnancy, gestational weight gain, and risk of autism spectrum disorders: results from a Swedish total population and discordant sibling study. *Int J Epidemiol*. 2015;44(3):870-83. doi:10.1093/ije/dyv081.
  27. Getahun D, Fassett MJ, Peltier MR, Wing DA, Xiang AH, Chiu V, et al. Association of perinatal risk factors with autism spectrum disorder. *Am J Perinatol*. 2017;34(3):295-304. doi:10.1055/s-0036-1597624.
  28. Heo JS, Yang S-W, Lee S, Lee K-S, Ahn KH. Sex-based differences in prenatal and perinatal predictors of autism spectrum disorder using machine learning with national health data. *Autism Res*. 2025;18(7):1330-41. doi:10.1002/aur.70054.
  29. Janecka M, Kodesh A, Levine SZ, Lusskin SI, Viktorin A, Rahman R, et al. Association of autism spectrum disorder with prenatal exposure to medication

- affecting neurotransmitter systems. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(12):1217-24. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.2728.
30. Ji Y, Azuine RE, Zhang Y, et al. Association of cord plasma biomarkers of in utero acetaminophen exposure with risk of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in childhood. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(10):[páginas]. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.3259
  31. Kanina A, Li Z, Rosenqvist M, Butwicka A, Larsson H, Johansson S, Radó MK, et al. The association between clinically diagnosed neonatal jaundice and autism: a Swedish register-based cohort study. *Acta Paediatr*. 2025;0:1–10. doi:10.1111/apa.70191.
  32. Khaiman C, Onnuam K, Photchanakaew S, Chonchaiya W, Suphapeetiporn K. Risk factors for autism spectrum disorder in the Thai population. *Eur J Pediatr*. 2015;174(10):1365-72. doi:10.1007/s00431-015-2544-2.
  33. Liew Z, Ritz B, Virk J, Olsen J. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: a Danish National Birth Cohort study. *Autism Res*. 2015;8(1):[páginas]. doi:10.1002/aur.1591
  34. Maher GM, Dalman C, Kearney PM, Kenny LC, Khashan AS. Association between hypertensive disorders of pregnancy and autism spectrum disorder: a population-based study. *Reprod Sci*. 2019;26(1\_suppl):65A. doi:10.1177/1933719119834079.
  35. Menashe I, Huberman M, Bashiri A, Dinstein I, Meiri G. Underlying factors of the association between cesarean section and autism spectrum disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(Suppl 6):S642. doi:10.1016/j.euroneuro.2018.11.658.
  36. Oudin A, Frondelius K, Haglund N, Källén K, Forsberg B, Gustafsson P, et al. Prenatal exposure to air pollution as a potential risk factor for autism and ADHD. *Environ Int*. 2019;133:105149. doi:10.1016/j.envint.2019.105149.
  37. Panjwani AA, Ji Y, Fahey JW, Palmer A, Wang G, Hong X, et al. Maternal obesity/diabetes, plasma branched-chain amino acids (BCAAs), and autism spectrum disorder risk in urban low-income children: evidence of sex difference. *Autism Res*. 2019;12(10):1562-73. doi:10.1002/aur.2177.
  38. Ren T, Zhang J, Yu Y, Pedersen LH, Wang H, Li F, et al. Association of labour epidural analgesia with neurodevelopmental disorders in offspring: a Danish population-based cohort study. *Br J Anaesth*. 2022;128(3):513-21. doi:10.1016/j.bja.2021.10.042.

39. Song IG, Kim HS, Cho YM, Lim YN, Moon DS, Shin SH, et al. Association between birth weight and neurodevelopmental disorders assessed using the Korean National Health Insurance Service claims data. *Sci Rep.* 2022;12:2080. doi:10.1038/s41598-022-06094-x.
40. Tusa BS, Alati R, Betts K, Ayano G, Dachev B. Associations of maternal perinatal depressive disorders with autism spectrum disorder in offspring: Findings from a data-linkage cohort study. *Aust N Z J Psychiatry.* 2025;59(3):282-92. doi:10.1177/00048674251315641.
41. von Ehrenstein OS, Ling C, Cui X, Cockburn M, Park AS, Yu F, et al. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study. *BMJ.* 2019;364:l962. doi:10.1136/bmj.l962.
42. Vui LT, Duc DM, Quynh CTT, Tuan DK, Huong NM, Thanh NTM, et al. Ante-, peri-, and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in Vietnam: a population-based cross-sectional survey. *Iran J Public Health.* 2023;52(5):950-9.
43. Yu X, Rahman MM, Carter SA, Lin JC, Zhuang Z, Chow T, et al. Prenatal air pollution, maternal immune activation, and autism spectrum disorder. *Environ Int.* 2023;179:108148. doi:10.1016/j.envint.2023.108148.
44. Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Molecular Psychiatry.* 2011;16(12):1203–1212. doi:10.1038/mp.2010.121
45. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(18):e6696. doi:10.1097/MD.0000000000006696
46. Salhia HO, Al-Nasser LA, Taher LS, Al-Khathaami AM, El-Metwally AA. Systemic review of the epidemiology of autism in Arab Gulf countries. *Neurosciences (Riyadh).* 2014;19(4):291–296. PMID: PMC4727667.
47. Gohari MR, Shafiee M, Daneshparvar M, Shojaei A, Sadeghi O, Asadi M, et al. Associations between maternal preconception and pregnancy adiposity and neuropsychiatric and behavioral outcomes in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research.* 2024;338:115812. doi:10.1016/j.psychres.2024.115812

48. Kim JY, Son MJ, Son CY, Radua J, Eisenhut M, Gressier F, et al. Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: an umbrella review of the evidence. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(7):590-600. doi:10.1016/S2215-0366(19)30181-6
49. Chen Q, Sjölander A, Långström N, Rodriguez A, Serlachius E, D'Onofrio BM, et al. Maternal depression, antidepressant use, and risk of autism spectrum disorders: population-based cohort study. *BMJ*. 2020;368:m473. doi:10.1136/bmj.m473.
50. Wu Y, Gao L, Hu Z, Sun Y, Wang M, Zhang H, et al. Maternal pre- and perinatal depression and the risk of autism spectrum disorders in offspring: systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):662. doi:10.1186/s12888-024-06409-2
51. Ayano G, Yohannes K, Abraha M. Risk of autistic spectrum disorder in offspring with parental mood disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2019; 257: 337-345. doi:10.1016/j.jad.2019.07.033
52. Mezzacappa A, Lasica PA, Gianfagna F, Cazas O, Hardy P, Falissard B, et al. Risk for autism spectrum disorders according to period of prenatal antidepressant exposure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(6):555–563. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.0124.
53. Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar S, Sozmen K. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of autism spectrum disorder in children: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(5):1010–1018. doi:10.1111/bcp.13189.
54. Zhou X, Zhang Y, Li Y, Shi L, Cai S, Huang Y, et al. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and risk of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Autism*. 2018;9:18. doi:10.1186/s13229-018-0203-1.
55. Lam J, Sutton P, Kalkbrenner A, Windham G, Halladay A, Koustas E, et al. A systematic review and meta-analysis of multiple airborne pollutants and autism spectrum disorder. *PLoS One*. 2016;11(9):e0161851. doi:10.1371/journal.pone.0161851
56. Flores-Pajot MC, Ofner M, Do MT, Lavigne E, Villeneuve PJ. Childhood autism spectrum disorders and exposure to nitrogen dioxide and particulate matter air pollution: a review and meta-analysis. *Environmental Research*. 2016;151:763-776. doi:10.1016/j.envres.2016.08.041

57. Dutheil F, Comptour A, Morlon R, Mermillod M, Pereira B, Baker JS, et al. Autism spectrum disorder and air pollution: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Pollution*. 2021;278:116856. doi:10.1016/j.envpol.2021.11685
58. Amnuaylojaroen T, Parasin N, Saokaew S, et al. Exploring the association between early-life air pollution exposure and autism spectrum disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Toxicology*. 2024;125:108582. doi:10.1016/j.reprotox.2024.108582
59. Becerra-Culqui TA, Getahun D, Chiu V, Sy LS, Tseng HF, Ritz B, et al. Prenatal exposure to ambient pesticides and risk for autism spectrum disorder and intellectual disability. *Am J Psychiatry*. 2018;175(11):1097–1105. doi:10.1176/appi.ajp.2018.17101129.
60. Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, et al. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environ Health Perspect*. 2014;122(10):1103–1109. doi:10.1289/ehp.1307044.
61. Zerbo O, Qian Y, Yoshida C, Fireman BH, Klein NP, Croen LA. Association Between Influenza Infection and Vaccination During Pregnancy and Risk of Autism Spectrum Disorder. *JAMA Pediatr*. 2017;171(1):e163609. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.3609
62. Tioleco N, Silberman AE, Stratigos K, Banerjee-Basu S, Spann MN, Whitaker AH, Turner JB. Prenatal maternal infection and risk for autism in offspring: a meta-analysis. *Autism Research*. 2021;14(11):2287-2314. doi:10.1002/aur.2499
63. Jiang HY, Xu LL, Shao L, Xia RM, Yu ZH, Ling ZX, et al. Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2016;58:165–172. doi:10.1016/j.bbi.2016.06.005
64. Xu G, Jing J, Bowers K, Liu B, Bao W. Maternal diabetes and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(4):766–775. doi:10.1007/s10803-013-1928-2
65. Wan H, Zhang C, Li H, Yang T, Zhang Y. Maternal diabetes during pregnancy and offspring's risk of autism: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2025;174:160–170. doi:10.1016/j.jpsychires.2025.01.003
66. Yin L, Sourander A, Kuja-Halkola R, Cheslack-Postava K, Jokiranta-Olkonemi E, Suvisaari J, et al. Association between parental psychiatric disorders and risk of

- offspring autism spectrum disorder: a Swedish and Finnish population-based cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;40:100792. doi:10.1016/j.lanepe.2024.100792
67. Shayestehfar M, Malakouti SK, Amini H, Davoudi M, Khazaie H, Eskandari H, et al. Parental schizophrenia and risk of autism spectrum disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Nord J Psychiatry.* 2023;77(3):205–215. doi:10.1080/08039488.2022.2070664
68. Rosen BN, Lee BK, Lee NL, Yang Y, Newschaffer CJ. Maternal smoking and autism spectrum disorder: a meta-analysis. *J Autism Dev Disord.* 2015;45(6):1689–1698. doi:10.1007/s10803-014-2327-z
69. Tang S, Wang Y, Gong X, Wang G, Han L, Peng Y, et al. Maternal smoking and risk of autism spectrum disorder in offspring: a meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(8):10418–10431.
70. Jung Y, Lee AM, McKee M, Kim Y. Maternal smoking during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in offspring: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:4315. doi:10.1038/s41598-017-04626-w
71. Zhang T, Sidorchuk A, Sevilla-Cermeño L, Vilaplana-Pérez A, Chang Z, Larsson H, et al. Association of cesarean delivery with risk of neurodevelopmental and psychiatric disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019;2(8):e1910236. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.10236
72. Chen M, Lin Y, Yu C, Fu R, Shentu H, Yao J, et al. Effect of cesarean section on the risk of autism spectrum disorders/attention deficit hyperactivity disorder in offspring: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;309(2):439–455. doi:10.1007/s00404-023-07059-9
73. Amin SB, Smith T, Wang H. Is neonatal jaundice associated with autism spectrum disorders: a systematic review. *J Autism Dev Disord.* 2011;41(11):1455–1463. doi:10.1007/s10803-010-1166-9
74. Jenabi E, Bashirian S, Khazaei S, Basiri Z, Moghbeli N, Rezayi A. The association between neonatal jaundice and autism spectrum disorders among children: a meta-analysis. *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(1):8–13. doi:10.3345/kjp.2019.00616
75. Kujabi ML, Hallberg J, Karlsson L, Schollin J, Håkansson S, Ludvigsson JF, et al. Neonatal jaundice and autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res.* 2021;89(7):1650–1659. doi:10.1038/s41390-020-01253-4

76. Ludvigsson JF, Winell H, Sandin S, Chattingius S, Stephansson O, Pasternak B, et al. Maternal influenza A(H1N1) immunization during pregnancy and risk for autism spectrum disorder in offspring: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2019;170(7):443–451. doi:10.7326/M18-3369
77. Kawai AT, Li Q, Andrade SE, Cheetham TC, Funch D, Greene SK, et al. Maternal influenza vaccination and adverse birth and health outcomes in offspring: a systematic review. *Vaccine.* 2021;39(8):1183–1198. doi:10.1016/j.vaccine.2020.12.078
78. Foo D, Fell DB, Walker M, Jorgensen S, Kwong JC, Wilson K, et al. Association between maternal influenza vaccination and neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Environmental Health.* 2023;22(1):59. doi:10.1186/s12940-023-01025-
79. Hisle-Gorman E, Susi A, Stokes T, Gorman GH, Erdie-Lalena CR, Nylund CM. Prenatal, perinatal, and neonatal risk factors of autism spectrum disorder. *Pediatric Research.* 2018;84(2):190-198. doi:10.1038/s41390-018-0027-0
80. Masarwa R, Levine H, Gorelik E, Reif S, Perlman A, Matok I. Acetaminophen use during pregnancy and the risk of attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology.* 2022;51(3):771–788. doi:10.1093/ije/dyac003
81. Kwok J, Luedecke E, Hall HA, Murray AL, Auyeung B. Analgesic drug use in pregnancy and neurodevelopment outcomes: an umbrella review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;136:104607. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104607
82. Prada D, Ritz B, Bauer AZ, Baccarelli AA. Evaluation of the evidence on acetaminophen use and neurodevelopmental disorders using the Navigation Guide methodology. *Environmental Health.* 2025;24(1):56. doi:10.1186/s12940-025-01208-0
83. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Statement: Acetaminophen use during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2025;146(5):e210–e215. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/statements>
84. The Lancet Editorial Board. Paracetamol (acetaminophen) use during pregnancy and autism risk: evidence does not support causal association. *Lancet.* 2025;406(10435):1125–1128. doi:10.1016/S0140-6736(25)02015-3.
85. Xu C, Zhang Y, Wang Q, Xu Z, Chen Y, Zhang C, et al. Association between hypertensive disorders of pregnancy and risk of autism in offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Oncotarget.* 2018;9(2):1452-1462. doi:10.18632/oncotarget.23106

86. U.S. Food and Drug Administration. FDA responds to evidence of possible association between autism and acetaminophen use during pregnancy [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2025 Sept 22. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-responds-evidence-possible-association-between-autism-and-acetaminophen-use-during-pregnancy>. Accessed on Nov. 1, 2025.
87. Kheirouri S, Alizadeh M. Maternal excessive gestational weight gain as a risk factor for autism spectrum disorder in offspring: a systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020;20(1):634. doi:10.1186/s12884-020-03333-6
88. Gohari MR, Shafiee M, Daneshparvar M, Shojaei A, Sadeghi O, Asadi M, et al. Associations between maternal preconception and pregnancy adiposity and neuropsychiatric and behavioral outcomes in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*. 2024;338:115812. doi:10.1016/j.psychres.2024.115812
89. Rai D, Lee BK, Dalman C, Golding J, Lewis G, Magnusson C. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ*. 2013;346:f2059. doi:10.1136/bmj.f2059.
90. Musliner KL, Liu X, Gasse C, Christensen J, Wimberley T, Munk-Olsen T. Association of parental depression with offspring attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: A nationwide birth cohort study. *J Affect Disord*. 2020; 272: 545–552. doi:10.1016/j.jad.2020.03.142.
91. Xie S, Karlsson H, Dalman C, Widman L, Rai D, Gardner RM, Magnusson C, et al. The familial risk of autism spectrum disorder with and without intellectual disability. *JAMA Netw Open*. 2019;2(9):e1911544. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.11544.
92. Chen Q, Huang L, Li S, Wang J, Zhao S, Zhang X, et al. Association between epidural labor analgesia and autism spectrum disorder: a meta-analysis. *J Pain Res*. 2022;15:2691–2704. doi:10.2147/JPR.S377481.
93. Wang Z, Zhou L, Yu S, Li D, Li H, Wang X, et al. Effects of epidural analgesia exposure during parturition on autism *Front Psychol*. 2022;13:965205. doi:10.3389/fpsyg.2022.965205.
94. Shi Y, Zhang J, Xu Y, Zhu P, Zeng Q, Huang L, et al. Prenatal paracetamol exposure and neurodevelopmental outcomes in offspring: an umbrella review. *BMJ*. 2025;391:e088141. doi:10.1136/bmj-2025-088141.

**ANEXO 1: Regras de submissão da Revista Residência Pediátrica, utilizadas para confecção da revisão.**

“(…) Artigos de revisão divulgam avaliações críticas e organizadas da literatura, incluindo metodologias, revisões sistemáticas e não sistemáticas e metanálises. Ênfase em causas e prevenção de doenças, diagnóstico, tratamento e prognóstico. Artigos de revisão não obedecem a um esquema rígido de seções, porém sugere-se seguir a estrutura: Introdução: onde se apresenta a relevância do tema estudos preliminares da literatura e as hipóteses iniciais, a questão da pesquisa e sua justificativa quanto ao objetivo, que deve ser claro e breve; Métodos: as plataformas e as estratégias de busca utilizadas devem ser descritas, os critérios de seleção inclusão e exclusão dos estudos, definem as variáveis utilizadas e informam a maneira que permite a reprodutibilidade do estudo, em relação a procedimentos técnicos e instrumentos utilizados. Resultados: devem ser apresentados de forma concisa, clara e objetiva, em sequência lógica e apoiados nas ilustrações como: tabelas e figuras; Discussão: interpreta os resultados obtidos verificando a sua compatibilidade com os citados na literatura, ressaltando aspectos novos e importantes e vinculando as conclusões aos objetivos do estudo.

Preferencialmente, o primeiro autor deve ser um médico residente de pediatria, sob supervisão de um preceptor vinculado ao serviço de residência. Estudantes de graduação podem submeter trabalhos desde que acompanhados por um coautor graduado. Os manuscritos deverão ter até 6.000 palavras (excluindo referências e tabelas). As imagens/figuras deverão, obrigatoriamente, ter DPI igual ou superior a 300 e estar em formato JPG, GIF ou TIF, e ter tamanho máximo de 8 MB. A figura/imagem precisa ser citada no texto junto à sua numeração. Devem ser definidos todos os símbolos, títulos, setas e abreviações usados nas figuras e nas legendas. Os originais das imagens, fotos e exames devem ser guardados pelo autor, pois podem ser necessários na fase de editoração e diagramação. Tabelas e gráficos devem estar inseridos no corpo do texto, em formato editável (não como imagem). Identifique cada tabela ou gráfico com números arábicos e um título conciso. Defina abreviações utilizadas em notas de rodapé da própria tabela, utilizando fontes minúsculas sobrescritas para as indicações. As tabelas, figuras e referências bibliográficas não apresentam um limite de quantidade. Informar Resumo: limite o Resumo e o Abstract a 250 palavras. Evite o uso de abreviaturas. Citações não podem ser realizadas no resumo. Todas as informações constantes neste texto deverão estar também no artigo. Declare se há conflitos de interesse, apoio financeiro ou se o artigo é um ensaio clínico. Insira 3 a 6 descritores, correspondentes, em português e em inglês (keywords). Ao digitar o descritor e pressionar 'Enter', o sistema verificará sua validade. Os descritores estão de acordo com o DECS - Descritores de Ciências da Saúde (<http://decs.bvs.br>). Manuscrito: o arquivo deve conter apenas o texto principal do artigo, iniciando a partir da introdução. Não inclua título, resumo, descritores ou informações de autoria, pois esses dados são inseridos diretamente no sistema de submissão. Certifique-se também de remover nomes e informações institucionais do corpo do texto e dos metadados do arquivo (Propriedades do Documento), preservando o anonimato exigido pela revisão duplo-cega. Insira o artigo em formato Microsoft Word (.doc ou .docx).

Devem seguir o estilo Vancouver, conforme os Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Revistas Biomédicas. Recomenda-se consultar o guia Citing Medicine, disponível no site da U.S. National Library of Medicine: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) As referências devem ser numeradas e apresentadas na ordem de citação no texto, identificadas por algarismos arábicos sobrescritos (ex.: <sup>123</sup>). O mesmo critério se aplica às referências incluídas em tabelas, figuras ou quadros, que também devem ser citadas no texto principal e numeradas conforme a sequência geral da lista final. Em revisões sistemáticas ou artigos que apresentem tabelas com múltiplas fontes bibliográficas, todas as referências mencionadas devem constar na listagem final, respeitando a numeração sequencial. Para todas as referências online, é obrigatório informar a data de acesso e o link completo”.

1. Revista Residência Pediátrica. Instruções aos autores [Internet]. Sociedade Brasileira de Pediatria; [acesso em 2025 Nov 11]. Disponível em: <https://residenciapediatrica.com.br/instrucoes-aos-autores> .Acesso em 2025 Nov 01