



ARTIGO ORIGINAL

## Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder<sup>☆</sup>



Imen Hadjkacem<sup>a,\*</sup>, H  la Ayadi<sup>a</sup>, Mariem Turki<sup>a</sup>, Sourour Yaich<sup>b</sup>,  
Khaoula Khemekhem<sup>a</sup>, Adel Walha<sup>a</sup>, Leila Cherif<sup>a</sup>, Yousr Moalla<sup>a</sup> e Farhat Ghribi<sup>a</sup>

<sup>a</sup> University of Sfax, H  di Chaker Hospital, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Sfax, Tunisia

<sup>b</sup> University of Sfax, H  di Chaker Hospital, Department of Community Medicine and Epidemiology, Sfax, Tunisia

Recebido em 19 de setembro de 2015; aceito em 27 de janeiro de 2016

### KEYWORDS

Autism spectrum disorder;  
Child;  
Risk factors;  
Prenatal;  
Perinatal;  
Postnatal

### Abstract

**Objective:** To identify prenatal, perinatal and postnatal risk factors in children with autism spectrum disorder (ASD) by comparing them to their siblings without autistic disorders.

**Method:** The present study is cross sectional and comparative. It was conducted over a period of three months (July–September 2014). It included 101 children: 50 ASD's children diagnosed according to DSM-5 criteria and 51 unaffected siblings. The severity of ASD was assessed by the CARS.

**Results:** Our study revealed a higher prevalence of prenatal, perinatal and postnatal factors in children with ASD in comparison with unaffected siblings. It showed also a significant association between perinatal and postnatal factors and ASD (respectively  $p=0.03$  and  $p=0.042$ ). In this group, perinatal factors were mainly as type of suffering acute fetal (26% of cases), long duration of delivery and prematurity (18% of cases for each factor), while postnatal factors were represented principally by respiratory infections (24%). As for parental factors, no correlation was found between advanced age of parents at the moment of the conception and ASD. Likewise, no correlation was observed between the severity of ASD and different factors. After logistic regression, the risk factors retained for autism in the final model were: male gender, prenatal urinary tract infection, acute fetal distress, difficult labor and respiratory infection.

**Conclusions:** The present survey confirms the high prevalence of prenatal, perinatal and postnatal factors in children with ASD and suggests the intervention of some of these factors (acute fetal distress and difficult labor, among others), as determinant variables for the genesis of ASD.

   2016 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Pediatria. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.01.012>

<sup>  </sup> Como citar este artigo: Hadjkacem I, Ayadi H, Turki M, Yaich S, Khemekhem K, Walha A, et al. Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder. J Pediatr (Rio J). 2016;92:595–601.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [hadjkacemimen@yahoo.fr](mailto:hadjkacemimen@yahoo.fr) (I. Hadjkacem).

**PALAVRAS-CHAVE**

Transtorno do espectro do autismo;  
Criança;  
Fatores de risco;  
Pré-natal;  
Perinatal;  
Pós-natal

**Fatores pré-natais, perinatais e pós-natais associados ao transtorno do espectro do autismo****Resumo**

**Objetivo:** Identificar fatores de risco pré-natal, perinatal e pós-natal em crianças com transtorno do espectro do autismo (TEA) ao compará-las com irmãos sem transtornos de autismo.

**Método:** Estudo é transversal e comparativo. Foi conduzido em três meses (julho a setembro de 2014). Incluiu 101 crianças: 50 com TEA diagnosticadas de acordo com os critérios do DSM-5 e 51 irmãos não afetados. A gravidade do TEA foi avaliada pela Escala de Avaliação do Autismo na Infância (CARS).

**Resultados:** Nosso estudo revelou uma prevalência maior de fatores pré-natais, perinatais e pós-natais em crianças com TEA em comparação com irmãos não afetados. Também mostrou uma associação significativa entre fatores perinatais e pós-natais e TEA (respectivamente  $p=0,03$  e  $p=0,042$ ). Nesse grupo, os fatores perinatais foram principalmente do tipo sofrimento fetal agudo (26% dos casos), longa duração do parto e prematuridade (18% dos casos em cada fator), ao passo que fatores pós-natais foram representados principalmente por infecções respiratórias (24%). No que diz respeito a fatores dos pais, nenhuma correlação foi encontrada entre a idade avançada dos pais no momento da concepção e o TEA. Da mesma forma, nenhuma correlação foi estabelecida entre a gravidade do TEA e fatores diferentes.

Após regressão logística, os fatores de risco de autismo encontrados no modelo final foram: sexo masculino, infecção pré-natal do trato urinário, sofrimento fetal agudo, parto difícil e infecção respiratória.

**Conclusões:** Esta pesquisa confirma a alta prevalência de fatores pré-natais, perinatais e pós-natais em crianças com TEA e sugere a intervenção de alguns desses fatores (sofrimento fetal agudo, parto difícil) como variáveis determinantes para a gênese do TEA.

© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

O transtorno do espectro do autismo (TEA) é uma condição complexa do desenvolvimento neurológico. De acordo com a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM 5), os critérios específicos para diagnóstico de autismo na infância incluem déficit de habilidades e comunicação sociais associado a comportamentos, interesses ou atividades restritivos, bem como repetitivos.<sup>1</sup> O TEA atualmente é uma das morbidades infantis mais comuns, apresenta-se em vários graus de gravidade. A última prevalência global de autismo foi estimada em 0,62%.<sup>2</sup>

Esse transtorno tem se tornado um desafio constante para muitos países como a Tunísia, pois tem um impacto severo tanto sobre os indivíduos afetados quanto sobre suas famílias. A carga financeira, que tem se tornado mais aguda desde a revolução tunisiana, juntamente com a falta de conhecimento científico sobre o transtorno (sua epidemiologia, etiologia e seu histórico natural) têm tornado a situação mais complexa.<sup>3-5</sup>

O espectro de sintomas, a extrema complexidade dos problemas médicos de desenvolvimento e outros associados ao TEA não significam necessariamente uma única etiologia. Várias hipóteses com relação à patogênese têm sido propostas, incluindo a interação de fatores ambientais e várias predisposições genéticas.<sup>5,6</sup> Estudos com base em taxas de concordância entre gêmeos monozigóticos e famílias sugerem um possível papel de fatores tanto genéticos quanto ambientais na etiologia do TEA.<sup>7</sup>

Um estudo recente sugere que fatores genéticos representam apenas aproximadamente 35-40% dos elementos que contribuem para o transtorno.<sup>8,9</sup> Os outros 60-65% provavelmente se devem a outros fatores, como fatores ambientais pré-natais, perinatais e pós-natais. Como os TEAs são transtornos do neurodesenvolvimento, complicações no período neonatal marcadoras de eventos ou processos que surgem no início do período perinatal poderão ser fatores particularmente importantes a serem considerados.<sup>8</sup>

Até onde sabemos, na Tunísia, até agora não há estudo que tenha levado em consideração a relação entre fatores de risco pré-natal, perinatal e pós-natal e TEA.

Dessa forma, o objetivo de nosso estudo é identificar os fatores pré, peri e pós-natais relacionados ao TEA ao comparar crianças com TEA com seus irmãos que não sofrem de transtorno de autismo.

**Métodos****Estudo**

Nosso estudo foi transversal e comparativo. Foi conduzido em três meses, de julho a setembro de 2014.

**População**

**Participantes.** Nossa amostra incluiu 101 crianças divididas em dois grupos:

1. O primeiro grupo é composto de 50 crianças autistas previamente identificadas e acompanhadas regularmente no Departamento de Psiquiatria da Criança e do Adolescente do Hospital Hédi Chaker de Sfax (Tunísia). Esses pacientes vêm de diferentes regiões da Tunísia, já que existem apenas três departamentos de psiquiatria infantil em todo o país. Os indivíduos têm entre 3 e 7 anos.
2. O segundo grupo é composto de 51 crianças não autistas. Elas têm entre 3 e 12 anos.

### Critérios de inclusão e exclusão

#### Critérios de inclusão.

- No primeiro grupo, crianças que reuniram os critérios do DSM 5 para TEA e cuja pontuação na escala de avaliação do autismo na infância (CARS) foi  $\geq 30$ .
- No segundo grupo, irmãos não afetados como grupo de controle.

Nos dois grupos, as crianças tinham pelo menos 3 anos. Esse critério para seleção de idade tem como base o fato de que o reconhecimento do TEA tem um nível elevado de certeza aos 3 anos.

**Critérios de exclusão.** Doenças neurogenéticas conhecidas (p. ex., esclerose tuberosa, neurofibromatose, síndrome do X frágil, síndrome de Down).

O grupo de controle compartilhou os critérios de exclusão.

### Ferramentas

#### Critérios Diagnósticos do DSM-5 para TEA

No DSM-5, o TEA abrange o transtorno autista (autismo), o transtorno de Asperger, o transtorno desintegrativo da infância e o transtorno invasivo do desenvolvimento do DSM-IV anterior não especificados de outra forma.<sup>1</sup>

#### Escala de Avaliação do Autismo na Infância (CARS)

Avalia a intensidade da sintomatologia do TEA e a gravidade de comportamentos autistas em 14 áreas funcionais ao atribuir uma pontuação de 1 a 4. Uma pontuação geral é calculada ao se acrescentarem todas as notas para situar três níveis: "autismo severo" (pontuação entre 37 e 60), "autismo leve a moderado" (pontuação entre 30 e 36,5) e "inexistência de TEA" (pontuação inferior a 30).<sup>10</sup> O tempo para aplicação dessa escala é de 20 a 30 minutos.

### Procedimentos

Todos os procedimentos de estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa local.

O consentimento informal dos pais ou responsáveis legais dos participantes foi obtido depois que a natureza dos procedimentos foi totalmente explicada.

Um psiquiatra infantil adequadamente treinado entrevistou mães, 78% dos casos, pais, 4% dos casos, e mães e pais, 18% dos casos.

Os pais preencheram um questionário sobre o histórico de saúde com uma combinação de perguntas fechadas e abertas a respeito da gravidez, do parto e das complicações durante e após o nascimento. Além disso, os dados foram coletados no registro médico e no prontuário médico do nascimento.

As variáveis estudadas foram projetadas de acordo com os fatores de risco provável de TEA da literatura existente. As variáveis a seguir, levadas em consideração para os 2 grupos, foram classificadas como fatores dos pais e características pré, peri e pós-natais e codificadas em uma variável binária (sim/não).

**Fatores dos pais:** Idade materna e paterna avançada no momento da concepção ( $\geq 35$  anos), consanguinidade.

**Fatores pré-natais:** Doenças que surgem durante a gravidez, como diabetes gestacional (que normalmente se desenvolve na segunda metade da gravidez), pressão arterial alta e baixa, infecções gestacionais, sofrimento fetal que induz condições de aborto iminente como perda de líquido amniótico e sangramento durante a gestação, bem como condições intrauterinas subideais.

**Fatores perinatais:** Características do parto como nascimento a termo (nascimento prematuro ou pós-termo), tipo de parto, incluindo parto com fórceps ou cesárea, sofrimento fetal agudo e peso ao nascer (baixo peso ao nascer  $< 2.500$  g e macrosomia  $> 4.000$  g).

**Fatores pós-natais:** Todas as doenças que ocorrem nas primeiras seis semanas após o nascimento, como infecções respiratórias e urinárias, déficit auditivo (perda de 30 dB) e doenças hematológicas, como anemia e trombocitopenia.

O diagnóstico de infecções respiratórias e urinárias foi mantido durante internações em serviços pediátricos.

### Análise estatística

Foi feita com o Pacote Estatístico para as Ciências Sociais (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Estatísticas para Windows, versão 20.0, EUA), incluindo:

Um estudo descritivo: observamos as frequências das variáveis quantitativas e a média com desvio padrão das variáveis qualitativas.

Um estudo analítico: usamos o coeficiente de correlação de Pearson para estabelecer correlações entre os dois grupos. O nível de relevância estatística foi estabelecido no valor de  $p < 0,05$  (nível alfa de 5%).

Uma análise multivariável: a regressão logística foi feita para identificar fatores de risco de autismo. Levaram-se em consideração fatores de confusão e usou-se o método de arredondamento para baixo de Wald.

Inicialmente, incluímos todas as variáveis associadas de forma significativa ao autismo na análise univariável e aquelas consideradas fatores de risco na literatura. O nível de significância foi estabelecido em 20%. A precisão do modelo final foi verificada e calculada de acordo com o teste de Hosmer-Lemeshow. Os resultados foram expressos pela razão de chance ajustada (RCa) com seus intervalos de confiança, IC<sub>95%</sub> (RCa).

### Resultados

#### Perfil clínico de crianças com TEA

Nosso estudo incluiu 50 crianças. Constatamos uma predominância do sexo masculino (37 meninos e 13 meninas), um nível socioeconômico moderado em 90% dos casos e uma predominância de TEA leve a moderado na CARS (62%, em comparação com 38% da forma grave).

**Tabela 1** Idade dos pais no momento da concepção nos dois grupos

	Grupo 1		Grupo 2		Valor de <i>p</i>
	N	%	N	%	
<b>Pais</b>					
< 35 anos	17	34	25	50,9	0,12
≥ 35 anos	33	66	26	49,01	
<b>Mães</b>					
< 35 anos	38	72	41	80,4	0,59
≥ 35 anos	12	24	10	19,6	

### Fatores dos pais

A [tabela 1](#) apresenta a distribuição da idade dos pais no momento da concepção em ambos os grupos. Ela indica que a taxa de idade avançada (≥ 35 anos) entre pais no momento da concepção foi mais alta em crianças com TEA do que em seus irmãos (66%, em comparação com 49,01% para pais, e 24%, em comparação com 19,6% para mães), porém a diferença não foi estatisticamente significativa.

Em nosso estudo, a taxa de consanguinidade foi de 28% (1º grau em 31% dos casos, 2º grau em 26% dos casos e 3º grau em 43% dos casos).

### Fatores pré-natais, perinatais e pós-natais

A [tabela 2](#) mostra uma comparação de fatores pré-natais, perinatais e pós-natais entre os dois grupos. Embora não tenha sido encontrada uma relevância estatística entre fatores pré-natais e os dois grupos ( $p=0,13$ ), a prevalência foi mais alta no primeiro grupo (50%, em comparação com 35,3%). A [tabela 2](#) mostra que os fatores perinatais foram mais frequentes no primeiro grupo, com uma taxa de 60%, em comparação com 11,8% no segundo grupo, com uma relação estatisticamente significativa ( $p=0,03$ ). Os fatores perinatais mais frequentes encontrados no grupo com TEA foram sofrimento fetal agudo (26%), prematuridade e dificuldades no parto observadas em 18%, em cada caso.

Quanto aos fatores pós-natais, estavam associados ao TEA (40% no 1º grupo, em comparação com 9,8% no 2º grupo,  $p=0,042$ ). Esses fatores eram principalmente um tipo de infecção respiratória (24% dos casos no 1º grupo).

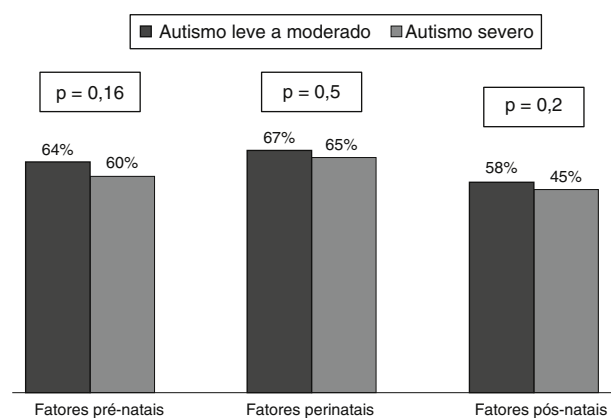
A [tabela 3](#) mostra que após a regressão logística os fatores de risco de autismo encontrados no modelo final foram: sexo masculino, infecção do trato urinário antes do nascimento, sofrimento fetal agudo, dificuldades no parto e infecção respiratória.

A [figura 1](#) mostra a distribuição de fatores pré-natais, perinatais e pós-natais de acordo com a gravidade do autismo.

Não encontramos associação entre a gravidade do autismo e os fatores pré-natais, perinatais e pós-natais.

### Discussão

Esta pesquisa discute as complicações pré-natais, perinatais e pós-natais, bem como algumas características dos pais, que poderiam ser consideradas fatores de risco de TEA.

**Figura 1** Distribuição de fatores pré-natais, perinatais e pós-natais de acordo com a gravidade do TEA (50 casos no total).

### Fatores dos pais

Estudos anteriores relacionaram idade avançada materna e paterna ao aumento do risco de TEAs.<sup>11,12</sup>

Em nosso estudo, escolhemos 35 anos como idade limite dos pais. Essa escolha teve como base as idades recomendadas por muitos autores.<sup>11-13</sup> Embora não tenhamos encontrado uma correlação entre a idade avançada de ambos os pais no momento da concepção e o TEA, a frequência de pais com mais de 35 anos foi mais alta em crianças com TEA do que em seus irmãos (24%, em comparação com 19,6% para idade materna, e 67%, em comparação com quase 50% para idade paterna, respectivamente).

As teorias que defendem a associação entre a idade dos pais e o aumento do risco de TEAs incluem a possibilidade de mais mutações genéticas nos gametas de pais e mães mais velhos, bem como um ambiente uterino menos favorável em mães mais velhas, com mais complicações obstétricas, como baixo peso ao nascer, prematuridade e hipóxia cerebral.<sup>11</sup>

Ademais, de acordo com alguns estudos, a alta prevalência de doenças crônicas entre mulheres mais velhas poderia contribuir para ampliar o risco de resultados adversos no nascimento.<sup>12,14</sup> Dados da literatura que tentam explicar o aumento do risco de TEAs entre mães mais velhas indicaram o risco elevado de complicações obstétricas observado nessas mães.<sup>11,12,14</sup> Adicionalmente, anomalias congênitas também são mais comuns nos fetos e neonatos de mães mais velhas e essas doenças contribuem para o aumento do risco de TEA.

Em nosso estudo, constatamos uma taxa de 28% de consanguinidade. Na literatura, afirma-se que o casamento consanguíneo aumenta as chances de herdar um DNA ruim, o que definitivamente resulta em um defeito de nascença. Doenças inatas podem causar outras anomalias e o autismo também pode ser provocado por outras doenças.<sup>15</sup> Como o grupo de controle, em nosso estudo, é representado pelos irmãos concebidos e nascidos dos mesmos pais biológicos, a consanguinidade não poderia ser avaliada como um fator de risco de TEA.

### Fatores pré-natais, perinatais e pós-natais

Na atual pesquisa, nenhuma correlação foi encontrada entre a gravidade do TEA e fatores pré-natais,

**Tabela 2** Correlação entre fatores pré, peri e pós-natais e os dois grupos

	Grupo 1 (N = 50)		Grupo 2 (N = 51)		Valor de p
	N	%	N	%	
<b>Fatores pré-natais</b>	25	50	18	35,3	0,13
Exposição ao tabagismo	11	22	6	11,8	0,16
Infecção urinária	6	12	2	3,9	0,16
Hipertensão na gravidez	5	10	3	5,9	0,48
Aborto iminente	5	10	3	5,9	0,48
Diabetes gestacional	4	8	1	2	0,2
Hipotensão	1	2	0	0	0,49
<b>Fatores perinatais</b>	30	60	6	11,8	0,01
Sufrimento fetal agudo	13	26	3	5,9	0,006
Prematuridade	9	18	0	0	0,001
Pós-termo	1	2	1	2	1
Parto difícil	9	18	3	5,9	0,06
Baixo peso ao nascer <sup>a</sup>	6	12	1	2	0,06
Macrossomia <sup>b</sup>	3	6	1	2	0,36
<b>Fatores pós-natais</b>	20	40	5	9,8	< 0,01
Infecção respiratória	12	24	1	2	0,001
Infecção urinária	3	6	1	2	0,36
Déficit auditivo <sup>c</sup>	2	4	0	0	0,24
Doenças hematológicas <sup>d</sup>	1	2	2	3,9	1

<sup>a</sup> Baixo peso ao nascer < 2.500 g.<sup>b</sup> Macrossomia > 4.000 g.<sup>c</sup> Déficit auditivo (perda de 30 dB).<sup>d</sup> Doenças hematológicas incluem um caso de anemia no G1 e um caso de anemia e um caso de trombocitopenia no G2.

perinatais e pós-natais. Nossos resultados estão de acordo com alguns estudos recentes.<sup>16,17</sup> Inversamente, algumas hipóteses esperavam que a forma leve de autismo mostraria uma associação mais fraca ou nenhuma associação com fatores de risco obstétrico.

### Fatores pré-natais

Em nosso estudo, a ocorrência de infecção materna foi mais alta entre casos de TEA em comparação com o grupo de controle (12% para o primeiro grupo, em comparação com 3,9% para o grupo de controle).

De acordo com muitos estudos, o ambiente intrauterino adverso resultante de infecções bacterianas e virais maternas durante a gravidez representa um fator de

risco significativo para vários distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo o TEA.<sup>15</sup> A associação entre inflamação intrauterina, infecção e TEA tem como base estudos epidemiológicos e relatos de caso. Aparentemente, essa associação está relacionada com o processo inflamatório materno; assim, a ativação do sistema imune materno poderá desempenhar um papel no transtorno do neurodesenvolvimento.

Em estudos com grandes populações, os pesquisadores não encontraram uma infecção específica, porém, em vez disso, uma maior taxa de TEA, principalmente quando a infecção materna é bastante grave e requer internação.<sup>15,18</sup>

Dentre os fatores pré-natais identificados neste estudo, a exposição ao tabaco do cigarro (fumante passiva) foi observada em 22% dos casos. Estudos epidemiológicos retrospectivos descobriram entre as mães de crianças com

**Tabela 3** Análise ajustada de fatores de risco de TEA

Covariáveis	Análise univariada		Análise multivariada		
	RC	p	RCa	IC95% (RCa)	p
Sexo	2,15	0,07	2,5	[0,9-6,9]	0,07
Exposição ao tabagismo	2,11	0,16	–	–	–
Infecção urinária	3,34	0,16	5,7	[0,8-38,2]	0,07
Diabetes gestacional	4,34	0,2	–	–	–
Sufrimento fetal agudo	5,6	0,006	5,2	[1,2-21,6]	0,02
Prematuridade		0,001	–	–	–
Parto difícil	3,51	0,06	3,6	[0,8-16]	0,09
Baixo peso ao nascer	6,8	0,06	–	–	–
Infecção respiratória	15,7	0,001	22,2	[2,5-191,03]	0,005



TEA um aumento significativo no percentual de mulheres expostas ao tabaco durante a concepção da criança. Assim, o fumo materno foi considerado um possível fator materno de confusão, bem como outras substâncias químicas tóxicas.<sup>6</sup>

Alguns autores demonstraram que o tabagismo materno na gravidez poderá exercer um impacto comutativo sobre a linhagem das células reprodutivas da mãe e também está associado ao aumento da taxa de aborto espontâneo, ao parto prematuro, ao peso reduzido ao nascer.<sup>19</sup> Os achados a respeito da relação com TEA ainda são controversos.<sup>20-22</sup>

Este estudo mostrou que a frequência de diabetes gestacional foi mais alta no primeiro grupo (8%, em comparação com 2% no 2º grupo).

De acordo com alguns autores, a diabetes gestacional está associada principalmente a distúrbios do crescimento fetal e uma taxa maior de diversas complicações na gravidez.<sup>23</sup> A diabetes gestacional também afeta a coordenação motora fina e grossa e aumenta a taxa de dificuldades de aprendizagem e de transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, comorbidade neurocomportamental comum no TEA. Os efeitos negativos da diabetes materna sobre o cérebro poderão resultar do aumento do estresse oxidativo fetal intrauterino e de alterações epigenéticas na expressão de vários genes. O aumento do risco percebido poderá estar relacionado com outras complicações na gravidez comuns na diabetes ou com efeitos sobre o crescimento fetal, em vez de complicações de hiperglicemia. Também não se sabe se o controle ideal da diabetes favorecerá a redução dessa associação.<sup>23</sup>

Devido ao aumento de sua incidência, a diabetes materna foi considerada por vários estudos uma candidata óbvia a ser associada ao TEA, ao passo que outras doenças não demonstraram essas associações.<sup>15,20,23</sup>

Nesta pesquisa, hipertensão, hipotensão e aborto iminente foram mais frequentes no 1º grupo em comparação com o 2º grupo (10%, em comparação com 5,9%; 2%, em comparação com 0%, e 10%, em comparação com 5,9%, respectivamente). Essas condições normalmente estão relacionadas com a perda fetal e com resultados adversos no neonato, como prematuridade, retardo do crescimento intrauterino, natimortalidade e óbito neonatal, o que indica sofrimento fetal. Da mesma forma, a hipóxia fetal é uma das manifestações desse sofrimento fetal e há relatos de que ela induz condições como ruptura da placenta, parto prematuro iminente, cesárea de emergência, parto com fórceps, aborto espontâneo com diferentes graus de dano cerebral.<sup>4,5</sup> Dessa forma, o TEA foi relacionado com o sofrimento fetal: a privação de oxigênio poderia prejudicar regiões vulneráveis do cérebro, como os gânglios da base, o hipocampo e os ventrículos laterais. Alguns estudos de neuroimagem demonstraram anomalias nessas regiões entre pacientes com TEA em comparação com grupos de controle.<sup>5,14</sup>

### Fatores perinatais

Em nossa série, os fatores perinatais estavam associados ao TEA de maneira muito significativa ( $p=0,03$ ). Esse resultado é compatível com a literatura.<sup>4,24</sup> Na verdade, as complicações durante o parto afetam o neurodesenvolvimento do feto e do neonato em estágios posteriores e podem contribuir para o risco de TEA.

A pesquisa atual também sugere que fatores obstétricos ocorrem com mais frequência em crianças com TEA do que em seus irmãos não afetados. Nossos resultados se juntam a outros estudos que relatam uma relação entre fatores perinatais e TEA.

Os fatores perinatais foram representados por uma longa duração do parto e prematuridade em 18% dos casos cada um e sofrimento fetal agudo em 26% dos casos. Portanto, admite-se que essas doenças poderão levar ao sofrimento fetal e à asfixia e resultar em dano cerebral. Foi proposto que a privação de oxigênio fetal aumenta o risco de TEA. Recentemente, pesquisas destacaram a ocorrência de TEAs em bebês muito prematuros, além de já se terem identificado transtornos de desenvolvimento.<sup>4,14,24</sup>

### Fatores pós-natais

Nossos achados se juntam aos estudos anteriores, sugerem que acontecimentos pós-natais podem aumentar o risco de TEAs em algumas crianças.<sup>4</sup> De fato, encontramos uma associação significativa entre fatores pós-natais e TEA ( $p=0,042$ ).

Em nosso estudo, encontramos uma associação entre infecções dos trato urinário e respiratório e TEA. Esses achados podem ser explicados pela liberação de citocinas como respostas imunes do bebê a essas infecções, que podem afetar a proliferação e a diferenciação de células neurais. Essas disfunções são conhecidas pela associação com o TEA.<sup>5,25</sup>

Déficits auditivos foram mais comuns no 1º grupo (4%, em comparação com 0% no 2º grupo). Nossos resultados se juntam aos de Fombonne,<sup>26</sup> que relata, em uma metanálise, que a prevalência de déficits sensoriais no autismo varia de 0,9% a 5,9%.

Rosenthal et al.<sup>27</sup> estimaram em seu estudo feito em 199 crianças e adolescentes com TEA que a prevalência de deficiência auditiva no autismo é dez vezes maior do que na população geral (11%). Eles também observaram que 7,9% dos pacientes apresentaram uma perda auditiva média, ao passo que 3,5% eram profundamente surdos e 18% apresentaram hiperacusia no audiograma mesmo quando o fator idade era controlado. Mais recentemente, Kielinen et al.<sup>28</sup> observaram em uma população de crianças com autismo que 8,6% apresentam uma ligeira perda auditiva, 7%, um déficit moderado e 1,6%, uma deficiência grave (perda auditiva em mais de 60 dB na audiometria).

A força do presente estudo reside na confirmação precisa do TEA, na participação ativa dos pais e no uso dos irmãos não afetados como grupo de controle. Esse último recurso poderá ajudar na identificação de fatores de risco e no controle do histórico hereditário, do ambiente familiar e da predisposição materna a complicações na gravidez ou no nascimento.

Entretanto, esta pesquisa tem algumas limitações. Por exemplo, o número limitado das amostras. É por isso que esses resultados devem ser concluídos por estudos epidemiológicos em grande escala e mediante uma maior população. Para enfrentar a questão do TEA e a consanguinidade, uma maior população com e sem consanguinidade deve ser avaliada.

Em nosso estudo, nenhum fator individual no período pré-natal foi sistematicamente significativo como um fator

de risco de TEA. Na literatura, alguns desses fatores foram associados ao autismo e, a partir daí, devem ser considerados como fatores de risco potencial, bem como eventos perinatais e pós-natais.

Fatores pré-natais, perinatais e pós-natais do TEA devem ser considerados no sentido mais amplo: esses eventos dos ambientes fetal, neonatal e infantil poderiam interagir ou contribuir, em combinação com outros cofatores (ambientais, genéticos), para constituir uma síndrome autista. As pontuações indicam que, em vez de se concentrarem em um único fator, estudos futuros devem investigar a combinação de vários fatores.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. American Psychiatric Association. Autism spectrum disorder [Fact Sheet]. American Psychiatric Association; 2013. Disponível em: <http://www.dsm5.org/Documents/Autism%20Spectrum%20Disorder%20Fact%20Sheet.pdf> [citado em 5 de dezembro de 2013].
2. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res*. 2012;5:160–79.
3. Zahorodny W, Shenouda J, Howell S, Rosato NS, Peng B, Mehta U. Increasing autism prevalence in metropolitan New Jersey. *Autism*. 2014;18:117–26.
4. Gomes PT, Lima LH, Bueno MK, Araújo LA, Souza NM. Autism in Brazil: a systematic review of family challenges and coping strategies. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91:111–21.
5. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;128:344–55.
6. Tchaouas A, Adesman A. Autism spectrum disorders: a pediatric overview and update. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:130–44.
7. Mamidala MP, Polinedi A, PTV PK, Rajesh N, Vallamkonda OR, Udani V, et al. Prenatal, perinatal, and neonatal risk factors of autism spectrum disorder: a comprehensive epidemiological assessment from India. *Res Dev Disabil*. 2013;34:3004–13.
8. Froehlich-Santino W, Londono Tobon A, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, et al. Prenatal and perinatal risk factors in a twin study of autism spectrum disorders. *J Psychiatr Res*. 2014;54:100–8.
9. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:1095–102.
10. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord*. 1980;10:91–103.
11. Parner ET, Baron-Cohen S, Lauritsen MB, Jørgensen M, Schieve LA, Yergin-Allsopp M, et al. Parental age and autism spectrum disorders. *Ann Epidemiol*. 2012;22:143–50.
12. 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;51:477–86.
13. Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod*. 2000;15:2433–7.
14. Polo-Kantola P, Lampi KM, Hinkka-Yli-Salomäki S, Gissler M, Brown AS, Sourander A. Obstetric risk factors and autism spectrum disorders in Finland. *J Pediatr*. 2014;164:358–65.
15. Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91:287–300.
16. Haglund NG, Källén KB. Risk factors for autism and Asperger syndrome. Perinatal factors and migration. *Autism*. 2011;15:163–83.
17. Glasson EJ, Bower C, Petterson B, de Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:618–27.
18. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S. The role of prenatal, obstetric, and neonatal factors in the development of autism. *J Autism Dev Disord*. 2011;41:891–902.
19. Kiechl-Kohlendorfer U, Ralser E, Pupp Peglow U, Reiter G, Griesmaier E, Trawöger R. Smoking in pregnancy: a risk factor for adverse neurodevelopmental outcome in preterm infants? *Acta Paediatr*. 2010;99:1016–9.
20. Hultman CM, Sparen P, Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology*. 2002;13:417–23.
21. Larsson M, Weiss B, Janson S, Sundell J, Bornehag CG. Associations between indoor environmental factors and parental-reported autistic spectrum disorders in children 6–8 years of age. *Neurotoxicology*. 2009;30:822–31.
22. Lee BK, Gardner RM, Dal H, Svensson A, Galanti MR, Rai D, et al. Brief report: maternal smoking during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2012;42:2000–5.
23. Ornoy A, Ratzon N, Greenbaum C, Wolf A, Dulitzky M. School-age children born to diabetic mothers and to mothers with gestational diabetes exhibit a high rate of inattention and fine and gross motor impairment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14:681–9.
24. Mann JR, McDermott S, Bao H, Hardin J, Gregg A. Pre-eclampsia, birth weight, and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010;40:548–54.
25. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun*. 2011;25:40–5.
26. Fombone E. Prevalence of childhood disintegrative disorder. *Autism*. 2002;6:149–57.
27. Rosenhall U, Nordin V, Sandström M, Ahlsén G, Gillberg C. Autism and hearing loss. *J Autism Dev Disord*. 1999;29:349–57.
28. Kielinen M, Rantala H, Timonen E, Linna SL, Moilanen I. Associated medical disorders and disabilities in children with autistic disorder: a population-based study. *Autism*. 2004;8:49–60.