Revista Eletrônica ACERVO CIENTÍFICO
ISSN 2595-7899

Influência de fatores ambientais e estilo de vida durante a gravidez no desenvolvimento de Transtorno do Espectro Autista (TEA)

Influence of environmental factors and lifestyle during pregnancy on the development of Autism Spectrum Disorder (ASD)

Influencia de factores ambientales y estilo de vida durante el embarazo en el desarrollo del Trastorno del Espectro Autista (TEA)

Herllen Maria Brunes das Neves Almeida[1], Iago de Araújo Sabino Aguiar[1], Fernanda Silva de Souza[1], Vitória Monique de Sousa Machado[1], Eduardo Araujo de Sousa[1], Lorena Silva Cappellesso[1], Daniel Rezende Leal Nepomuceno[1], José Carlos Figueredo Fernandes Junior[1], Bruno Rodrigues Cortez[1], Roberta Furtado Carvalho[1].

RESUMO

Objetivo: Investigar a influência de fatores ambientais e do estilo de vida durante a gravidez no desenvolvimento do TEA em 116 mães residentes em Imperatriz, Maranhão. **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa de campo do tipo quantitativa, descritiva e exploratória que utilizou amostragem por "bola de neve" e aplicação de questionário validado. **Resultados:** A análise descritiva revelou baixa exposição a substâncias tóxicas clássicas (tabagismo 4,3%, álcool 0,0%), mas alta prevalência de fatores de risco: febre gestacional (31,9%), ganho de peso excessivo (37,9%), estresse (51,7%) e depressão (36,2%). Observou-se forte associação entre depressão e estresse ($\chi^2 = 179,44$; $p < 0,0001$), permanecendo significante após correção de Bonferroni. Fatores protetores incluíram suplementação com ácido fólico (73,3%) e pré-natal adequado (62,9%). Os resultados corroboram a hipótese multifatorial do TEA, mediada por ativação imune materna, disfunção do eixo HPA e alterações epigenéticas. **Conclusão:** Estes achados têm implicações para políticas de saúde pública, reforçando a necessidade de prevenção de infecções gestacionais, rastreamento de saúde mental materna e manejo adequado do ganho de peso gestacional.

Palavras-chave: Transtorno do espectro autista, Fatores ambientais, Gravidez, Epigenética.

ABSTRACT

Objective: To investigate the influence of environmental factors and lifestyle during pregnancy on the development of ASD in 116 mothers residing in Imperatriz, Maranhão. **Methods:** This is a quantitative, descriptive, and exploratory field research that used snowball sampling and application of a validated questionnaire. **Results:** Descriptive analysis revealed low exposure to classic toxic substances (smoking 4.3%, alcohol 0.0%), but high prevalence of risk factors: gestational fever (31.9%), excessive weight gain (37.9%), stress (51.7%), and depression (36.2%). A strong association between depression and stress was observed ($\chi^2 = 179.44$; $p < 0.0001$), remaining significant after Bonferroni correction. Protective factors

[1] Universidade Ceuma, Imperatriz – MA.

SUBMETIDO EM: 4/2026 | **ACEITO EM: 4/2026** | **PUBLICADO EM: 5/2026**

included folic acid supplementation (73.3%) and adequate prenatal care (62.9%). Results corroborate the multifactorial hypothesis of ASD, mediated by maternal immune activation, HPA axis dysfunction, and epigenetic alterations. **Conclusion:** These findings have implications for public health policies, reinforcing the need for prevention of gestational infections, screening for maternal mental health, and appropriate management of gestational weight gain.

Keywords: Autism spectrum disorder, Environmental factors, Pregnancy, Epigenetics.

RESUMEN

Objetivo: Investigar la influencia de factores ambientales y estilo de vida durante el embarazo en el desarrollo del TEA en 116 madres residentes en Imperatriz, Maranhão. **Métodos:** Se trata de una investigación de campo de tipo cuantitativa, descriptiva y exploratoria que utilizó muestreo por bola de nieve y aplicación de cuestionario validado. **Resultados:** El análisis descriptivo reveló baja exposición a sustancias tóxicas clásicas (tabaquismo 4,3%, alcohol 0,0%), pero alta prevalencia de factores de riesgo: fiebre gestacional (31,9%), ganancia excesiva de peso (37,9%), estrés (51,7%) y depresión (36,2%). Se observó una fuerte asociación entre depresión y estrés ($\chi^2 = 179,44$; $p < 0,0001$), permaneciendo significativa después de la corrección de Bonferroni. Los factores protectores incluyeron suplementación con ácido fólico (73,3%) y atención prenatal adecuada (62,9%). Los resultados corroboran la hipótesis multifactorial del TEA, mediada por activación inmune materna, disfunción del eje HPA y alteraciones epigenéticas. **Conclusión:** Estos hallazgos tienen implicaciones para políticas de salud pública, reforzando la necesidad de prevención de infecciones gestacionales, detección de problemas de salud mental materna y manejo adecuado de la ganancia de peso gestacional.

Palabras clave: Trastorno del espectro autista, Factores ambientales, Embarazo, Epigenética.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição neurodesenvolvimental complexa com início na infância ou primeira infância, na qual influências genéticas e não genéticas, agindo isoladamente ou em combinação, contribuem para seu desenvolvimento (GENOVESE A e BUTLER MG, 2023; HODGES H, et al., 2020). Caracteriza-se por deficiências persistentes nas habilidades sociais e de comunicação, comportamentos rígidos ou repetitivos, interesses atípicos e diferenças na percepção de estímulos sensoriais, conforme definido no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – DSM 5 (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição) pela Associação Psiquiátrica Americana e na Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição - CID-10) pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2019). Manifestações adicionais incluem falta de contato visual, distúrbios do sono e defensividade tátil iniciando-se em idade precoce (HODGES H, et al., 2020).

Embora não haja mecanismos exatos e comprovados que expliquem o desenvolvimento desse transtorno, acredita-se cada vez mais em uma possível relação com fatores obstétricos que ocorrem nos períodos pré-natal, perinatal e pós-natal, os quais podem influenciar o surgimento do TEA. Esses fatores associados a patologias comuns durante a gestação, como hipertensão arterial, diabetes gestacional, hipotensão e sangramentos com risco de aborto iminente, bem como hipóxia neonatal, prematuridade e infecções neonatais, têm sido associadas ao aumento do risco de autismo (BOTELHO RM, et al., 2024; CHENG J, et al., 2019; BEVERSDORF DQ, et al., 2018;). Os mesmos autores ainda afirmam que entre os fatores ambientais mais frequentemente observados estão idade materna avançada, a exposição a substâncias teratogênicas, como pesticidas e poluentes atmosféricos, além de condições psicossociais adversas, como estresse materno elevado e depressão gestacional.

Estudos têm demonstrado que a febre materna durante a gestação, particularmente no primeiro e segundo trimestres, constitui um fator de risco significativo para o TEA. A hipótese inflamatória sugere que a ativação imune materna induz a liberação de citocinas pró-inflamatórias que atravessam a barreira placentária,

afetando o desenvolvimento cerebral fetal (BOTELHO RM, et al., 2024; BRYNGE M, et al., 2022; HORNIG M, et al., 2018). Este mecanismo de ativação imune materna (MIA) tem sido estudado em modelos animais e humanos, demonstrando alterações neurobiológicas duradouras que podem predispor ao desenvolvimento de transtornos do neurodesenvolvimento (KAMINSKI VL, et al., 2023; SMITH SE, et al., 2007).

O estresse psicológico materno durante a gestação também constitui um fator de risco para alterações comportamentais e atrasos no desenvolvimento neuropsicológico em crianças (BEVERSDORF DQ, et al., 2018; OBERLANDER TF e ZWAIGENBAUM L, 2017). O desenvolvimento precoce da personalidade em crianças, o risco de esquizofrenia e os distúrbios emocionais são todos impactados pelo estresse materno, entre outros efeitos. Relações entre o estresse materno e uma série de resultados comportamentais adversos na prole também são relatadas em modelos animais, incluindo respostas comportamentais anormais de medo e ansiedade e reatividade fisiológica anormal ao estresse na prole que persiste na idade adulta (BRUNTON PJ e RUSSELL JA, 2010).

Estudos sobre exposição a medicamentos também revelam riscos significativos: a exposição pré-natal ao valproato aumenta o risco de TEA em até 8 vezes, especialmente no primeiro trimestre, enquanto o uso de antidepressivos mostrou elevar o risco quando utilizado no primeiro semestre gestacional (RAI D, et al., 2013). A obesidade e diabetes gestacional estão associadas a alterações estruturais e funcionais em regiões cerebrais críticas para cognição e regulação emocional, incluindo o córtex pré-frontal e o hipocampo, com consequências duradouras para a função neuropsicológica (KONG L, et al., 2020).

Alterações epigenéticas induzidas por exposições ambientais adversas durante a gestação podem modificar a expressão gênica de forma duradoura, afetando a formação de sinapses e a função neuronal (MASINI E, et al., 2020). Os padrões de metilação do DNA são dinâmicos ao longo da vida, com as maiores mudanças ocorrendo em torno da implantação e na transição da vida fetal para o início da vida pós-natal (TREMBLAY MW e JIANG YH, 2019; CIERNIA AV e LASALLE J, 2016). Estes mecanismos epigenéticos oferecem uma explicação biológica plausível para como exposições ambientais durante períodos críticos do desenvolvimento podem resultar em alterações neurobiológicas persistentes que se manifestam ao longo da vida.

Por outro lado, fatores protetores como a suplementação adequada com ácido fólico, especialmente no primeiro trimestre, e o acompanhamento pré-natal de qualidade têm demonstrado impacto positivo na redução de riscos de transtornos do neurodesenvolvimento (ABATE BB, et al., 2025; BOTELHO RM, et al., 2024). O estresse durante a gravidez leva a níveis elevados de glicocorticoides (cortisol) e outras alterações neuroendócrinas que podem atravessar a placenta (ÁLVAREZ-MEJÍA D, et al., 2025). O rastreamento e suporte para a saúde mental materna durante a gestação constituem componentes essenciais de uma abordagem preventiva abrangente.

Dessa forma, este estudo teve como objetivo avaliar se existe influência de fatores ambientais e do estilo de vida durante a gravidez no desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista em mães residentes em Imperatriz, Maranhão, investigando especificamente os principais fatores ambientais associados ao TEA e avaliando o impacto do estilo de vida materno durante a gestação, incluindo hábitos alimentares e exposição a substâncias químicas.

MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa de campo do tipo quantitativa, descritiva e exploratória, realizada na cidade de Imperatriz, Maranhão. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), sob parecer CAAE 84654824.5.0000.5084 e Parecer 7.258.360. A amostra foi constituída por 116 mães com filhos que possuíam diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista (TEA). A amostragem do estudo utilizou o método "bola de neve", que é particularmente útil para pesquisar grupos difíceis de serem acessados ou estudados, bem como quando não há precisão sobre sua quantidade (VINUTO J, 2014).

Foram incluídas mães residentes em Imperatriz/MA com filhos diagnosticados com TEA, que possuíam laudo de pelo menos dois especialistas (neuropediatras, psiquiatras, neurologistas, pediatras ou

neuropsicólogos) e concordaram em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídas as mães que apenas realizavam o tratamento em Imperatriz, mães adotivas de crianças com TEA, além daquelas cujo filho ainda não tinham diagnóstico fechado.

Os dados foram coletados através da aplicação de um questionário elaborado e validado por Jesus AJ (2020), que foi desenvolvido para captar informações relevantes sobre exposição a fatores ambientais e genéticos em pessoas já diagnosticadas. Para garantir a adequação do instrumento, o questionário foi previamente testado com 3 mães a fim de verificar se os termos e expressões estavam adequados ao entendimento da população estudada.

Para a análise descritiva, foram calculadas frequências absolutas e relativas (percentuais) para todas as variáveis categóricas. Para as variáveis contínuas (como idade materna e número de partos), foram calculadas medidas de tendência central (média) e dispersão (desvio padrão). Intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados para todas as proporções utilizando o método de Clopper-Pearson, que é mais conservador e apropriado para proporções em amostras finitas.

Para investigar possíveis inter-relações entre os fatores gestacionais identificados, procedeu-se à análise inferencial utilizando o Teste Qui-Quadrado de Pearson com nível de significância estabelecido em $\alpha = 0,05$ (teste bicaudal). Considerando o número de testes realizados (n=4), foi aplicada a correção de Bonferroni, ajustando o nível de significância para $\alpha = 0,0125$ (0,05 ÷ 4), a fim de controlar o erro tipo I em comparações múltiplas. As associações foram consideradas estatisticamente significantes quando $p < \alpha$ (seja $\alpha = 0,05$ ou $\alpha = 0,0125$ após correção de Bonferroni).

RESULTADOS

A caracterização obstétrica da amostra revelou que a maioria das mães (63,8%; IC 95%: 54,4%-72,5%) possuía paridade de 1 a 2 partos, com média de 2,0 partos (DP=1,2). O histórico de abortos prévios foi relatado por 27,6% (IC 95%: 19,7%-36,7%) das participantes. Em relação aos cuidados pré-natais, observou-se uma alta adesão: 77,6% (IC 95%: 68,9%-84,8%) iniciaram o acompanhamento no primeiro trimestre de gestação e 62,9% (IC 95%: 53,5%-71,7%) realizaram um número adequado de consultas (superior a seis), conforme preconizado pelo Ministério da Saúde.

Exposições ambientais e estilo de vida materno

A investigação sobre o estilo de vida e exposições a substâncias potencialmente neurotóxicas durante a gestação demonstrou uma baixa prevalência em relação a fatores de risco clássicos: o tabagismo materno foi relatado por apenas 4,3% (IC 95%: 1,4%-9,8%) das mães; não houve relatos (0,0%; IC 95%: 0,0%-3,1%) de consumo de álcool, uso de maconha ou exposição ao fumo passivo durante o período gestacional.

Em relação aos fatores protetores, a suplementação com ácido fólico (vitamina B9) foi relatada por 73,3% (IC 95%: 64,3%-81,1%) das participantes. Destas, 39,7% mantiveram a suplementação durante toda a gravidez e 33,6% utilizaram-na especificamente no primeiro trimestre, período crítico para o fechamento do tubo neural e neurodesenvolvimento inicial.

Complicações gestacionais e fatores de risco físicos

O ganho de peso excessivo (superior a 12kg) foi a complicação mais frequente, afetando 37,9% (IC 95%: 29,1%-47,4%; n=44) da amostra. Também se destacou a alta prevalência de episódios febris (temperatura ≥ 37,8°C), relatados por 31,9% (IC 95%: 23,6%-41,2%) das mães, sendo mais frequentes durante o primeiro trimestre gestacional (15,5%; IC 95%: 9,5%-23,4%). Além disso, 9,5% (IC 95%: 4,8%-16,3%) das participantes relataram episódios de convulsões ou desmaios, e 4,3% (IC 95%: 1,4%-9,8%) apresentaram disfunções tireoidianas (hipotireoidismo ou hipertireoidismo) durante a gravidez.

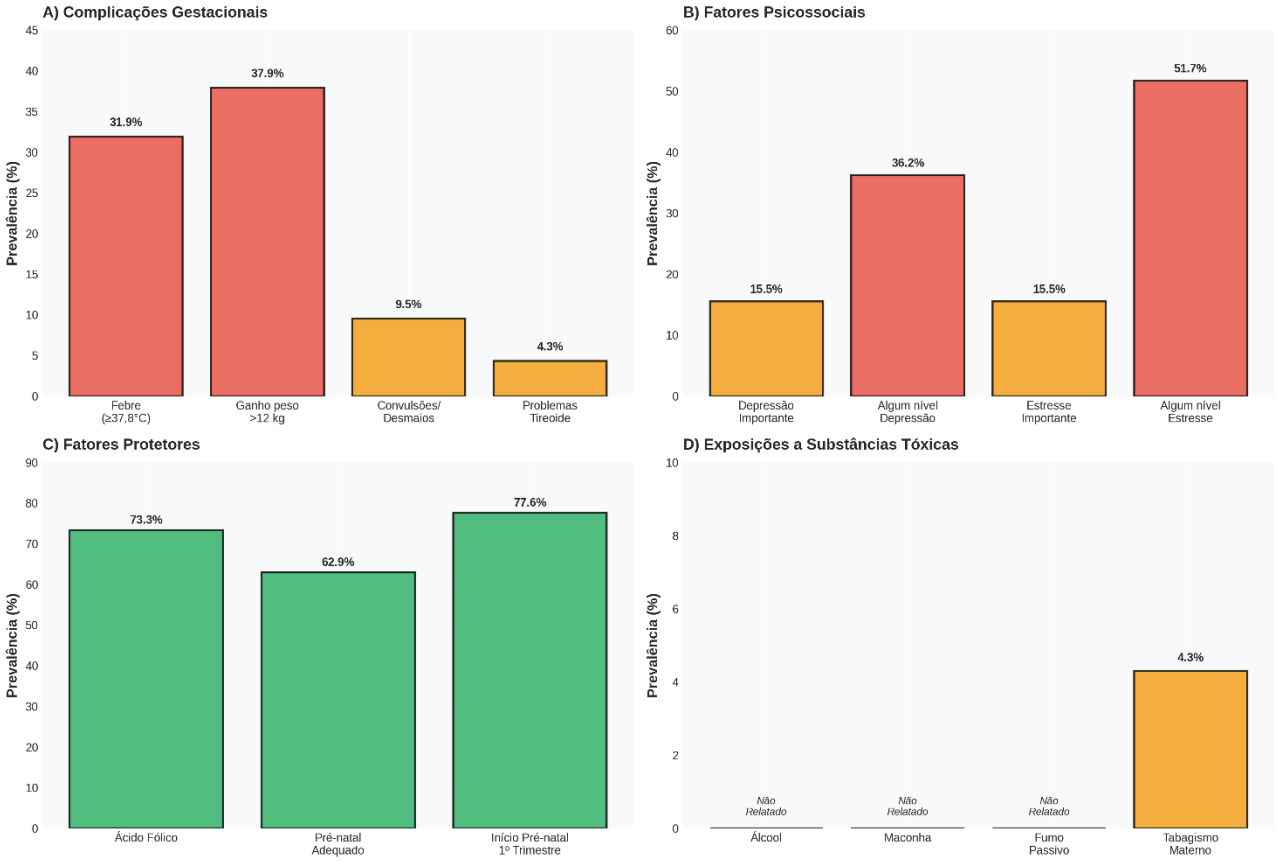
Fatores psicossociais e saúde mental materna

A avaliação do ambiente psicossocial e da saúde mental materna mostrou carga de sofrimento psicológico durante as gestações analisadas, sendo que 51,7% (IC 95%: 42,3%-61,1%) relataram algum nível de

estresse, com 15,5% (IC 95%: 9,5%-23,4%) classificando-o como "estresse importante" (muito mais estressada que o normal). Paralelamente, sintomas depressivos foram reportados por 36,2% (IC 95%: 27,5%-45,6%) das mães, sendo que 15,5% (IC 95%: 9,5%-23,4%) sentiram-se "muito deprimidas".

A **Figura 1** consolida a distribuição das principais variáveis analisadas, contrastando a prevalência de fatores de risco (complicações e fatores psicossociais) com os fatores protetores (cuidados pré-natais e suplementação) e as exposições evitadas.

Figura 1 - Fatores ambientais e estilo de vida gestacional em mães de crianças com TEA (n=116).



Fonte: Almeida HM, et al., 2026.

A **Tabela 1** mostra possíveis inter-relações entre os fatores gestacionais identificados.

Tabela 1 - Análise Inferencial de Associações entre Fatores Gestacionais com Correção de Bonferroni.

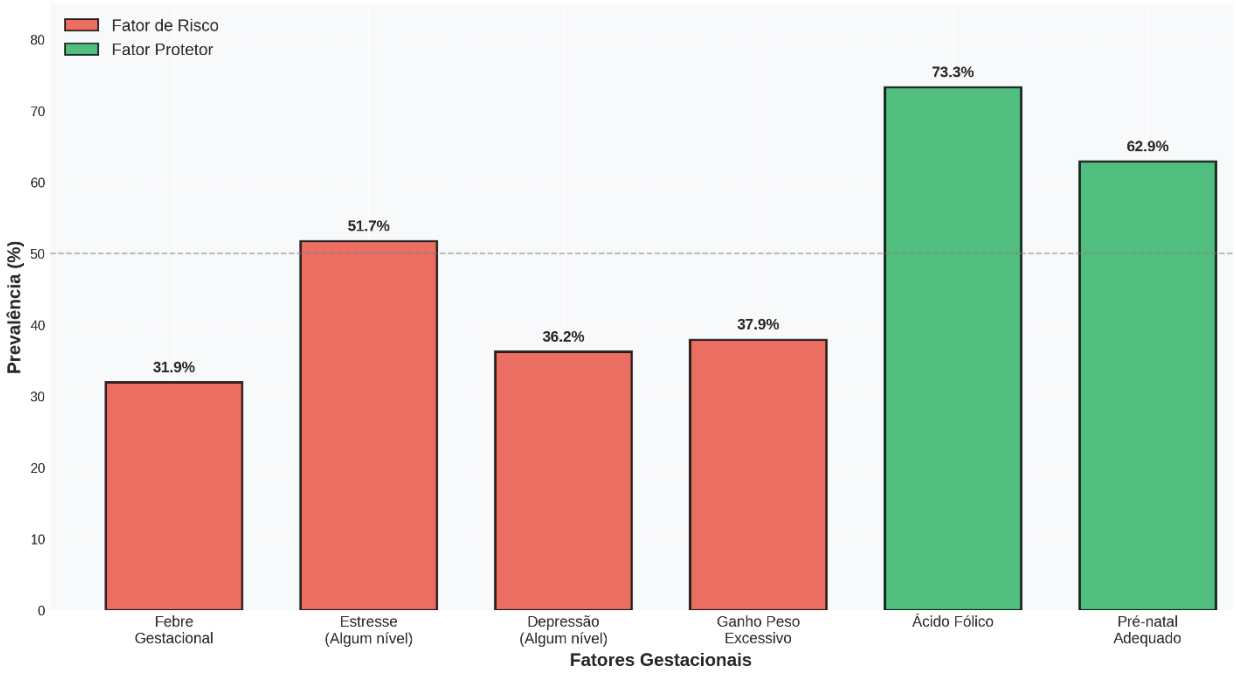
Associação Testada	X^2	p-value	Sig. Original (α=0,05)	Sig. Bonferroni (α=0,0125)	Conclusão
Depressão x Estresse	179,44	<0,0001	Significante ✓	Significante ✓	Permanece significante
Ácido Fólico x Ganho de Peso	10,88	0,5393	NS	NS	Sem mudança
Pré-natal x Convulsões	6,43	0,1690	NS	NS	Sem mudança
Tabagismo x Convulsões	1,09	0,8966	NS	NS	Sem mudança

Legenda: NS = Não Significante (p ≥ 0,05); ✓ = Mantém significância após correção de Bonferroni; χ^2 = Teste Qui-Quadrado de Pearson; α = nível de significância; Bonferroni: α ajustado = 0,05 ÷ 4 testes = 0,0125.
Fonte: Almeida HM, et al., 2026.

Encontrou-se associação estatisticamente significativa entre a presença de sintomas depressivos e níveis de estresse durante a gestação (χ^2 = 179,44; p < 0,0001), a qual permanece significante mesmo após aplicação da correção de Bonferroni (α = 0,0125). Mães que relataram maiores níveis de depressão apresentaram uma tendência estatisticamente significativa a relatar maiores níveis de estresse, indicando uma forte coocorrência destas condições psicossociais adversas. Por outro lado, não foram observadas associações estatisticamente significantes entre a suplementação com ácido fólico e o ganho de peso gestacional (χ^2 = 10,88; p = 0,5393), entre a adequação do pré-natal e a ocorrência de convulsões (χ^2 = 6,43; p = 0,1690), ou entre o tabagismo materno e episódios de convulsões (χ^2 = 1,09; p = 0,8966). A ausência de significância nestes últimos cruzamentos pode ser parcialmente atribuída à baixa prevalência de algumas destas exposições na amostra estudada.

A **Figura 2** ilustra a comparação direta entre as prevalências dos principais fatores de risco identificados (estresse, ganho de peso excessivo, depressão e febre) e os fatores protetores (suplementação com ácido fólico e pré-natal adequado) na população estudada.

Figura 2 - Prevalência de fatores de risco e de proteção em mães de crianças com TEA (n=116).



Fonte: Almeida HM, et al., 2026.

Os resultados demonstram que, nesta amostra de mães de crianças com TEA em Imperatriz/MA (n=116), o estilo de vida caracterizou-se por baixa exposição a substâncias tóxicas clássicas (álcool, fumo, drogas) e boa adesão a fatores protetores (ácido fólico 73,3%; IC 95%: 64,3%-81,1%; pré-natal 62,9%; IC 95%: 53,5%-71,7%). Contudo, observou-se uma expressiva prevalência de fatores de risco ambientais e psicossociais, notadamente episódios febris (31,9%; IC 95%: 23,6%-41,2%), ganho de peso excessivo (37,9%; IC 95%: 29,1%-47,4%) e uma alta carga de estresse (51,7%; IC 95%: 42,3%-61,1%) e depressão (36,2%; IC 95%: 27,5%-45,6%) fortemente associados entre si (χ^2 = 179,44; p < 0,0001).

DISCUSSÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição de neurodesenvolvimento complexa, caracterizada por déficits persistentes na comunicação social e comportamentos, interesses ou atividades restritas e repetitivas, com início precoce no desenvolvimento e impacto significativo na funcionalidade do indivíduo (HODGES H, et al., 2020). Embora a etiologia do TEA seja amplamente reconhecida como multifatorial, envolvendo uma complexa interação entre predisposição genética e fatores ambientais pré-

natais, ainda há lacunas importantes no entendimento dos mecanismos específicos através dos quais as exposições gestacionais contribuem para o desenvolvimento do transtorno (BÖLTE S, et al., 2019).

Os achados deste estudo revelaram uma baixa prevalência de exposições a substâncias tóxicas clássicas, mas destacaram uma ocorrência importante de complicações gestacionais, como febre e ganho de peso excessivo, além de alta carga de sofrimento psicossocial, evidenciada pela forte associação entre sintomas depressivos e estresse materno. Estes resultados corroboram com a hipótese de que a etiologia do TEA é multifatorial, envolvendo uma complexa interação entre predisposição genética e fatores ambientais pré-natais (CHENG J, et al., 2019; BEVERSDORF DQ, et al., 2018).

A análise do perfil obstétrico e dos cuidados pré-natais mostrou que a maioria das mães (77,6%) iniciou o acompanhamento no primeiro trimestre e realizou um número adequado de consultas (acima de 6). Este achado contrasta com alguns estudos realizados em outras regiões do Brasil, que frequentemente associam o diagnóstico de TEA a falhas na assistência pré-natal (PORTO DP, et al., 2025). Em um estudo conduzido no Nordeste brasileiro, Meireles CS, et al. (2025) observaram que a inadequação do pré-natal estava associada a níveis mais severos de suporte no TEA. A alta adesão ao pré-natal em nossa amostra sugere que, nesta população específica, o desenvolvimento do transtorno não pode ser primariamente atribuído à falta de assistência médica básica, mas sim a intercorrências específicas que ocorreram apesar do acompanhamento.

Um achado relevante deste estudo foi a alta prevalência de episódios febris durante a gestação (31,9%), particularmente no primeiro trimestre. A literatura internacional tem apontado a febre materna como um fator de risco significativo para o TEA. Hornig M, et al. (2018) demonstraram que quanto maior a exposição pré-natal à febre, principalmente no segundo trimestre, maior é o risco de TEA. O mecanismo biológico subjacente a esta associação é amplamente discutido através do modelo de Ativação Imune Materna (MIA - *Maternal Immune Activation*). Segundo Smith SE, et al. (2007) e confirmados por estudos mais recentes (KAMINSKI VL, et al., 2023; BRYNGE M, et al., 2022), a resposta imune da mãe a infecções resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a Interleucina-6 (IL-6), que podem atravessar a barreira placentária e alterar o neurodesenvolvimento fetal, afetando a proliferação, migração e conectividade neuronal.

Outro fator de risco físico importante em nossa amostra foi o ganho de peso gestacional excessivo, relatado por 37,9% das mães. Este achado está em consonância com a meta-análise conduzida por Su L et al. (2020), que concluiu que o ganho de peso fora das recomendações está associado a um maior risco de TEA na prole. O ganho de peso excessivo frequentemente se correlaciona com alterações metabólicas, como resistência à insulina e diabetes *mellitus* gestacional (DMG). Os trabalhos de Kong L, et al (2020) e Carpita B, et al. (2018) mostraram que o DMG e a obesidade materna promovem um ambiente intrauterino caracterizado por estresse oxidativo e inflamação crônica de baixo grau, fatores que podem comprometer a neurogênese fetal. França AK, et al. (2017), avaliando gestantes de alto risco no nordeste brasileiro, destacaram a importância da qualidade da dieta na prevenção de distúrbios metabólicos que podem ter repercussões a longo prazo para a criança.

A avaliação da saúde mental materna revelou uma importante carga de sofrimento psicológico, com 51,7% das mães relatando algum nível de estresse e 36,2% apresentando sintomas depressivos. A literatura tem investigado o impacto do estresse pré-natal no neurodesenvolvimento. Beversdorf DQ, et al. (2018) indicaram que o estresse materno crônico leva à hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), resultando em níveis elevados de cortisol. Embora a enzima placentária 11β-HSD2 atue como uma barreira, o excesso de glicocorticoides pode alcançar o feto, alterando a maturação do seu próprio eixo HPA e afetando o desenvolvimento de estruturas cerebrais críticas, como o hipocampo e a amígdala (WYRWOLL C, et al., 2015; COTTRELL EC, et al., 2014).

A depressão gestacional, frequentemente coexistente com o estresse, também tem sido associada a um risco aumentado de TEA. Rai D, et al. (2013) e Oberlander TF e Zwaigenbaum L (2017) discutem a complexidade de separar os efeitos da depressão dos efeitos do uso de antidepressivos: não dá para afirmar se é a depressão ou a medicação (ou os dois) que afeta o desenvolvimento do autismo. Entretanto, os

achados do presente estudo revelam que a co-ocorrência de estresse e depressão maternos sugere um efeito cumulativo adverso no ambiente intrauterino, mediado por mecanismos neuroendócrinos. Especificamente, a elevação de glicocorticoides maternos resultante da ativação do eixo HPA pode comprometer a neurogênese fetal e alterar a conectividade neuronal em estruturas críticas para o desenvolvimento normal. Álvarez-Mejía D, et al. (2025) enfatizam que os impactos da saúde mental da mãe iniciam-se ainda na gestação, influenciando a plasticidade cerebral do feto através de mecanismos epigenéticos, que podem alterar a expressão gênica e afetar o neurodesenvolvimento de forma duradoura. Tusa BS, et al. (2025) sugeriram em seus estudos que a depressão materna pode alterar a metilação do DNA fetal, um mecanismo epigenético crucial que regula a expressão de genes envolvidos no neurodesenvolvimento.

A epigenética explica um mecanismo plausível entre as exposições ambientais identificadas em nosso estudo (febre, estresse, alterações metabólicas) e o desenvolvimento do TEA. Tremblay MW; Jiang YH (2019) e Ciernia AV e LaSalle J (2016) destacam que a metilação do DNA é altamente dinâmica durante o desenvolvimento fetal e particularmente vulnerável a exposições adversas pré-natais. Fatores exógenos, como o estresse e a inflamação, podem induzir alterações epigenéticas que impactam a formação de sinapses e a função neuronal (MASINI E, et al., 2020). Dessa forma, as intercorrências gestacionais observadas na amostra de Imperatriz podem ter atuado como moduladores epigenéticos em fetos que já tinham suscetibilidade genética.

Em relação aos fatores protetores, a suplementação com ácido fólico foi adotada por 73,3% da amostra. A literatura é robusta ao apontar o ácido fólico periconcepcional e no primeiro trimestre como um fator protetor não apenas contra defeitos do tubo neural, mas também contra o TEA. Liu X, et al. (2022) e Abate BB, et al. (2025) demonstraram que a suplementação adequada de folato reduz significativamente o risco de autismo. O ácido fólico é um doador essencial de grupos metil, sendo fundamental para a síntese de DNA e para os processos de metilação epigenética (MAIA CS, et al., 2019). A alta taxa de suplementação na nossa amostra pode ter atuado como um fator positivo, embora não suficiente para prevenir o TEA diante da presença de múltiplos outros fatores de risco.

É importante salientar a ausência de relatos de consumo de álcool, maconha e fumo passivo, e a baixa prevalência de tabagismo materno (4,3%). Embora Kalkbrenner AE, et al. (2012) tenham associado o tabagismo materno a um risco aumentado de TEA, nossos dados sugerem que, nesta população específica do Maranhão, as exposições a substâncias tóxicas clássicas não desempenharam um papel etiológico primário. A ausência de associação estatística entre tabagismo e convulsões em nossa análise inferencial reflete essa baixa prevalência.

As pesquisas recentes sobre o eixo intestino-cérebro também oferecem perspectivas relevantes para a interpretação de nossos achados. A microbiota materna durante a gestação influencia o desenvolvimento imunológico e neurológico do feto.

Junqueira AL e Amaral CP (2025) e Cupertino MC, et al. (2019) discutem que alterações metabólicas (como o ganho de peso excessivo) e o estresse materno podem induzir disbiose na microbiota da mãe. Esta disbiose pode exacerbar a inflamação sistêmica e alterar a transferência de metabólitos microbianos essenciais para o feto, contribuindo para a patogênese de transtornos do neurodesenvolvimento, incluindo o TEA.

Em relação às implicações clínicas e à saúde pública, os resultados deste estudo, contextualizados com a literatura, ressaltam a necessidade de uma abordagem holística no cuidado pré-natal. A prevenção de infecções e o manejo rigoroso da febre, o controle adequado do ganho de peso gestacional e, o rastreamento e suporte para a saúde mental materna (estresse e depressão) devem ser prioridades nas políticas de saúde materno-infantil em Imperatriz e no Brasil como um todo (FRANCIS K, et al., 2021). De acordo com MANDL S, et al. (2024), a atenção à saúde mental da mãe é fundamental não apenas após o diagnóstico da criança, mas desde o período gestacional, visando otimizar o ambiente intrauterino e promover um neurodesenvolvimento saudável.

Este estudo apresenta contribuições relevantes ao investigar fatores gestacionais associados ao TEA em contexto regional específico, com achados que corroboram a hipótese multifatorial da etiologia do autismo.

Porém, o estudo apresenta limitações importantes que devem ser consideradas na interpretação dos resultados: ausência de grupo controle, impossibilitando a comparação com mães de filhos sem TEA e a determinação de especificidade dos fatores identificados e a impossibilidade de estabelecer causalidade, dado o desenho transversal do estudo. Apesar dessas limitações, os achados contribuem para a compreensão dos fatores gestacionais no contexto regional do Maranhão e reforçam a importância de abordagens preventivas abrangentes durante o pré-natal.

CONCLUSÃO

Os achados revelaram que, nesta população específica, o TEA está fortemente associado a uma combinação de fatores de risco físicos e psicossociais, com forte co-ocorrência entre depressão e estresse. A alta adesão ao pré-natal e à suplementação com ácido fólico demonstra que, nesta população, o desenvolvimento do transtorno não pode ser primariamente atribuído à falta de assistência básica, mas sim a intercorrências específicas que ocorrem apesar do acompanhamento. Estes achados têm implicações importantes para políticas de saúde pública, reforçando a necessidade de: prevenção rigorosa de infecções durante a gestação, especialmente no primeiro trimestre; rastreamento e suporte para saúde mental materna; manejo adequado do ganho de peso gestacional; suplementação adequada com ácido fólico. Estudos prospectivos com grupo controle são recomendados para confirmar os achados e estabelecer relações causais entre os fatores identificados e o desenvolvimento do TEA.

REFERÊNCIAS

1. ABATE BB, et al. The association between maternal prenatal folic acid and multivitamin supplementation and autism spectrum disorders in offspring: An umbrella review. PLoS One, 2025; 18;20(11): e0334852.
2. ÁLVAREZ-MEJÍA D, et al. From Womb to Mind: Prenatal Epigenetic Influences on Mental Health Disorders. Int. J. Mol. Sci, 2025; 26: 6096.
3. BEVERSDORF DQ, et al. Prenatal Stress, Maternal Immune Dysregulation, and Their Association With Autism Spectrum Disorders. Curr Psychiatry Rep, 2018; 20(9): 76.
4. BORGES B, et al. Genética e epigenética do autismo: uma revisão bibliográfica. HPC Health and Primary Care, 2024; 2(1): 65.
5. BÖLTE S, et al. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. Cell Mol Life Sci, 2019; 76(7): 1275-1297.
6. BOTELHO RM, et al. The Autism Spectrum Disorder and Its Possible Origins in Pregnancy. Int J Environ Res Public Health, 2024; 21(3): 244.
7. BRYNGE M, et al. Maternal infection during pregnancy and likelihood of autism and intellectual disability in children in Sweden: a negative control and sibling comparison cohort study. Lancet Psychiatry, 2022; 9(10): 782-791.
8. BRUNTON PJ, RUSSELL JA. Prenatal social stress in the rat programmes neuroendocrine and behavioural responses to stress in the adult offspring: sex-specific effects. J Neuroendocrinol, 2010; 22(4): 258-71.
9. CARPITA B, et al. Oxidative Stress, Maternal Diabetes, and Autism Spectrum Disorders. Oxid Med Cell Longev, 2018; 5: 3717215.
10. CHENG J, et al. Improving autism perinatal risk factors: A systematic review. Med Hypotheses, 2019; 127: 26-33.
11. COTTRELL EC, et al. Foetal and placental 11β-HSD2: a hub for developmental programming. Acta Physiol (Oxf), 2014; 210(2): 288-95.
12. CIERNIA AV, LASALLE J. The landscape of DNA methylation amid a perfect storm of autism aetiologies. Nat Rev Neurosci., 2016; 17(7): 411-23.
13. CUPERTINO MC, et al. Transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática sobre aspectos nutricionais e eixo intestino-cérebro. ABCS Health Sciences, 2019; 44: 2.
14. FRANÇA AK, et al. Qualidade da dieta e fatores relacionados ao desenvolvimento de Diabetes mellitus gestacional em gestantes de alto risco de um hospital público do Nordeste brasileiro. Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria, 2017; 37(4): 118-126.
15. FRANCIS K, et al. Prevention in Autism Spectrum Disorder: A Lifelong Focused Approach. Brain Sci, 2021; 11(2): 151.

16. GENOVESE A, BUTLER MG. The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations. Genes (Basel), 2023; 14(3): 677.
17. HODGES H, et al. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. Transl Pediatr, 2020; 9(Suppl 1): S55-S65.
18. HORNIG M, et al. Prenatal fever and autism risk. Mol Psychiatry, 2018; 23(3): 759-766.
19. HYMAN SL, et al. Council On Children With Disabilities, Section On Developmental And Behavioral Pediatrics. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. Pediatrics, 2020; 145(1): e20193447.
20. JESUS AJ. Avaliação de componentes de risco para o Transtorno do Espectro do Autismo em participantes do Projeto a Fada do Dente. 2020. Tese (Doutorado em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.
21. JUNQUEIRA AL, AMARAL CP. Gestação e Microbiota: o Intestino Materno como Guia do Desenvolvimento Cerebral. Brazilian Journal of Biological Sciences, 2025; 12(26): e437.
22. KALKBRENNER AE, et al. Maternal smoking during pregnancy and the prevalence of autism spectrum disorders, using data from the autism and developmental disabilities monitoring network. Environ Health Perspect., 2012; 120(7): 1042-8.
23. KAMINSKI VL, et al. Exploring potential impacts of pregnancy-related maternal immune activation and extracellular vesicles on immune alterations observed in autism spectrum disorder. Heliyon, 2023; 9(5): e15593.
24. KONG L, et al. Relationship of prenatal maternal obesity and diabetes to offspring neurodevelopmental and psychiatric disorders: a narrative review. Int J Obes, 2020; 44: 1981–2000.
25. LIU X, et al. Prenatal Folic Acid Supplements and Offspring's Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis and Meta-regression. J Autism Dev Disord, 2022; 52(2): 522-539.
26. MAIA CS, et al. Transtorno do espectro autista e a suplementação por ácido fólico antes e durante a gestação. Jornal Brasileiro de Psiquiatria, 2019; 68(4): 231-240.
27. MANDL S, et al. The effect of prenatal maternal distress on offspring brain development: A systematic review. Early Hum Dev, 2024; 192: 106009.
28. MASINI E, et al. An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity. Int J Mol Sci, 2020; 21(21): 8290.
29. MEIRELES CS, et al. Fatores Pré Natais, Perinatais e Neonatais associados ao Nível de Suporte do Transtorno do Espectro Autista. ID onLine: Revista De Psicologia, 2025; 19(78): 91–109.
30. OBERLANDER TF, ZWAIGENBAUM L. Disentangling Maternal Depression and Antidepressant Use During Pregnancy as Risks for Autism in Children. JAMA, 2017; 317(15): 1533-1534.
31. PORTO DP, et al. Transtorno do espectro autista e fatores pré-natais: um estudo de caso controle. Revista Mineira de Enfermagem, 2025; 29: e52882.
32. RAI D, et al. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. BMJ, 2013; 346: f2059.
33. SMITH SE, et al. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. J Neurosci, 2007; 27(40): 10695-702.
34. SU L, et al. Association Between Gestational Weight Gain and Autism Spectrum Disorder in Offspring: A Meta-Analysis. Obesity, 2020; 28(11): 2224-2231.
35. TICK B, et al. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. J Child Psychol Psychiatry, 2016; 57(5): 585-95.
36. TREMBLAY MW e JIANG YH. DNA Methylation and Susceptibility to Autism Spectrum Disorder. Annu Rev Med, 2019; 27(70): 151-166.
37. TUSA BS, et al. Maternal pre- and perinatal depression and the risk of autism spectrum disorders in offspring: systematic review and meta-analysis. BJPsych Open, 2025; 11(4): e117.
38. VINUTO J. A amostragem em bola de neve na pesquisa qualitativa: um debate em aberto. Temáticas, 2014; 22(44): 203–220.
39. WANG K, et al. Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders. Nature, 2009; 459: 528–533.
40. WORLD HEALTH ORGANIZATION. International statistical classification of diseases and related health problems, 2019; 10th rev., 2019 version. https://icd.who.int/browse10/2019/en.
41. WYRWOLL C, et al. Fetal brain 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 selectively determines programming of adult depressive-like behaviors and cognitive function, but not anxiety behaviors in male mice. Psychoneuroendocrinology. 2015; 59: 59-70.