

Transtorno do espectro do autismo e o uso materno e paterno de medicamentos, tabaco, álcool e drogas ilícitas

Maternal and paternal licit and illicit drug use, smoking and drinking and autism spectrum disorder

Amanda de Andrade Costa (<https://orcid.org/0000-0001-8270-296X>)¹
Maria Tereza Carvalho Almeida (<https://orcid.org/0000-0003-2060-2239>)²
Fernanda Alves Maia (<https://orcid.org/0000-0002-2532-2933>)²
Luiz Fernando de Rezende (<https://orcid.org/0000-0001-5915-9049>)²
Vanessa Souza de Araújo Saeger (<https://orcid.org/0000-0001-8507-6298>)³
Steffany Lara Nunes Oliveira (<https://orcid.org/0000-0002-7500-4634>)^{3,4}
Gabriel Lopes Mangabeira (<https://orcid.org/0000-0002-6070-8639>)^{4,5}
Marise Fagundes Silveira (<https://orcid.org/0000-0002-8821-3160>)⁶

Abstract *The aim of this study was to investigate the association between maternal and paternal licit and illicit drug use, smoking and drinking and autism spectrum disorder (ASD). We conducted a case-control study with children and adolescents diagnosed with ASD and neurotypical individuals. The data were collected using a semi-structured questionnaire administered during interviews with the children's mothers or guardians. The following variables were analyzed: child sex and age; maternal and parental age; use of medicines before and during pregnancy; classes of medicines used during pregnancy; maternal and paternal smoking; maternal and paternal drinking; maternal and paternal illicit drug use. The data were analyzed using logistic regression and crude and adjusted odds ratios (OR). After adjustment, the results showed an association between maternal use of antipyretics/pain killers during pregnancy (OR = 2.26; 95%CI 1.29-3.95; p < 0.040) and ASD. No association was found between maternal and paternal smoking, drinking and illicit drug use before and during pregnancy and ASD. The findings suggest that the development of ASD is influenced by environmental factors.*

Key words *Autistic disorder, Medicine use, Smoking, Alcohol-related disorders, Illicit drugs*

Resumo *O presente estudo objetivou investigar a associação entre o TEA e o uso materno e paterno de medicamentos, tabaco, álcool e drogas ilícitas. Trata-se de um estudo caso-controle realizado com crianças e adolescentes diagnosticados com TEA e indivíduos neurotípicos. Os dados foram colhidos por meio de entrevista com as mães ou responsáveis. Foram analisadas as variáveis sexo e idade das crianças/adolescentes; idade dos pais; uso de medicamentos antes e durante a gestação; classes de medicamentos usados na gestação; tabagismo materno e paterno; etilismo materno e paterno; uso de drogas ilícitas pelos pais. Para a análise das informações, utilizou-se o modelo de regressão logística, além da razão de chances (OR) bruta e ajustada. Os resultados mostraram que, após os ajustes, foi encontrada associação entre o uso materno na gestação de antitérmicos/analgésicos (OR = 2,26; IC_{95%} 1,29-3,95; p < 0,040) com o TEA. Já o uso de tabaco, álcool e drogas ilícitas materno e paterno, antes e durante a gestação, não apontou relação com o TEA. Os dados encontrados sugerem que existe influência de fatores ambientais no desenvolvimento do TEA.*

Palavras-chave *Transtorno autístico, Uso de medicamentos, Tabagismo, Transtornos relacionados ao uso do álcool, Drogas ilícitas*

¹ Superintendência Regional de Saúde de Montes Claros. R. Corrêa Machado 1333, Vila Santa Maria. 39400-090 Montes Claros MG Brasil. bandinhaandrade@gmail.com

² Departamento de Fisiopatologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Montes Claros. Montes Claros MG Brasil.

³ Conviver – Núcleo de Desenvolvimento, Pesquisa e Inclusão. Montes Claros MG Brasil.

⁴ Faculdades FUNORTE. Montes Claros MG Brasil.

⁵ Liv Psiquiatria. Montes Claros MG Brasil.

⁶ Programa de Pós-Graduação em Cuidados Primários de Saúde, Universidade Estadual de Montes Claros. Montes Claros MG Brasil.

Introdução

O transtorno do espectro do autismo (TEA) é descrito pelo *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-V)¹ como um comprometimento do desenvolvimento que leva a: *déficit* na comunicação e interação social; padrão de comportamentos, interesses e atividades restritos e repetitivos, que normalmente se manifestam antes dos três anos de idade, e podem, eventualmente, estar associados à deficiência intelectual.

A prevalência atual do TEA nos EUA é de 1:36 casos, acometendo quatro vezes mais pessoas do sexo masculino. Os casos diagnosticados têm crescido entre adultos e crianças, no entanto, ainda não está definido se esse aumento está relacionado à identificação de novos casos por meio dos critérios diagnósticos, ao aumento da incidência do TEA ou às diferentes metodologias das pesquisas direcionadas a esse público².

Há evidências de que a etiologia do TEA é influenciada tanto pela genética como por fatores ambientais³⁻⁶. Dados de gêmeos monozigóticos apontam que, embora o TEA seja influenciado pela hereditariedade, a variação na gravidade da sintomatologia é reflexo da influência por fatores ambientais⁷, e estudos moleculares têm discutido a importância da epigenética no neurodesenvolvimento e como um fator potencialmente causador do TEA⁶, o que reforça a contribuição de fatores ambientais na etiologia desse transtorno. Entre os fatores ambientais que podem estar associados ao TEA, destaca-se o uso de medicamentos^{4,8-14}, tabaco^{3,6,15-19}, álcool^{20,21} e drogas ilícitas^{15,22} na gestação.

As classes de medicamentos utilizadas na gestação e associadas ao desenvolvimento do TEA são: antitérmicos/analgésicos^{4,11,13}, antidepressivos¹², anti-epiléticos^{4,8,10} e antibióticos^{9,13,14}. Essa associação vem sendo observada quando a exposição ao fármaco ocorreu apenas no 1º e 2º trimestres¹⁴, nos 2º e 3º trimestres²³ ou durante toda a gestação¹¹. Entretanto, outros resultados não apresentaram associação entre o uso de fármacos pela mãe e o TEA²⁴⁻²⁷.

Quanto à associação entre tabaco, álcool e drogas ilícitas com o TEA, os resultados em relação à exposição ao fumo na gestação são inconclusivos, uma vez que alguns estudos mostram que não há associação significativa do tabagismo com o TEA²⁸⁻³⁰ e outros apontam que o tabagismo materno e/ou paterno está relacionado a chances aumentadas do TEA^{3,6,15-19}. Com relação ao uso de álcool^{20,21} e drogas ilícitas^{15,22} na gestação, as pesquisas ainda são escassas e inconsistentes.

Estudos sobre hábitos paternos de uso de medicamento, tabaco, álcool e drogas são raros, mas sugerem que o tabagismo por parte do pai pode influenciar o desenvolvimento do TEA, em especial pelos efeitos que os produtos químicos do cigarro têm sob a produção de gametas masculinos^{3,30}.

O presente estudo se justifica pela escassez de informações sobre o assunto no estado de Minas Gerais, sendo o primeiro levantamento mineiro sobre TEA com dimensão amostral dessa magnitude (248 casos e 886 controles) que investigou diferentes variáveis (medicamentos, tabaco, álcool, drogas), incluindo várias classes medicamentosas. O estudo teve como objetivo investigar, em crianças e adolescentes brasileiros, a associação entre o transtorno do espectro do autismo (TEA) e o uso materno e paterno de medicamentos, tabaco, álcool e drogas ilícitas.

Metodologia

Trata-se de um estudo epidemiológico do tipo caso-controle que investigou a associação entre o TEA em crianças e adolescentes e a exposição materna e paterna a medicamentos, tabaco, álcool e drogas ilícitas no município de Montes Claros – Minas Gerais, Brasil.

O cálculo do tamanho amostral, para estudo de caso e controle independente, considerou os seguintes parâmetros: razão de chances (OR) estimada igual a 1,9, probabilidade de exposição entre os controles igual a 0,18, poder do estudo de 80%, nível de significância de 0,05 e quatro controles por caso. Adotou-se $deff = 1,5$ para correção do efeito do desenho e, para compensar possíveis perdas, aumentou-se em 10%. O tamanho mínimo necessário da amostra foi definido em 213 casos e 930 controles.

Os casos foram selecionados em oito clínicas do município que prestam atendimento a pacientes com diagnóstico de TEA, sendo duas delas públicas, além da Associação Norte-Mineira de Apoio ao Autista (ANDA). Os critérios de inclusão do grupo caso foram: ter laudo médico confirmando o TEA e o responsável pelo indivíduo responder positivamente à pergunta “Seu filho tem diagnóstico do TEA?”. Os controles foram selecionados em 63 escolas regulares das redes pública, filantrópica e privada de Montes Claros, as mesmas em que estudavam os casos. Foram incluídas as crianças e adolescentes neurotípicos e sem traços autísticos que se encontravam nas mesmas faixas etárias das do grupo caso e cujo

responsável respondeu negativamente à pergunta “Seu filho tem diagnóstico do TEA?”. Aqueles que apresentaram sinais do TEA após rastreio com Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) foram excluídas do grupo controle. Foram excluídos de ambos os grupos indivíduos que apresentaram outras comorbidades associadas ao TEA, como síndromes de Down, Ret e do X frágil. Foi estabelecida uma razão de quatro controles para cada caso e buscou-se uma proporção entre as idades de controles e casos. Mais detalhes do processo de composição dos grupos caso e controle e de seleção da amostra estão descritos em estudo prévio³¹.

Para a coleta dos dados foi adotado um questionário semiestruturado produzido após revisão da literatura e revisado por uma equipe multiprofissional. O questionário continha 213 questões, subdivididas em oito grupos: caracterização do sujeito, características demográficas e socioeconômicas dos pais, fatores pré-natais/neonatais/pós-natais/familiares e eventos ocorridos no parto. A coleta de dados foi conduzida por meio de entrevista em horário e local previamente definidos com as mães/responsáveis. Os agendamentos e as entrevistas foram realizados por uma equipe de estudantes dos cursos de medicina e enfermagem participantes de um programa de iniciação científica. A equipe recebeu treinamento para padronizar a execução desses procedimentos. A coleta de dados foi precedida por um estudo piloto para identificar possíveis falhas do instrumento e corrigi-las.

As variáveis independentes investigadas foram: idade do pai e da mãe, sexo da criança, uso de medicamentos antes da gestação e na gestação, classes de medicamentos usados pela mãe na gestação (antitérmicos/analgésicos, corticóides, antibióticos, anticonvulsivantes, antidepressivos, anti-inflamatórios, hormônios, antieméticos, outras classes de medicamentos), tabagismo materno e paterno; etilismo materno e paterno; uso de drogas ilícitas pela mãe e pelo pai. O uso de tabaco, álcool e drogas materno e paterno foi estabelecido quando ocorreu a utilização de qualquer uma dessas substâncias antes e/ou na gestação, independentemente da quantidade consumida. Ressalta-se que a variável “outras classes de medicamentos” se refere ao uso de medicamentos nas situações em que as classes não estavam citadas no questionário, mas cujo uso na gestação foi relatado pelas mulheres. Para analisar a associação entre TEA e as variáveis independentes, utilizou-se o teste de Mann Whitney para as variáveis numéricas e o teste de qui-quadrado (χ^2) para as variáveis categóricas.

As variáveis que apresentaram nível descritivo (valor de p) menor que 0,20 na análise bivariada foram selecionadas para a análise múltipla em que se utilizou o modelo de regressão logística com procedimento passo a passo (*stepwise backward*), adotando-se nível de significância de $\alpha = 0,05$. A magnitude da associação entre o desfecho (caso-controle) e as variáveis independentes foi estimada pelas *odds ratio* (OR) bruta e ajustada, com respectivos intervalos de 95% de confiança. Foram ajustados três modelos: Modelo 1, incluiu o uso de medicamentos pela mãe antes da gestação e na gestação; Modelo 2, contemplou o uso de medicamentos antes da gestação e o período gestacional de uso do medicamento (usou em outros trimestres, usou apenas no 1º trimestre, não usou medicamento); e Modelo 3, em que, além da variável uso de medicamentos antes da gestação, adicionou-se a variável classe de medicamento utilizada (antitérmico/analgésico, antibiótico, outro medicamento, não usou medicamento). Todos os modelos foram ajustados por sexo da criança, idade da mãe e do pai na data do parto da criança. A qualidade de ajuste dos modelos foi avaliada utilizando-se o teste Hosmer-Lemeshow. As análises estatísticas foram feitas no programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 23.0.

O estudo atendeu às diretrizes e normas determinadas pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta a realização de pesquisas envolvendo seres humanos, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, recebendo o parecer nº 534.000/14. As mães que aceitaram participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido após esclarecimentos sobre suas dúvidas.

Resultados

O grupo caso foi composto por 248 crianças e adolescentes com diagnóstico confirmado para TEA, e o grupo controle constituído por 886 indivíduos neurotípicos, totalizando 1.134 participantes, com uma razão entre os grupos caso e controle de 1 por 3,6.

A média de idade dos indivíduos participantes da pesquisa foi equivalente ($p = 0,521$), sendo de 6,4 anos ($\pm 3,6$) para o grupo caso e 6,6 anos ($\pm 3,4$) para o grupo controle. Da amostra total pesquisada, 43,6% pertenciam à faixa etária de dois a cinco anos, 42,0% tinham entre seis e dez anos e 14,4% tinham idade acima de dez anos, observando-se semelhança entre os grupos quanto à idade ($p = 0,318$).

Na análise bivariada, em relação à idade da mãe no momento do parto, constatou-se que 50,8% das mães do grupo caso e 42,2% do grupo controle tinham 30 anos ou mais ($p = 0,016$). Quanto à idade paterna no momento do parto, 38,7% dos pais do grupo caso e 32,8% do grupo controle tinham mais de 35 anos ($p = 0,085$).

Em relação ao sexo das crianças e adolescentes, as porcentagens para os grupos caso e controle de indivíduos do sexo masculino foi de 81% e 50,7%, respectivamente. Indivíduos do sexo feminino foram 19% no grupo caso e 49,3% no grupo controle. Observou-se associação positiva do sexo masculino com o TEA, uma vez que a *odds ratio* bruta foi estimada em 4,16 vezes, indicando maior chance de as crianças e adolescentes do grupo caso serem do sexo masculino (p -valor < 0,001).

Ao questionar as mães sobre o “uso de medicamentos antes da gestação”, 35% do grupo caso e 24,7% do grupo controle afirmaram ter feito uso de medicamentos. Quanto ao “uso de medicamentos na gestação”, os percentuais de uso nos grupos caso e controle foram, respectivamente, 50% e 35,3%. Esses resultados revelaram, na análise bruta, associação positiva e significativa do TEA com o uso de medicamentos antes da gestação (OR = 1,64; IC = 1,21-2,22) e na gestação (OR = 1,83; IC = 1,38-2,44) (Tabela 1), sendo que a magnitude de associação para o uso de medicamentos na gestação foi maior do que para o uso antes da gestação.

Na análise bivariada, constatou-se ainda que o uso de medicamentos “apenas no 1º trimestre” (OR = 2,11; IC = 1,41-3,16) e “em outros trimestres” (OR = 1,70; IC = 1,22-2,73) mostrou associação positiva e significativa com o TEA (Tabela 1), mas os dados mostram que as mulheres referiram uso de medicamentos nos 1º, 2º trimestre ou 3º trimestres, em dois trimestres ou em todos os trimestres. No que se refere à variável “classes de medicamentos”, as que mostraram associação e significância com o TEA foram: antitérmicos/analgésicos (OR = 2,48; IC = 1,52-4,06) e antibióticos (OR = 1,98; IC = 1,15-3,43) (Tabela 1), sendo que 24,6% de mulheres do grupo caso e 8,6% do grupo controle afirmaram ter feito uso de outros medicamentos cujas classes não foram investigadas neste estudo, a exemplo de anti-hipertensivos, anticoagulantes e antidiabéticos (Figura 1).

Os dados evidenciaram resultado não significativo quanto ao tabagismo materno antes da gestação (OR = 1,27; IC = 0,82-1,98) e na gestação

(OR = 0,85; IC = 0,34-2,09), assim como em relação ao tabagismo paterno antes da gestação (OR = 1,03; IC = 0,74-1,41) ou na gestação da companheira (OR = 0,86; IC = 0,56-1,30) (Tabela 2).

A porcentagem de mulheres que afirmaram ter feito uso de álcool na gestação foi igual em ambos os grupos (6,6%) e não mostrou associação positiva com o TEA (OR = 1,01; IC = 0,57-1,79). Homens que afirmaram ter feito uso do álcool antes da gestação totalizaram 61,5% do grupo caso e 57,2% do grupo controle. O percentual de homens que afirmaram ser etilistas durante a gestação foi superior ao percentual de mulheres e semelhante nos grupos caso (48,7%) e controle (48%), não demonstrando associação do etilismo paterno na gestação (OR = 1,03; IC = 0,77-1,37) com o desfecho (Tabela 2).

O relato de uso de drogas ilícitas foi maior por parte dos homens (3,5% do grupo caso e 3,1% do grupo controle) do que pelas mulheres (1,2% do grupo caso e 1,9% do grupo controle), sendo que o uso de substâncias ilícitas materno antes e durante a gestação (OR = 0,65; IC = 0,19-2,25) e paterno antes da gestação (OR = 1,14; IC = 0,51-2,55) não apontou associação significativa com o TEA (Tabela 3).

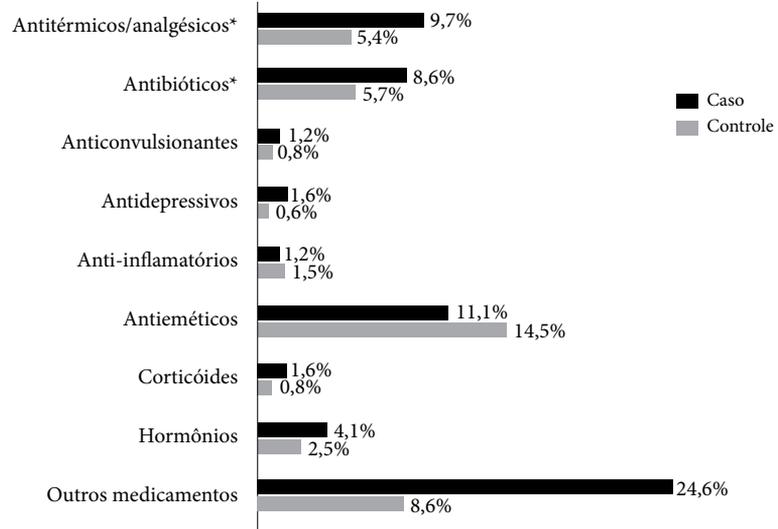
Na análise múltipla (Tabela 4), após o ajuste pelas variáveis sexo da criança, idade da mãe e idade do pai, observou-se que no Modelo 1 a associação do uso de medicamentos antes da gestação (OR = 1,44; IC = 1,05-1,98) e na gestação (OR = 1,71; IC = 1,27-2,30) com o TEA permaneceu positiva e significativa. No Modelo 2, o uso de medicamentos antes da gestação mostrou associação positiva e significativa (OR = 1,43; IC = 1,02-1,99), e quanto ao período gestacional do uso de medicamentos, o uso “apenas no 1º trimestre” aumentou em 1,93 vezes a chance do TEA (IC = 1,25-2,96), e para o “uso em outros trimestres” a chance foi de 1,43 vezes (IC = 1,01-2,05). No Modelo 3, o uso de medicamentos antes da gestação também foi significativo (OR = 1,41; IC = 1,01-1,96). Em relação ao tipo de medicamento usado pela mãe na gestação, o uso de “antitérmico/analgésico” (OR = 2,26; IC = 1,29-3,95) e de “outras classes de medicamentos” (OR = 1,46; IC = 1,04-2,12) mostrou associação positiva e significativa com o TEA. Entretanto, nesse modelo e uso de antibióticos mostrou-se limitrofe. Observou-se ainda, ao testar os modelos, que a associação está relacionada ao tipo de medicamento, e não à quantidade de medicamentos usados na gestação.

Tabela 1. Distribuições do uso de medicamentos antes e durante a gestação e classes de medicamentos por grupo caso e controle. *Odds ratio* bruta com respectivos intervalos de confiança. Montes Claros (Brasil).

Variáveis	Caso AA	Controle	Total	OR _{bruta} (IC95%)	p-valor *
	(n = 248)	(n = 886)	(1.134)		
	n(%)	n(%)	n(%)		
Uso de medicamentos					
Usou medicamento (antes da gestação)					
Sim	86 (35,0)	209 (24,7)	295 (27,0)	1,64 (1,21-2,22)	0,001
Não	160 (65,0)	637 (75,3)	797 (73,0)	1,00	
Usou medicamento (na gestação)					
Sim	123 (50,0)	310 (35,3)	433 (38,5)	1,83 (1,38-2,44)	< 0,001
Não	123 (50,0)	568 (64,7)	691 (61,5)	1,00	
Período gestacional de uso do medicamento					
Usou em outros trimestres	73 (30,3)	197 (22,9)	270 (24,5)	1,70 (1,22-2,37)	< 0,001
Usou apenas no 1º trimestre	45 (18,7)	98 (11,4)	143 (13)	2,11 (1,41-3,16)	
Não usou medicamento	123 (51)	565 (65,7)	688 (62,5)	1,00	
Classes dos medicamentos usados pela mãe na gestação					
Antitérmicos/analgésicos					
Sim	23 (9,7)	46 (5,4)	69 (6,3)	2,48 (1,52-4,06)	< 0,001
Outro	91 (38,4)	242 (28,3)	333 (30,5)	1,74 (1,28-2,37)	< 0,001
Não	123 (51,9)	568 (66,3)	691 (63,2)	1,00	
Corticóides					
Sim	4 (1,6)	7 (0,8)	11 (1,0)	2,64 (0,76-9,17)	0,126
Outro	116 (47,7)	289 (33,4)	405 (35,7)	1,86 (1,39-2,48)	< 0,001
Não	123 (50,6)	569 (65,8)	692 (62,5)	1,00	
Antibióticos					
Sim	21 (8,6)	49 (5,7)	70 (6,3)	1,98 (1,15-3,43)	0,014
Outro	99 (40,7)	247 (28,6)	346 (31,3)	1,85 (1,37-2,51)	< 0,001
Não	123 (50,6)	568 (65,7)	691 (62,4)	1,00	
Anticonvulsivantes					
Sim	3 (1,2)	7 (0,8)	10 (0,9)	1,98 (0,51-7,78)	0,326
Outro	117 (48,1)	189 (33,4)	406 (36,6)	1,87 (1,40-2,50)	< 0,001
Não	123 (50,6)	569 (65,8)	692 (62,5)	1,00	
Antidepressivos					
Sim	4 (1,6)	5 (0,6)	9 (0,8)	3,70 (0,98-13,98)	0,054
Outro	116 (47,7)	291 (33,6)	407 (36,7)	1,84 (1,38-2,47)	< 0,001
Não	123 (50,6)	569 (65,8)	692 (62,5)	1,00	
Anti-inflamatórios					
Sim	3 (1,2)	13 (1,5)	16 (1,4)	1,07 (0,30-3,80)	0,920
Outro	117 (48,1)	283 (32,7)	400 (36,1)	1,91 (1,43-2,56)	< 0,001
Não	123 (50,6)	569 (65,8)	692 (62,5)	1,00	
Hormônios					
Sim	10 (4,1)	22 (2,5)	32 (2,9)	2,10 (0,97-4,55)	0,059
Outro	110 (45,3)	274 (31,7)	384 (34,7)	1,86 (1,38-2,49)	< 0,001
Não	123 (50,6)	569 (65,8)	692 (62,5)	1,00	
Antieméticos					
Sim	27 (11,1)	125 (14,5)	152 (13,7)	1,00 (0,63-1,58)	0,997
Outro	93 (38,3)	171 (19,8)	264 (23,8)	2,52 (1,83-3,46)	< 0,001
Não	123 (50,6)	569 (65,8)	692 (62,5)	1,00	

OR = *odds ratio*; *teste qui-quadrado.

Fonte: Autores.



* p < 0,05

Figura 1. Classes de medicamentos usados na gravidez. Percentual de uso dos grupos caso e controle.

Fonte: Autores.

Tabela 2. Distribuições do uso de tabaco e álcool materno e paterno grupo caso e controle. *Odds ratio* bruta com respectivos intervalos de confiança. Montes Claros (Brasil).

Variáveis	Caso	Controle	Total	OR _{bruta} (IC95%)	p-valor *
	(n = 248) n(%)	(n = 886) n(%)	(1.134) n(%)		
Tabagismo materno					
É ou já foi fumante					
Sim	30 (12,1)	85 (9,7)	115 (10,3)	1,27 (0,82-1,98)	0,282
Não	218 (87,9)	787 (90,3)	1005 (89,7)	1,00	
Fumou na gestação					
Sim	6 (2,4)	25 (2,9)	31 (2,8)	0,85 (0,34-2,09)	0,721
Não	239 (97,6)	845 (97,1)	1084 (97,2)	1,00	
Tabagismo paterno					
É ou já foi fumante					
Sim	66 (26,9)	228 (26,5)	294 (26,6)	1,03 (0,74-1,41)	0,879
Não	179 (73,1)	634 (73,5)	813 (73,4)	1,00	
Fumou na gestação					
Sim	31 (12,7)	125 (14,6)	156 (14,1)	0,86 (0,56-1,30)	0,534
Não	213 (87,3)	734 (85,4)	947 (85,9)	1,00	
Etilismo materno					
Uso de bebida (na gestação)					
Sim	16 (6,6)	57 (6,6)	73 (6,6)	1,01 (0,57-1,79)	0,984
Não	226 (93,4)	810 (93,4)	1036 (93,4)	1,00	
Etilismo paterno					
Uso de bebida antes da gestação					
Sim	147 (61,5)	483 (57,2)	630 (58,2)	1,14 (0,89-1,60)	0,236
Não	92 (38,5)	361 (42,8)	453 (41,8)	1,00	
Uso de bebida (na gestação)					
Sim	113 (48,7)	405 (48,0)	518 (48,2)	1,03 (0,77-1,37)	0,858
Não	119 (51,3)	438 (52,0)	557 (51,8)	1,00	

OR = *odds ratio*; * teste qui-quadrado.

Fonte: Autores.

Tabela 3. Distribuições do uso de drogas ilícitas materno e paterno por grupo caso e controle. *Odds Ratio* bruta com respectivos intervalos de confiança. Montes Claros (Brasil).

Variáveis	Caso	Controle	Total	OR _{bruta} (IC _{95%})	p-valor*
	(n = 248) n(%)	(n = 886) n(%)	(1.134) n(%)		
Drogas ilícitas materno					
Já fez ou faz uso					
Sim	3 (1,2)	16 (1,9)	19 (1,7)	0,65 (0,19-2,25)	0,493
Não	244 (98,8)	846 (98,1)	1090 (98,3)	1,00	
Drogas ilícitas paterno					
Fez uso antes da gestação					
Sim	8 (3,5)	26 (3,1)	34 (3,2)	1,14 (0,51-2,55)	0,752
Não	220 (96,5)	814 (96,9)	1034 (96,8)	1,00	

OR = *odds ratio*; * teste qui-quadrado.

Fonte: Autores..

Tabela 4. Modelo de regressão múltipla do uso de medicamentos materno antes e durante a gestação associado ao transtorno do espectro do autismo. *Odds ratio* ajustadas com respectivos intervalos de confiança. Montes Claros, Brasil.

Variáveis	Modelo 1* (n = 1.085)		Modelo 2** (n = 1.064)		Modelo 3*** (n = 1.071)	
	ORa (IC _{95%})	p-valor	ORa (IC _{95%})	p-valor	ORa (IC _{95%})	p-valor
Usou medicamento (antes da gestação)						
Sim	1,44(1,05-1,98)	0,023	1,43 (1,02-1,99)	0,014	1,41 (1,01-1,96)	0,045
Não	1,00		1,00		1,00	
Usou medicamento (na gestação)						
Sim	1,71(1,27-2,30)	< 0,001				
Não	1,00					
Período gestacional de uso do medicamento						
Usou em outros trimestres			1,43 (1,01-2,05)	0,049		
Usou apenas no 1º trimestre			1,93 (1,25-2,96)	0,003		
Não usou medicamento			1,00			
Classe de medicamento usado na gestação						
Antitérmico/analgésico					2,26 (1,29-3,95)	0,040
Antibiótico					1,63 (0,92-2,90)	0,095
Outras classes de medicamentos					1,49 (1,04-2,12)	0,022
Não usou medicamento					1,00	

Ora = *Odds ratio* ajustadas pelo sexo da criança, idade da mãe e idade do pai. Teste HL (p = 0,613). Teste HL (p = 0,753). Teste HL (p = 0,957).

Fonte: Autores.

Discussão

O presente estudo mostrou que existe associação entre o uso materno de antitérmicos/analgésicos e de antibióticos antes da gestação e durante qualquer trimestre da gravidez com o desfecho. Em contrapartida, o uso materno e paterno de tabaco, álcool e drogas ilícitas antes e durante a gestação não apresentou relação com o TEA.

Os resultados mostraram também semelhança entre os grupos caso e controle quanto à idade

das crianças e adolescentes. Em relação às idades materna e paterna no momento do parto, verificou-se que o grupo das crianças/adolescentes com TEA apresentou maior chance de ter mãe acima de 30 anos e pai abaixo dos 35 anos, corroborando outros estudos^{13,24,32}.

A associação entre o uso de medicamentos pela mãe antes da gestação e na gestação com o TEA é confirmada por outros estudos^{4,8-14}, e justificada pelo fato de as substâncias administradas conseguirem ultrapassar as barreiras placentária

e hematoencefálica, afetando o sistema nervoso central do feto e levando o recém-nascido a apresentar complicações como déficits cognitivos, má formação e síndromes de abstinência¹¹.

Ao analisar o período gestacional em que os medicamentos foram usados, verificou-se que o uso apenas no 1º trimestre mostrou uma magnitude de associação maior do que o uso em outros trimestres. A literatura é divergente ao discutir essa questão, pois dados sugeriram aumento da associação entre TEA e uso de medicamentos nos 1º e 2º trimestres, período gestacional em que acontecem os processos iniciais de desenvolvimento neurológico, como divisão celular, crescimento e migração neuronal¹⁴. Outros estudos identificaram chance aumentada de autismo em crianças cujas mães usaram medicamentos durante o 2º e/ou 3º trimestre de gravidez, podendo estar relacionados à metilação do DNA^{8,9}. Identificou-se ainda pesquisa que associou o TEA ao uso de medicamentos em qualquer trimestre da gestação¹¹.

Neste estudo, as classes de medicamentos que mostraram relação com o desenvolvimento do TEA foram antitérmicos/analgésicos e antibióticos. Entre os antitérmicos/analgésicos, o medicamento mais citado na literatura foi o paracetamol (acetaminofeno), cuja associação com o TEA também foi discutida em estudos prévios^{4,11,13}. A exposição ao paracetamol durante a gestação pode aumentar em 20% o risco de autismo, especialmente se for por um tempo maior do que 20-28 dias de uso^{4,11}. O acetaminofeno na gestação pode desencadear a ativação imune materna com possíveis efeitos no desenvolvimento do cérebro fetal, prejudicar a formação de neurônios e provocar estresse oxidativo^{4,11}. O uso do paracetamol tem sido documentado em cerca de 50% das gestações, sendo que 69,9% das mulheres americanas e 57,6% das brasileiras afirmam ter feito uso desse medicamento no primeiro e segundo trimestres da gravidez²³.

Assim como na presente pesquisa, a associação positiva do uso de antibióticos com o TEA também foi encontrada por estudos que apontaram aumento da chance de autismo após o uso de β -lactâmicos e penicilina, principalmente quando o tempo de exposição foi maior do que 15 dias, não se observando diferença entre crianças do sexo masculino e feminino expostas^{9,13,14}. Em relação ao período gestacional, as informações divergem quanto à associação quando o uso de antibióticos foi no 1º e 2º trimestres (NITSCHKE, 2023) ou no 2º e 3º trimestres²³, sugerindo que conforme o trimestre de gestação a capacidade

de metabolização materna de substâncias pode estar relacionada ao desenvolvimento do autismo¹⁴. Antibióticos podem induzir uma mutação específica que justificaria essa associação com o TEA, mas indiretamente o seu uso reflete a gravidade das infecções maternas que também podem estar relacionadas ao autismo^{11,13}. Resultados de pesquisa com ratos mostraram que os antibióticos alteram a composição da microbiota intestinal fetal, interrompendo o eixo intestino-cérebro e prejudicando o neurodesenvolvimento que pode levar ao aumento do risco de TEA⁹.

A literatura também mostra associação entre o TEA e outras classes de medicamentos, como antidepressivos¹² e antiepiléticos^{4,8,10}, e aponta que o uso de ácido fólico em doses recomendadas, ômega 3 e vitamina D pode funcionar como fator de proteção para o autismo³²⁻³⁴. Os resultados desta pesquisa se mostraram limítrofes para a associação entre o uso de antidepressivos e hormônios com o TEA. Apenas uma revisão sistemática mostrou que existe aumento do risco de TEA em crianças cujas mães foram expostas a antidepressivos nos 2º e 3º trimestres de gestação¹². As demais evidências apontam que a associação de uso de antidepressivos na gestação com TEA perdem significância estatística quando fatores de confusão, em particular depressão materna e suscetibilidade genética, são adequadamente controlados^{25-27,35}. O uso de antiepiléticos, em especial topiramato e valproato, mostrou-se associado quando usados pela mãe nos 2º e 3º trimestres, indicando que doses mais altas (100 mg ou mais) podem estar relacionadas com um risco maior de TEA na criança⁸.

Os dados desta pesquisa não revelaram associação entre o tabagismo da mãe e do pai antes e durante a gestação com o TEA, e os estudos já existentes são inconclusivos a respeito desse fator. Pesquisas verificaram que tanto o tabagismo materno quanto o paterno durante a gravidez foram associados com maior chance de autismo^{15,16}, sendo que os componentes do cigarro podem levar a prejuízos por meio da exposição direta do feto a vários produtos químicos, com efeitos sobre a produção de gametas ou sobre a placenta, levando à privação de oxigênio e provocando desregulação de receptores de nicotina e problemas imunológicos, mecanismos relevantes do desenvolvimento do autismo^{3,6,17}. O tabagismo materno ativo ou passivo está relacionado a um aumento nas chances da TEA em qualquer trimestre da gravidez, especialmente quando ocorre o consumo de mais de 20 cigarros ao dia^{6,16,17}. Em contrapartida, estudos que avaliaram as con-

centrações séricas maternas de cotinina (biomarcador da nicotina) durante a gestação, inclusive para mulheres expostas passivamente ao cigarro, não encontraram associação entre TEA e tabagismo materno^{28,29}.

O tabagismo paterno e sua relação com o TEA não é sistematicamente pesquisado, sendo que os poucos estudos encontrados divergem nos resultados, afirmando que esse fator não contribui para o desenvolvimento de autismo³⁰ ou demonstrando que o tabagismo pré-natal paterno está associado a um modesto aumento do risco de ter filhos com TEA, mesmo após o ajuste para possíveis fatores de confusão, como uso de tabaco e álcool pela mãe, status socioeconômico e história familiar de transtornos psiquiátricos, que é um indicador de risco genético para o autismo^{3,16,18,19}. Os estudos concordam que o tabagismo é um fator de risco comum e modificável, um problema de saúde pública que tem várias implicações sobre o bem-estar humano, e enfatizam a necessidade de mais investigações sobre a qualidade do esperma – mutações da linhagem germinativa e epigenética de espermatozoides podem ter fortes impactos inter e transgeracionais^{19,30}.

Nenhum nível de álcool é considerado seguro durante a gestação, mas apesar dos esforços de profissionais da saúde e de serviços públicos para contraíndicare essa substância, estima-se que 10% das mulheres continuam a consumir álcool em todo o mundo durante a gravidez³⁶. O álcool é capaz de atravessar a placenta e ficar acumulado no líquido amniótico, tendo um efeito prolongado sobre o feto, especialmente em relação ao desenvolvimento do sistema nervoso³⁶. Este estudo não indicou associação entre o uso materno e paterno de bebida alcóolica na gestação ou antes da gravidez com o TEA, corroborando pesquisas em que nenhuma associação foi encontrada para o consumo leve, moderado ou alto de álcool durante a gestação^{20,21}. Identificou-se a escassez de estudos que investigam os efeitos do álcool ingerido pela mãe ou pelo pai na gestação e o desfecho com TEA. Dados afirmam que o consumo de álcool no período pré-natal está associado a uma pior saúde mental das crianças, mas o tamanho limitado das amostras dos estudos dificulta a percepção de conclusões relevantes em relação ao autismo^{3,15,37}. Merece destaque a discrepância do percentual de mulheres e homens com histórico de ingestão de bebida alcóolica na gestação, nos grupos caso e controle, observada neste estudo.

Os dados desta pesquisa mostraram que o relato de uso de drogas ilícitas foi maior pelos homens do que pelas mulheres em ambos os

grupos, mas não foi encontrada associação entre TEA e uso materno ou paterno de drogas. Informações já divulgadas sobre o assunto abordam o uso de drogas pela mulher durante a gestação, mas não discutem os efeitos do uso de drogas pelos homens na saúde fetal. Devido à legalização da cannabis recreativa, o uso de drogas na população obstétrica tem aumentado, levando à preocupação de resultados adversos na infância relacionados a essa exposição pré-natal²². Pesquisas que abordem o uso de substâncias ilícitas na gestação com o diagnóstico dessa condição em crianças são limitadas, mas indicam associação entre o uso de maconha materno e sintomas autísticos, mesmo após o controle de fatores como renda familiar e uso de outras substâncias, como álcool, cocaína, alucinógenos e opióides^{15,22}. Sugere-se que a exposição uterina a drogas pode levar a alterações em regiões cerebrais e em genes específicos e a defeitos em neurônios devido à interrupção da sinalização endocanabinoide, com implicações para o desenvolvimento fetal, aumentando em cerca de 50% o risco de as crianças expostas serem diagnosticadas com TEA²². Assim como descrito para o uso de álcool, o relato de uso materno de drogas foi pequeno em relação aos relatos de homens. Não foram encontrados estudos que abordassem o uso de drogas materno e paterno antes da gestação e o TEA.

Na análise múltipla foram construídos três modelos ajustados para o sexo da criança, a idade da mãe e a idade do pai. No Modelo 1, a associação entre uso de medicamentos antes e durante a gestação com TEA permaneceu positiva e significativa. Outros estudos em que o uso de medicamentos também foi ajustado para sexo da criança e idade materna e paterna também encontraram associação entre as variáveis e o TEA^{8,9}.

No Modelo 2, o uso de medicamentos antes da gestação se manteve associado positivamente ao TEA, assim como o uso de medicamentos apenas no 1º trimestre e em outros trimestres da gestação. A literatura corrobora os dados desta pesquisa apontando associação positiva quando o uso de medicamentos foi nos 1º e 2º trimestres¹⁴ ou nos 2º e 3º trimestres²³.

No Modelo 3, o “uso de medicamentos antes da gestação” continuou associado positivamente ao TEA, bem como o uso na gestação de antitérmico/analgésico e de outras classes de medicamentos. Nessa análise, o uso de antibióticos na gestação não manteve associação com o TEA. Estudos com outras classes de medicamentos usados na gravidez mostraram que a associação entre o TEA e o uso desses fármacos persiste na

análise múltipla, a exemplo de antiepiléticos⁸, mas que essa associação não se manteve após análise múltipla no caso dos antidepressivos^{25,26}. Em relação aos antibióticos, a literatura mostra que após ajustes a associação com o TEA foi mantida⁹, mas neste estudo o resultado foi limítrofe.

Salienta-se que muitos estudos apenas mostram se houve ou não associação de medicamento, tabaco, álcool e drogas na gestação com o TEA, sem esclarecer qual mecanismo fisiológico propicia essa associação. A literatura que aborda esses temas no Brasil e, principalmente, no estado de Minas Gerais ainda é restrita, o que limita alguns pontos dessa discussão e, ao mesmo tempo, aponta para a necessidade de mais pesquisas que enfoquem a temática.

As limitações deste estudo incluem: (1) o autorrelato do consumo de bebidas alcoólicas e drogas ilícitas, que pode ter sido subestimado em razão de viés de memória; (2) o fato de o diagnóstico das crianças/adolescentes ter sido feito por diferentes equipes, não sendo possível verificar o critério utilizado; (3) ausência de informações sobre os traços autísticos dos genitores; (4) abstração de perguntas direcionadas ao uso materno de álcool e drogas ilícitas antes da gestação.

Os pontos fortes incluem um rol de possíveis fatores de confusão identificados na literatura; questionário aplicado por uma equipe capacitada; cerca de quatro controles por caso; e seleção aleatória de controles representativos da população em geral, com rastreamento de possíveis

crianças com sinais de TEA. Destaca-se que este é o primeiro estudo mineiro sobre TEA realizado na América do Sul com uma dimensão amostral dessa magnitude (248 casos e 886 controles).

Conclusão

Foram encontradas associações entre o TEA e o uso de medicamentos pela mãe antes e durante a gestação, em especial antitérmicos/analgésicos e antibióticos, seja apenas no 1º ou em outros trimestres da gravidez. Porém, o uso de antibióticos não se manteve associado ao autismo após ajustes por sexo da criança e idades da mãe e do pai. A utilização dessas classes de medicamentos normalmente está associada a processos inflamatórios e/ou infecciosos, de modo que esses dados incitam a necessidade de pesquisas que verifiquem a possível atuação de mecanismos relacionados, como ativação do sistema imune, na associação com o autismo. O uso de tabaco, álcool e drogas ilícitas não mostrou associação com o TEA. Com base nos resultados, sugere-se que existe influência de fatores ambientais no desenvolvimento do TEA, o que alerta para a necessidade de se considerar os possíveis efeitos da exposição aos medicamentos durante o período gestacional. Espera-se que os dados do presente estudo contribuam para futuras pesquisas sobre rastreamento, diagnóstico, tratamento e, mais especialmente, prevenção do autismo.

Colaboradores

AA Costa: levantamento de referências, concepção e delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados, redação do artigo. MTC Almeida e FA Maia: concepção e delineamento do estudo, coleta de dados, revisão crítica e aprovação da versão final do artigo. LF Rezende: revisão crítica e aprovação da versão final do artigo. VSA Saeger e SLN Oliveira: coleta de dados, revisão crítica e aprovação da versão final do artigo. GL Mangabeira: revisão crítica e aprovação da versão final do artigo. MF Silveira: concepção e delineamento do estudo, coleta de dados, análise estatística, revisão crítica do artigo, aprovação da versão final do artigo.

Referências

1. American Psychiatric Association. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais – DSM V*. Porto Alegre: Artmed; 2013.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Autism Prevalence Higher, According to Data from 11 ADDM Communities [Internet]. [cited 2021 abr 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2023/p0323-autism.html>
3. Bölte S, Girdler S, Marschik PB. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76:1275-1297.
4. Santos CA, Melo HCS. A genética associada aos Transtornos do Espectro Autista. *Conexão Ci* 2018; 13(3):68-78.
5. Sato A, Kotajima-Murakami H, Tanaka M, Katoh Y, Ikeda K. Influence of prenatal drug exposure, maternal inflammation, and parental aging on the development of autism spectrum disorder. *Front Psychiatry* 2022; 13:821455.
6. Von Ehrenstein OS, Cui X, Yan Q, Aralis H, Ritz B. Maternal prenatal smoking and autism spectrum disorder in offspring: a California statewide cohort and sibling study. *Am J Epidemiol* 2021; 190(5):728-737.
7. Castelbaum L, Sylvester CM, Zhang YI, Yu Q, Constantino JN. On the nature of monozygotic twin concordance and discordance for autistic trait severity: a quantitative analysis. *Behavior Genetics* 2020; 50(4):263-272.
8. Bjork MH, Zoega H, Leinonen MK, Cohen JM, Dreier JW, Furu K, Gilhus NE, Gissler M, Hálfðánarson O, Igland J, Sun T, Tomson T, Alvestad S, Christensen J. Association of prenatal exposure to antiepileptic medication with risk of autism and intellectual disability. *JAMA Neurol* 2022; 79(7):672-681.
9. Hamad AF, Alessi-severini S, Mahmud SM, Brownell M, Kuo IF. Prenatal antibiotics exposure and the risk of autism spectrum disorders: a population-based cohort study. *PLoS ONE* 2019; 14(8):e0221921.
10. Knight R, Craig J, Irwin B, Wittkowski A, Bromley RL. Adaptive behaviour in children exposed to topiramate in the womb: An observational cohort study. *Seizure* 2023; 105:56-64.
11. Masarwa R, Levine H, Gorelik E, Reif S, Perlman A, Matok I. Prenatal exposure to acetaminophen and risk for attention deficit hyperactivity disorder and autistic spectrum disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis of cohort studies. *Am J Epidemiol* 2018; 187(8):1817-1827.
12. Nascimento JLG, Arruda MS, Marques H. Efeitos da utilização de antidepressivos durante período gestacional: uma revisão sistemática. *Res Soc Dev* 2022; 11(11):e558111133950.
13. Santos HT, Sousa LP, Passos ACF. Fatores de risco gestacional em mães de crianças diagnosticadas com autismo. *Res Soc Dev* 2022; 11(15):e558111537837.
14. Nitschke AS, Valle HB, Vallance BA, Bickford C, Ip A, Lanphear N, Lanphear B, Weikum W, Oberlander TF, Hanley GE. Association between prenatal antibiotic exposure and autism spectrum disorder among term births: a population-based cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2023; 37(6):516-526.

15. Águila F, Albornoz J, Conejero J, Yohannessen VK. Prevalencia de factores de riesgo ambientales prenatales en niños con trastorno del espectro autista controlados en un hospital de niños. *Rev Pediatr Electr* 2020; 17(3):2-12.
16. Nani D. Does cigarette smoke exposure on pregnant women increase the risk of autism spectrum disorders in their children? *J Keperawatan Soedirman* 2022; 17(1):1-6.
17. Hertz-Picciotto I, Korrick SA, Ladd-Acosta C, Karagas MR, Lyall K, Schmidt RJ, Dunlop NL, Croen LA, Dabelea D, Daniels JL, Duarte CS, Fallin MD, Karr CJ, Lester B, Leve LD, Li Y, Mcgrath M, Ning X, Oken E, Sagiv SK, Sathyanaraya S, Tylavsky F, Volk HE, Wakschlag LS, Zhang M, O'shea TM, Musci RF. Maternal tobacco smoking and offspring autism spectrum disorder or traits in ECHO cohorts. *Autism Res* 2022; 15(3):551-569.
18. Kalkbrenner AE, Meier SM, Madley-Dowd P, Ladd-Acosta C, Fallin MD, Parner E, Schendel D. Familial confounding of the association between maternal smoking in pregnancy and autism spectrum disorder in offspring. *Autism Res* 2020; 13(1):134-144.
19. Kim B, Há M, Kim YS, Koh Y, Dong S, Kwon H, Kim Y, Lim M, Paik K, Yoo S, Kim H, Hong PS, Sanders SJ, Leventhal BL. Prenatal exposure to paternal smoking and likelihood for autism spectrum disorder. *Autism* 2021; 25(7):1946-1959.
20. Gallagher C, Mccarthy FP, Ryan RM, Khashan AS. Maternal alcohol consumption during pregnancy and the risk of autism spectrum disorders in offspring: a retrospective analysis of the millennium cohort study. *J Autism Dev Disord* 2018; 48(11):3773-3782.
21. Landgren M, Svensson L, Strömland K, Grönlund MA. Prenatal alcohol exposure and neurodevelopmental disorders in hildrenadopted from Eastern Europe. *Pediatrics* 2010; 125(5):e1178-e1185.
22. Corsi DJ, Donelle J, Sucha E, Hawken S, Hsu H, El-Chaâr D, Bisnaire L, Fell D, Wen SW, Walker M. Maternal cannabis use in pregnancy and child neurodevelopmental outcomes. *Nat Med* 2020; 26(10):1536-1540.
23. Sznajder KK, Teti DM, Kjerulff KH. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and neurobehavioral problems in offspring at 3 years: a prospective cohort study. *PLoS One* 2022; 17(9):e0272593.
24. Lin J, Antunes FC, Mazzucchetti L, Costa MA, Gonçalves CL. Investigaç o citogen tica e molecular de casos de autismo atendidos em um ambulat rio universit rio no sul do Brasil. *Resid Pediatr* 2020; Ahead of Print.
25. Besag FMC, Vasey MJ. Should Antidepressants be Avoided in Pregnancy? *Drug Safety* 2023; 46(1):1-17.
26. Chen VC, Wu S, Lin C, Lu M, Chen Y, Stewart R. Association of prenatal exposure to benzodiazepines with development of autism spectrum and attention-deficit/hyperactivity disorders. *JAMA* 2022; 5(11):e2243282.
27. H lfd naronson O, Cohen JM, Karlstad O, Cesta CE, Bj rk M, H berg SE, Einarsd ttir K, Furu K, Gissler M, H jellvik V, Kieler H, Leinonen MK, N rgaard M, Essen Bo, Ulrichsen SP, Reutfors J, Zoega H. Antipsychotic use in pregnancy and risk of attention/d ficit-hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: a Nordic cohort study. *Evid Based Ment Health* 2022; 25(2):54-62.
28. Berger K, Pearl M, Kharrazi M, Li Y, Deguzman J, She J, Behniwal P, Lyall K, Windham G. The association of in utero tobacco smoke exposure, quantified by serum cotinine, and Autism Spectrum Disorder. *Autism Res* 2021; 14(9):2017-2026.
29. Cheslack-Postava K, Sourander A, Hinkka-Yli-Salom ki S, Mckeague IW, Surce H, Brown AS. A biomarker-based study of prenatal smoking exposure and autism in a Finnish national birth cohort. *Autism Res* 2021; 14(11):2444-2453.
30. Caramaschi D, Taylor AE, Richmond RC, Havdahl KA, Golding J, Relton CL, Munaf  MR, Smith GD, Rai D. Maternal smoking during pregnancy and autism: using causal inference methods in a birth cohort study. *Transl Psychiatry* 2018; 8(1):262.
31. Maia FA, Oliveira LMM, Almeida MTC, Alves MR, Saeger VSA, Silva VB, Oliveira VSD, Junior HM, Brito MFSE, Silveira MF. Autism spectrum disorder and postnatal factors: a case-control study in Brazil. *Rev Paul Pediatr* 2019; 37(4):398-405.
32. Cheng J, Eskenazi B, Widjaja F, Cordero JF, Hendren RL. Improving autism perinatal risk factors: a systematic review. *Med Hypotheses*; 127:26-33
33. Silva RCM, Torres BVS, Silva JS, Almeida LA, Vieira ACS.  cido f lico gestacional como prevenç o do Transtorno do Espectro Autista. *GEPNEWS* 2021; 5(1):107-112.
34. Maia CS, Menezes KMC, Ten rio FCAM, Junior JRAQ, Maciel GES. Transtorno do espectro autista e suplementa o por  cido f lico antes e durante a gesta o. *J Bras Psiquiatr* 2019; 68(4):231-243.
35. Zhou X, Li Y, Ou J, Li Y. Association between maternal antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder: an updated meta-analysis. *Mol Autism* 2018; 9:21.
36. Popova S, Dozet D, Shield K, Rehm J, Burd L. Alcohol's impact on the fetus. *Nutrients* 2021; 13(10):3452.
37. Easey KE, Sharp GC. The impact of paternal alcohol, tobacco, caffeine use and physical activity on offspring mental health: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Health* 2021; 18(1):214.

Artigo apresentado em 10/02/2023

Aprovado em 22/05/2023

Vers o final apresentada em 24/05/2023

Editores-chefes: Romeu Gomes, Ant nio Augusto Moura da Silva