

# Associação entre pré-eclâmpsia materna e o desenvolvimento de Transtorno do Espectro Autista na prole: menções e análise da literatura

## Association between maternal preeclampsia and the development of Autism Spectrum Disorder in offspring: mentions and literature analysis

Ada Cordeiro de Farias<sup>1</sup>.

Gislei Frota Aragão<sup>1</sup>.

1 Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO


**Objetivo:** Examinar e revisar associações existentes entre pré-eclâmpsia (PE) e Transtorno do Espectro Autista (TEA) na prole. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura sem delimitação temporal com artigos publicados até fevereiro de 2023. Foram utilizadas cinco bases de dados eletrônicas que resultaram em 16 artigos selecionados, após remoção de duplicatas ou de artigos que não se encaixaram nos critérios de inclusão. **Resultados:** Dos estudos incluídos neste trabalho, quatro foram conduzidos na América do Norte, sete na Europa, quatro na Ásia e um na Oceania. Não tivemos entre os estudos selecionados nenhum realizado no continente africano. O tamanho da amostra dos estudos variou entre 823 a 4.489.044 participantes, resultando em uma amostra total de 13.954.012 indivíduos. À exceção do estudo conduzido no Japão, que demonstrou associação entre TEA e PE apenas quando esta estava sobreposta a outras doenças hipertensivas, todos os outros estudos mostraram associação de pré-eclâmpsia, seja ela analisada isoladamente ou em conjunto com outras doenças hipertensivas, com o TEA. **Conclusão:** Os estudos indicam consistentemente uma associação entre PE e TEA, com uma tendência no aumento da força desta associação quando o TEA é acompanhado de deficiência intelectual na criança e quando a gravidade da PE é mais elevada.

**Palavras-chave:** Transtorno do Espectro Autista. Pré-eclâmpsia. Hipertensão Induzida pela Gravidez. Deficiência intelectual.

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to examine existing associations between preeclampsia (PE) and Autism Spectrum Disorder (ASD). **Methodology:** This work is a literature review without temporal delimitation with articles published until February 2023. Five electronic databases were used that resulted in 16 select articles, after removing duplicates or articles that did not fit the inclusion criteria. **Results:** Of these studies, four were conducted in North America, seven in Europe, four in Asia and one in Oceania. Among the selected studies, we did not have any conducted in the African continent. The sample size of the studies ranged from 823 to 4,489,044 participants, resulting in a total sample of 13,954,012 individuals. With the exception of the study conducted in Japan, which demonstrated an association between ASD and PE only when it was superimposed on other hypertensive diseases, all other studies showed an association of preeclampsia, whether analyzed alone or in conjunction with other hypertensive diseases, with on the ASD. **Conclusion:** The studies consistently indicate an association between PE and ASD, with a tendency for the strength of this association to increase when ASD is accompanied by intellectual disability in the child and when the severity of the PE is higher.

**Keywords:** Autism Spectrum Disorder. Pre-eclampsia. Hypertension, Pregnancy-induced. Intellectual Disability.

 Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos da licença Creative Commons CC BY.

**Autor correspondente:** Gislei Frota Aragão, Universidade Estadual do Ceará, Avenida Dr. Silas Munguba, 1700, Itaperi, Fortaleza, Ceará. CEP: 60714-903. Telefone: +55 85 3101-9919. E-mail: [gislei.frota@uece.br](mailto:gislei.frota@uece.br)

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 01 Mar 2023; Revisado em: 16 Jul 2023; Aceito em: 24 Out 2023.

## INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) consiste em um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits na interação e na comunicação social em múltiplos contextos, associados à presença de padrões seletivos e repetitivos de comportamento, atividades ou interesses. É comum sua manifestação a partir dos 24 meses de vida, embora alguns sintomas possam ser identificados antes, especialmente nos casos graves e com mais prejuízos no desenvolvimento da linguagem e das habilidades sociais.<sup>1</sup>

A prevalência de TEA em países desenvolvidos é de aproximadamente 1,5%, sendo mais comum no sexo masculino. Ele se apresenta desde o início da infância e causa prejuízos à vida dos indivíduos nos âmbitos social e profissional, sendo os custos associados a esse transtorno estimados em cerca de US\$ 250 bilhões anuais nos EUA, com previsão de aumento para mais de US\$ 450 bilhões até 2025.<sup>2</sup>

Os mecanismos etiológicos do TEA ainda não são bem esclarecidos, porém diversas condições pré, peri e neonatais são estudadas como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de TEA, como idade materna avançada, diabetes gestacional, prematuridade, uso de antiepilépticos durante a gestação e pré-eclâmpsia (PE).<sup>2</sup> Esta é um distúrbio hipertensivo heterogêneo definido pela presença de hipertensão e proteinúria após 20 semanas de gestação em paciente previamente normotensa, representando aumento do risco fetal e materno independente de sua gravidade.<sup>3,4</sup>

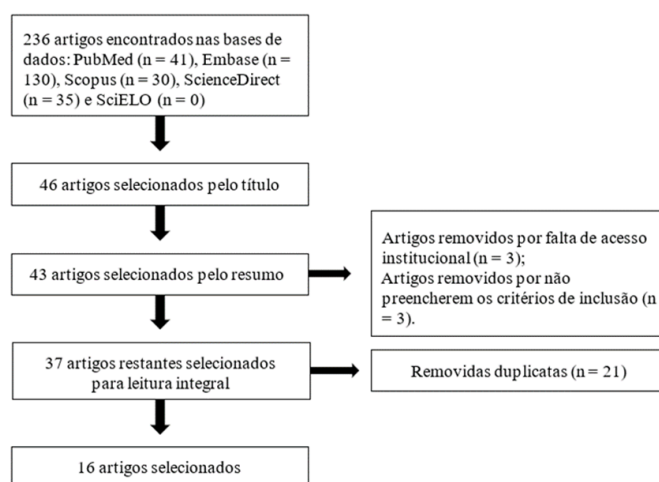
Apesar de existirem divergências entre a relação do TEA com a PE, estudos mais recentes demonstram aumento nas chances de desenvolvimento de TEA em indivíduos expostos à PE quando comparados com indivíduos não expostos.<sup>5</sup> Porém, tamanhos de amostras pequenos, presença de vieses de confusão e realização de estudos apenas em países ocidentais representam limitações da literatura existente, sendo necessária análise da relação entre PE e TEA abordando esses elementos para conclusões mais concretas. Nesse sentido, o objetivo deste estudo consiste em examinar e revisar a associação existente entre PE e TEA considerando as principais limitações anteriormente descritas.

## METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão de literatura sem delimitação temporal com artigos publicados até fevereiro de 2023. Foram utilizadas as seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, Embase, Scopus, Science Direct e SciELO, acessados a partir da rede Uecenet. Os termos de pesquisa foram as palavras-chave 'autism' ou 'autism spectrum disorder' ou 'autistic spectrum disorder' em combinação com 'pre-eclâmpsia' ou 'preeclâmpsia', sendo incluídos os artigos originais realizados com seres humanos cuja pergunta ou resultado de pesquisa pudesse evidenciar

associação entre pré-eclâmpsia materna e desenvolvimento de transtorno do espectro autista na prole e cujos resultados fornecessem as estimativas de risco (*hazard ratio* ou *odds ratio*) com intervalo de confiança de 95%. Não foram feitas restrições relacionadas à data de publicação dos trabalhos, local de estudo, idade dos participantes e idioma. Foram excluídos resumos de congressos, comentários, cartas editoriais e artigos de revisão. Nesse sentido, dos 236 artigos encontrados inicialmente em todas as bases de dados, 43 foram inicialmente selecionados, restando 16 artigos após remoção de trabalhos que não obedeciam aos critérios de inclusão (n = 3), remoção de duplicatas (n = 21) e remoção de artigos por falta de acesso institucional (n = 3), (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos para este estudo.



## RESULTADOS

Um total de 16 estudos originais foram incluídos, dos quais três foram estudos caso-controle, 12 foram estudos de coortes e um foi estudo exploratório. O tamanho da amostra dos estudos variou entre 823 a 4.489.044 participantes, resultando em uma amostra total de 13.954.012 indivíduos. Os estudos selecionados foram realizados em 4 continentes distintos (quatro estudos foram conduzidos na América do Norte, sete na Europa, quatro na Ásia e um na Oceania). Não tivemos entre os estudos selecionados nenhum realizado no continente africano (Quadro 1).

A prevalência de crianças diagnosticadas com TEA nos estudos variou de 0,3% a 100%. (dependendo do estudo, alguns realizaram com amostra da população em geral e outros foram a partir somente de casos de crianças autistas já previamente diagnosticadas). Do total de estudos incluídos, 13 discriminaram a pré-eclâmpsia (PE) como variável isoladamente, enquanto dois consideraram a PE dentro de um conjunto de doenças hipertensivas da gravidez (DHEG)

e um considerou a variável em questão conjuntamente com eclâmpsia. À exceção do estudo conduzido no Japão, que demonstrou associação entre TEA e PE apenas quando esta estava sobreposta a outras doenças hipertensivas, todos

os outros estudos mostraram associação de pré-eclâmpsia, seja ela analisada isoladamente ou em conjunto com outras doenças hipertensivas, com Transtorno do Espectro Autista (TEA) (Quadro 1).

**Quadro 1.** Características gerais dos estudos (n = 16) selecionados que compõem este trabalho.

Estudo	Tipo	Local	Tamanho da amostra	Determinação de exposição	Crítérios diagnósticos de desfecho	Medida de risco	Estimativas de efeito bruto (a) e ajustado (b)	Prevalência de TEA na amostra
Chen et al, 2021	Coorte	Taiwan	877.233	Registro médico	CID-9	HR	1,39 IC 95% (1,23-1,57) (a) 1,27 IC 95% (1,12-1,43) (b) <sup>1</sup>	1,03% (9.035)
Chien et al, 2019	Caso controle	Taiwan	2.084 (323 TEA, 257 irmãos de TEA e 1.504 sem TEA)	Autorrelato e registro médico	DSM-IV e ADI-R	OR	5,43 IC 95% (1,76-16,77) (b) <sup>2</sup>	15,49% (323)
Cordero et al, 2019*	Caso controle	EUA	2.564 (698 com TEA, 887 DD com e 979 POP)	Autorrelato e registro médico	SCQ, ADOS e ADI-R	OR	1,78 IC 95% (1,35-2,35) (a) 1,69 IC 95% (1,11-2,57) (b) <sup>3</sup>	27,22% (698)
Curran et al, 2018*	Coorte	Reino Unido	13.098	Autorrelato	Autorrelato	OR	2,27 IC 95% (1,43-3,60) (a) 2,10 IC 95% (1,20-3,70) (b) <sup>4</sup>	1,52% (199)
Ishikuro et al, 2021	Coorte	Japão	6.794	Registro médico	TABS	OR	1,10 IC 95% (0,78-1,55) (a) 1,13 IC 95% (0,80-1,59) (b) <sup>5</sup> 1,79 IC 95% (1,13-2,85) (b) <sup>5 ***</sup>	21,59% (1.467)
Kim; Youk; Kim, 2022 **	Coorte	Coreia do Sul	1.972.861	Registro da NHID da Coreia do Sul	CID-10	OR	1,23 IC 95% (1,01-1,49) (b) <sup>6</sup>	0,29% (5.865)
Kong et al, 2022	Coorte	Finlândia	1.012.723	Registros administrativos nacionais	CID-10	HR	1,43 IC 95% (1,27-1,60) (a) 1,23 IC 95% (1,09-1,39) (b) <sup>7</sup>	1,03% (10.513)
Lyall et al, 2022	Coorte	EUA	6.778	Autorrelato	Autorrelato	OR	1,83 IC 95% (1,18-2,82) (a) 1,66 IC 95% (1,03-2,66) (b) <sup>8</sup>	4,81% (326)
Maher et al, 2020 <sup>18</sup>	Coorte	Suécia	10.930 (crianças com TEA)	Registro médico	CID-9/10	HR	1,35 IC 95% (1,23-1,48) (b) <sup>9</sup> 1,31 IC 95% (1,19-1,43) (b) <sup>10</sup>	100% (10.930)
Maher et al, 2020 <sup>10</sup>	Coorte	Suécia	2.842.230	Registro médico	CID-9/10	HR	1,36 IC 95% (1,31-1,43) (b) <sup>11</sup> 1,25 IC 95% (1,19-1,30) (b) <sup>12</sup>	1,90% (54.071)
Mann et al, 2010	Coorte	EUA	87.677	Registros do Medicaid	Registro no DDSN ou CID-9	OR	1,85 IC 95% (1,38-2,47) (b) <sup>13</sup> 1,69 IC 95% (1,26-2,28) (b) <sup>14</sup>	0,54% (472)
Sun et al, 2020	Coorte	Noruega	980.560	Registro médico	CID-9/10	OR	1,37 IC 95% (1,15-1,62) (a) 1,29 IC 95% (1,08-1,54) (b) <sup>15</sup>	0,36% (3.548)

Continua.

Conclusão.

**Quadro 1.** Características gerais dos estudos (n = 16) selecionados que compõem este trabalho.

Estudo	Tipo	Local	Tamanho da amostra	Determinação de exposição	Crítérios diagnósticos de desfecho	Medida de risco	Estimativas de efeito bruto (a) e ajustado (b)	Prevalência de TEA na amostra
Villamor; Susser; Cnattingius, 2022	Coorte	Suécia	1.645.455	Registro médico	CID-10	HR	1,18 IC 95% (1,10-1,27) (b) <sup>16</sup>	1,44% (23.810)
Walker et al, 2015	Caso controle	EUA	823 (408 com TEA, 138 com DT e 277 com DD)	Registro médico	SCQ, ADOS e ADI-R	HR	2,00 IC 95% (0,96- 4,16) (b) <sup>17</sup>	49,57% (408)
Wang et al, 2021	Coorte	Dinamarca e Suécia	4.489.044	Registro médico	CID-8/9/10	HR	1,36 IC 95% (1,30-1,42) (b) <sup>18</sup>	1,18% (53.067)
Whitely et al, 2019	Exploratório	Austrália	3.158	Autorrelato	Autorrelato	OR	2,91 IC 95% (1,64–5,05) (b) <sup>19</sup>	9,28% (293)

ADI-R: Autism Diagnostic Interview-Revised. ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule. CARS: Childhood Autism Rating Scale. CID: Código de Identificação de Doenças. DD: Déficit no desenvolvimento. DDSN: South Carolina Department of Disabilities and Special Needs. DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª ed. DT: Desenvolvimento típico. HR: Hazard ratio. NHID: National Healthy Information Database. OR: Odds ratio. POP: Amostras da população em geral. SCQ: Social Communication Questionnaire. TABS: Tokyo Autistic Behavior Scale. TEA: Transtorno do Espectro Autista. \* Calculou as estimativas de efeito da associação entre doenças hipertensivas da gravidez, incluindo pré-eclâmpsia, e TEA. \*\* Calculou as estimativas de efeito da associação entre pré-eclâmpsia e eclâmpsia e TEA. \*\*\* Cálculo da estimativa de efeito da pré-eclâmpsia sobreposta sobre o desenvolvimento de comportamento autista.<sup>1</sup> Ajustado para ano de nascimento, sexo fetal, idade paterna, idade materna, renda familiar, nível de urbanização, diagnóstico de diabetes materno, parto prematuro, pequeno para idade gestacional e transtornos psiquiátricos dos pais.<sup>2</sup> Ajustado para sexo fetal.<sup>3</sup> Ajustado para idade materna, raça/etnia materna, escolaridade materna, tabagismo materno, local do estudo, pluralidade e paridade.<sup>4</sup> Ajustado para tabagismo durante a gravidez, ordem de nascimento e pobreza, bem como etnia materna, idade, escolaridade, depressão, IMC, diabetes de longa data e hipertensão de longa data.<sup>5</sup> Ajustado para idade materna no parto, ruptura prematura de membranas, parto prematuro (<37 semanas gestacionais) e sexo da prole.<sup>6</sup> Ajustado para sofrimento fetal, descolamento prematuro da placenta, ruptura prematura de membranas, problemas associados ao líquido amniótico ou à membrana amniótica, infecção durante a gravidez, hipertensão gestacional, diabetes gestacional, pequeno para a idade gestacional, métodos de parto, gemelaridade, idade materna, nível de renda familiar, região de nascimento e categoria do segurado.<sup>7</sup> Ajustado para ano de nascimento, sexo, idade materna no momento do parto, país de nascimento da mãe, mãe casada no nascimento, ocupação materna, tabagismo materno, paridade, obesidade materna, diabetes gestacional materno, distúrbio psiquiátrico ambulatorial, doença inflamatória sistêmica materna e uso de medicação psicotrópica durante a gravidez.<sup>8</sup> Ajustado para idade materna, raça/etnia e nível de educação, bem como idade da criança, sexo da criança e tipo de estudo.<sup>9</sup> Ajustado apenas para ano de nascimento.<sup>10</sup> Ajustado para ano de nascimento, sexo infantil, idade materna, país de nascimento materno e paterno, paridade, saúde mental dos pais, renda familiar, tabagismo materno, IMC materno na primeira consulta pré-natal, ganho de peso gestacional materno, nível de escolaridade dos pais e idade da avó no momento da gravidez.<sup>11</sup> Ajustado apenas para ano de nascimento.<sup>12</sup> Ajustado para ano de nascimento, sexo da criança, idade materna, país de nascimento da mãe e do pai, ordem de nascimento, depressão dos pais, transtorno bipolar e transtornos psiquiátricos não afetivos, tabagismo materno, IMC na primeira consulta pré-natal, ganho de peso gestacional, renda familiar e nível de escolaridade dos pais.<sup>13</sup> Ajustado para idade materna, raça, uso de álcool, escolaridade, ano de nascimento, sexo da criança e diagnóstico com uma condição de alto risco.<sup>14</sup> Ajustado para idade materna, raça, uso de álcool, escolaridade, ano de nascimento, sexo da criança, diagnóstico com uma condição de alto risco e peso ao nascer.<sup>15</sup> Ajustado para sexo, ano de nascimento, idade da mãe, paridade, estado civil, escolaridade materna e paterna e situação de imigrante dos pais.<sup>16</sup> Ajustado para idade materna, país de origem, coabitação com o pai da criança, escolaridade, paridade, altura, índice de massa corporal materna no início da gravidez, tabagismo durante a gravidez, presença de um diagnóstico de TEA na mãe ou no pai, síndrome dos ovários policísticos materna e sexo e ano de nascimento do bebê, independentemente da prematuridade.<sup>17</sup> Ajustado para nível educacional materno, obesidade pré-gestacional e paridade.<sup>18</sup> Ajustado para sexo, ano civil, paridade, idade materna, escolaridade materna, coabitação materna ao nascimento, história materna de transtornos psiquiátricos antes do parto.<sup>19</sup> Ajuste para nível de escolaridade da mãe, diagnóstico de TEA na mãe ou no pai, idade da criança, TDAH na criança e deficiência intelectual na criança.

## DISCUSSÃO

A presente revisão de literatura, abrangendo estudos publicados até fevereiro de 2023 e englobando uma ampla variedade de regiões geográficas e tamanhos amostrais, fornece uma análise abrangente da associação entre pré-eclâmpsia (PE) materna e o desenvolvimento de Transtorno do Espectro Autista (TEA) na prole. Para isso, foram incluídos tanto estudos desenhados para avaliar a associação entre essas variáveis isoladamente, quanto estudos que examinaram a associação de doenças hipertensivas da gravidez ou complicações perinatais com distúrbios do neurodesenvolvimento, discriminando ou não os resultados para as variáveis PE e TEA.

A maioria dos estudos demonstrou correlação entre PE e TEA, sendo cinco deles grandes coortes populacionais com amostra superior a um milhão de indivíduos dos quais três foram publicados em 2022. Destes, um conduzido na Finlândia demonstrou que a associação entre exposição à PE e o desenvolvimento de qualquer transtorno neuropsiquiátrico seria decorrente de confusão familiar,<sup>6</sup> o que vai de encontro ao sugerido por três outros grandes estudos conduzidos na Europa (Suécia e Dinamarca), um com a maior amostra populacional dentre os trabalhos analisados (4.489.044), em que aumento de risco de TEA na prole de mães com PE é verificado em modelos controlados entre irmãos,<sup>7,8,9</sup> sugerindo, assim, uma associação entre TEA e PE independente de alterações genéticas e confusão familiar.

Os estudos de coorte de Maher et al<sup>9,10</sup> e Mann et al<sup>11</sup> e o estudo caso-controle de Walker et al<sup>12</sup> examinaram a associação entre PE e TEA considerando-as como variáveis isoladas, demonstrando um aumento nas chances de desenvolver TEA em mães que apresentaram PE na gestação. Esses desfechos vão ao encontro dos resultados de duas meta-análises recentes<sup>5,13</sup> que demonstraram risco conjunto aumentado de 30-32% de desenvolver TEA na prole de mães com PE. Apesar destes estudos mostrarem associação da PE e o TEA, há importantes considerações a serem feitas quando comparamos com este trabalho. O estudo de Dachew et al,<sup>5</sup> tem como amostra um total de 1.166.307 distribuídos em 10 artigos, publicados entre 2004 e 2015. O trabalho também não inclui nenhum estudo realizado no continente asiático e apenas dois dos dez artigos possuem interseção com nosso trabalho.

Já o estudo de Zhang et al,<sup>13</sup> trata-se de um trabalho mais robusto e mais recente com uma amostra de 10.240.782 indivíduos provenientes de 11 artigos, publicados até 2021. Porém, destacamos o fato de que, em nosso trabalho, foram computados 36% a mais no total de indivíduos e distribuídos em um número maior de estudos publicados até 2022. Além disso, apenas 5 estudos apresentam-se citados nos dois trabalhos, permitindo assim uma análise mais abrangente, com fortalecimento das hipóteses achadas nos estudos.

Também vale a pena destacar que entre os estudos incluídos nestas duas metanálises citadas anteriormente,<sup>5,13</sup>

há vários estudos que realizaram a análise da relação entre PE e TEA sem ajustar os resultados para fatores de confusão relevantes, a exemplo de diabetes gestacional, IMC materno, paridade e prematuridade, o que pode limitar a sua relevância científica. Já neste trabalho há apenas 4 artigos, dos 16 incluídos, que não incluíram nenhum dos fatores de confusão acima descritos, porém incluíram outros, como sexo fetal, peso ao nascer e idade materna.

Nos estudos que foram analisados, observou-se que a associação entre PE e TEA mostra-se ainda mais forte quando o autismo encontrado na criança era acompanhado de deficiência intelectual<sup>9</sup> e quando a gravidade da PE era elevada,<sup>12</sup> sugerindo efeitos maiores da PE sobre o neurodesenvolvimento fetal quando presentes demais alterações nos circuitos neurais, como desregulação das sinapses e da plasticidade neurais<sup>14</sup> e modificações na sinalização glutamatérgica e nicotínica,<sup>15</sup> e quanto mais grave for a alteração no leito vascular placentário.<sup>16</sup> Ademais, em estudos realizados na Suécia foi evidenciada intensificação do aumento do risco de desenvolvimento de TEA em crianças prematuras ou pequenas para idade gestacional (PIG) filhas de mãe com PE, corroborando a participação de defeitos na placentação, associados à PE, no desenvolvimento de TEA.<sup>7,9,16</sup> Isso também foi reafirmado por Mann et al,<sup>11</sup> o qual identificou efeito de mediação parcial do baixo peso ao nascer, uma das possíveis consequências da placentação deficiente, na associação PE/TEA.<sup>17</sup>

Maher et al,<sup>18</sup> em uma meta-análise com 61 estudos publicados até junho de 2017 para avaliar a associação de doenças hipertensivas da gravidez (DHEG) com TEA, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e outros distúrbios do neurodesenvolvimento, sugere que a exposição a distúrbios hipertensivos da gravidez esteja associada a um aumento estatisticamente significativo nas chances de desenvolvimento de TEA, sendo o resultado para o subtipo PE, isoladamente, o único significativo (OR = 1,50). Nessa metanálise, dos 61 artigos totais pesquisados em cinco bases de dados (das quais duas foram utilizadas neste trabalho: PubMed e Embase), apenas 20 incluem o desenvolvimento de TEA como desfecho e possuem uma amostra total de 1.044.315 indivíduos. Resultados semelhantes foram encontrados em estudos analisados por esta revisão que avaliaram a associação entre distúrbios hipertensivos da gravidez, discriminando ou não PE, com comportamento autista<sup>19</sup> e diagnóstico de TEA,<sup>20,21,22</sup> bem como em trabalhos que analisaram a relação de PE e eclâmpsia com TEA<sup>23</sup> e de PE com distúrbios de neurodesenvolvimento, abordando TEA isoladamente.<sup>24,6,25</sup> Ishikuro et al,<sup>19</sup> embora não tenha observado associação entre PE isolada e desenvolvimento de comportamento autista, nem tampouco entre isto e hipertensão gestacional e hipertensão crônicas isoladas, verificou que a PE sobreposta a outras condições hipertensivas na gravidez, mesmo após ajuste para possíveis fatores de confusão, aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de comportamentos característicos do autismo (OR = 1,79 IC 95%), ainda permitindo inferir possível associação entre PE e TEA.

Embora um estudo mais antigo desenhado para identificar múltiplos fatores de risco relativos à gravidez e às suas complicações maternas para TEA demonstre dissociação entre PE e risco de TEA,<sup>26</sup> Whitely et al,<sup>27</sup> ao estudar a correlação entre TEA e possíveis fatores de risco ligados a gravidez, parto e alimentação infantil, encontrou aumento na chance de desenvolvimento de TEA em mães com PE. Chien et al,<sup>28</sup> ainda, encontrou relação significativa de PE com a gravidade de TEA, especialmente no que se refere a déficits socio-comunicacionais e comportamentos estereotipados.

Os mecanismos subjacentes à associação entre PE e TEA ainda não estão totalmente claros, porém alguns mecanismos potenciais foram propostos. A fisiopatologia da PE está envolvida com a diferenciação anormal do trofoblasto durante a embriogênese,<sup>29</sup> resultando em remodelação defeituosa das artérias espirais uterinas,<sup>30</sup> e conseqüentemente, em má perfusão uteroplacentária, levando ao estresse oxidativo do sinciotrofoblasto por hipóxia.<sup>31</sup>

Além da liberação de espécies reativas de oxigênio, o sinciotrofoblasto sob estresse libera diversos fatores na circulação materna, como citocinas pró-inflamatórias, agentes antiangiogênicos, exossomos, DNA fetal livre, micropartículas de sinciotrofoblasto e produtos sanguíneos ativados, levando a uma resposta inflamatória sistêmica que resulta em disfunção do endotélio, aumentando a permeabilidade endotelial e promovendo a agregação plaquetária.<sup>31,29</sup>

Ademais, alterações imunológicas entre mãe e feto podem atuar de maneira sinérgica a esses eventos, uma vez que a ativação excessiva do sistema complemento pode levar a danos placentários, anormalidades no desenvolvimento placentário, ativação generalizada do endotélio e liberação de fatores antiangiogênicos tóxicos para o endotélio.<sup>32</sup>

O estado inflamatório sistêmico e a ativação do sistema imune materno na PE estão relacionados à programação da maquinaria epigenética do feto, à neuroinflamação e à ativação da micróglia fetais, potencialmente levando ao aumento da expressão de distúrbios do neurodesenvolvimento em crianças, especialmente o TEA.<sup>33</sup> Os níveis das citocinas inflamatórias IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-17 estão elevados tanto na PE quanto no TEA,<sup>34</sup> sendo o aumento dos níveis de IL-6 estatisticamente relevante em mulheres que desenvolveram PE, em comparação com mulheres que não desenvolveram.<sup>20</sup>

Nesse sentido, moléculas secretadas pela placenta disfuncional de mulheres com PE, como microRNAs envolvidos com o desenvolvimento do sistema nervoso, podem ser importantes mediadores das modificações nos circuitos neurais de crianças com TEA, uma vez que a exposição de neurônios e astrócitos a explantes de placentas de mulheres com PE provoca alterações patológicas observadas nessa condição, como efeitos no número de astrócitos, comprimento dos dendritos e nível de receptores excitatórios e inibitórios.<sup>35</sup> Além disso, em estudo recente, o número de neurites, o comprimento final delas e sua ramificação foram

mais elevados em circuitos neurais expostos ao soro de pacientes com PE, quando comparados aos neurônios não expostos.<sup>20</sup>

Foi observado, ainda, que alguns mecanismos fisiopatológicos da PE e da TEA são compartilhados, havendo uma sobreposição significativa de 156 genes relacionados a ambas as condições. A PE estimula proteínas que atuam como reguladores positivos para TEA, como PRF1, mTOR, IFN- $\gamma$ , APP, CYBB e MAPK1, enquanto desativa um de seus inibidores, o IGF1, sugerindo maior vulnerabilidade ao TEA por mudanças regulatórias deflagradas pela PE.<sup>34</sup>

Apesar deste estudo encontrar uma forte associação entre pré-eclâmpsia e o risco de desenvolvimento fetal de TEA, algumas limitações podem ser elencadas para uma melhor análise e interpretação dos dados. Estas incluem, principalmente, a heterogeneidade dos estudos no que concerne ao tipo de pesquisa realizada, aos critérios diagnósticos de TEA e PE, às fontes de dados utilizadas (autorrelato, prontuários médicos, formulários), aos métodos estatísticos de análise de associações e aos fatores confundidores considerados nos ajustes das análises estatísticas.

Ainda assim, acreditamos que este trabalho possa contribuir de forma relevante sobre a temática, pois trouxe uma análise e discussão com base em um número significativo de trabalhos publicados recentemente ( $n = 16$ ), dos quais três foram publicados em 2022, controlam extensamente possíveis variáveis de confusão e possuem amostra com quase dois milhões de indivíduos, e com vários artigos não tendo sido incluídos nas metanálises citadas anteriormente, portanto uma abordagem com as mais recentes descobertas. Além disso a seleção dos estudos foi feita com base em pesquisa em um número expressivo de bases de dados e contempla trabalhos realizados em diferentes continentes, assim leva em consideração aspectos raciais e ainda foram inclusos trabalhos com grandes amostras populacionais e com análises estatísticas brutas com graus de significância e ajustadas para possíveis fatores de confusão que conferem maior confiabilidade aos estudos.

Esta revisão deixa claro que embora exista uma associação estatística significativa entre pré-eclâmpsia (PE) materna e o Transtorno do Espectro Autista (TEA) na prole, não é possível estabelecer uma relação de causalidade direta com base nos estudos disponíveis. Portanto, são necessárias investigações adicionais para compreender os mecanismos subjacentes a essa associação e determinar se intervenções precoces durante a gestação podem reduzir os riscos de TEA em crianças nascidas de mães com PE. Essa compreensão mais profunda pode orientar estratégias de prevenção e intervenção clínica visando melhorar os resultados de saúde em crianças em risco.

Além disso, a realização de estudos futuros com metodologias similares e controle abrangente de variáveis de viés (como presença de diabetes gestacional, estresse ou

obesidade materna, infecções durante a gestação, idades paterna, prematuridade e sexo fetal masculino) pode ajudar a confirmar uma possível relação de causalidade, o que, por sua vez, permitiria a implementação de triagem precoce para TEA em filhos de mulheres com PE e a adoção de medidas para controlar a PE e minimizar seu impacto no desenvolvimento do TEA, especialmente nas formas mais graves.

## CONCLUSÃO

A análise dos diversos estudos incluídos nesta pesquisa revelou que a ocorrência de PE durante a gestação está associada a um aumento no risco de desenvolvimento de

TEA em crianças, com uma tendência a essa associação ser ainda mais forte em casos em que o TEA é acompanhado por deficiência intelectual e quando a gravidade da PE é mais elevada. As implicações clínicas desses achados são significativas, pois sugerem a importância de um monitoramento mais rigoroso de gestantes com histórico de PE e a consideração de estratégias preventivas que possam beneficiar a saúde neuropsiquiátrica das futuras gerações. Além disso, esta pesquisa destaca a necessidade contínua de estudos longitudinais bem projetados e análises mais detalhadas dos fatores subjacentes a essa associação para uma compreensão mais completa e precisa do impacto da PE no risco de TEA.

## REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. PortoAlegre: Artmed Editora; 2014.
2. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, et al. The changing epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health*. 2017;38:81-102.
3. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094-1112.
4. Ramos JG, Sass N, Costa SH. Preeclampsia *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39(9):496-512.
5. Dachew BA, Mamun A, Maravilla JC, Alati R. Pre-eclampsia and the risk of autism-spectrum disorder in offspring: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2018;212(3):142-7.
6. Kong L, Chen X, Liang Y, Forsell Y, Gissler M, Lavebratt C. Association of Preeclampsia and Perinatal Complications With Offspring Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2145719.
7. Villamor E, Susser ES, Cnattingius S. Defective placentation syndromes and autism spectrum disorder in the offspring: population-based cohort and sibling-controlled studies. *Eur J Epidemiol*. 2022;37(8):827-36.
8. Wang H, László KD, Gissler M, Li F, Zhang J, Yu Y, et al. Maternal hypertensive disorders and neurodevelopmental disorders in offspring: A population-based cohort in two Nordic countries. *Eur J Epidemiol*. 2021;36(5):519-30.
9. Maher GM, O'Keefe GW, Dalman C, Kearney PM, McCarthy FP, Kenny LC, et al. Association between preeclampsia and autism spectrum disorder: a population-based study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2020;61(2):131-9.
10. Maher GM, Dalman C, O'Keefe GW, Kearney PM, McCarthy FP, Kenny LC et al. Association between preeclampsia and autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: an intergenerational analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2020;142(4):348-50.
11. Mann JR, McDermott S, Bao H, Hardin J, Gregg A. Pre-eclampsia, birth weight, and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(5):548-54.
12. Walker CK, Krakowiak P, Baker A, Hansen RL, Ozonoff S, Hertz-Picciotto I. Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay. *JAMA Pediatr*. 2015;169(2):154-62.
13. Zhang M, Jin H, Liu X. Preeclampsia is associated with an increased risk of autism spectrum disorder (ASD): A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg*. 2022; 45(11):2521-3.
14. Chelly J, Khelifaoui M, Francis F, Chérif B, Bienvenu T. Genetics and pathophysiology of mental retardation. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(6):701-13.
15. Ricceri L, Catania MV, Bardoni B. Neural and behavioral biology of intellectual disability (ID). *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;46(Pt 2):159-60.
16. Khong Y, Brosens I. Defective deep placentation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(3):301-11.
17. Sun C, Groom KM, Oyston C, Chamley LW, Clark AR, James JL. The placenta in fetal growth restriction: what is going wrong?. *Placenta*. 2020;96:10-18.
18. Maher GM, O'Keefe GW, Kearney PM, Kenny LC, Dinan TG, Mattsson M, Khashan AS. Association of hypertensive disorders of pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *JAMA psychiatry*. 2018;75(8):809-19.
19. Ishikuro M, Murakami K, Yokozeki F, Onuma T, Noda A, Ueno F, et al. Hypertension in pregnancy as a possible factor for child autistic behavior at two years old. *Pregnancy Hypertens*. 2021;25:88-90.
20. Curran EA, O'Keefe GW, Looney AM, Moloney G, Hegarty SV, Murray DM, et al. Exposure to hypertensive disorders of pregnancy increases the risk of autism spectrum disorder in affected offspring. *Mol Neurobiol*. 2018;55(7):5557-64.
21. Cordero C, Windham GC, Schieve LA, Fallin MD, Croen LA,

- Siega-Riz AM, et al. Maternal diabetes and hypertensive disorders in association with autism spectrum disorder. *Autism Res.* 2019;12(6):967-75.
- 22 Lyall K, Ning X, Aschner JL, Avalos LA, Bennett DH, Bilder DA et al. Cardiometabolic Pregnancy Complications in Association with Autism-Related Traits as Measured by the Social Responsiveness Scale in ECHO. *Am J Epidemiol.* 2022;191(8):1407-19.
- 23 Kim SW, Youk T, Kim J. Maternal and neonatal risk factors affecting the occurrence of neurodevelopmental disorders: A population-based nationwide study. *Asia Pac J Public Health.* 2022;34(2-3):199-205.
- 24 Sun BZ, Moster D, Harmon QE, Wilcox AJ. Association of preeclampsia in term births with neurodevelopmental disorders in offspring. *JAMA psychiatry.* 2020;77(8):823-9.
- 25 Chen KR, Yu T, Kang L, Lien YJ, Kuo PL. Childhood neurodevelopmental disorders and maternal hypertensive disorder of pregnancy. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63(9):1107-13.
- 26 Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2009;195(1):7-14.
- 27 Whitely A, Shandley K, Huynh M, Brown CM, Austin DW, Bhowmik J. Brief Report: Pregnancy, Birth and Infant Feeding Practices: A Survey-Based Investigation into Risk Factors for Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2022;52(11):5072-8.
- 28 Chien YL, Chou MC, Chou WJ, Wu YY, Tsai WC, Chiu YN, et al. Prenatal and perinatal risk factors and the clinical implications on autism spectrum disorder. *Autism.* 2019;23(3):783-91.
- 29 Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta.* 2009;30(Suppl A):S32-7.
- 30 Burke SD, Karumanchi SA. Spiral artery remodeling in preeclampsia revisited. *Hypertension.* 2013;62(6):1013-4.
- 31 Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019;366:12381.
- 32 Shamshirsaz AA, Paidas M, Krikun G. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation. *J Pregnancy.* 2012;2012:374047.
- 33 Han VX, Patel S, Jones HF, Nielsen TC, Mohammad SS, Hofer MJ, et al. Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with common neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):71.
- 34 Xie Q, Li Z, Wang Y, Zaidi S, Baranova A, Zhang F, et al. Preeclampsia drives molecular networks to shift toward greater vulnerability to the development of autism spectrum disorder. *Front Neurol.* 2020;11:590.
- 35 Scott H, Phillips TJ, Stuart GC, Rogers MF, Steinkraus BR, Grant S, et al. Preeclamptic placentae release factors that damage neurons: implications for foetal programming of disease. *Neuronal Signal.* 201; 2(4):NS20180139.

**Como citar:**

Farias AC, Aragão GF. Associação entre pré-eclâmpsia materna e o desenvolvimento de Transtorno do Espectro Autista na prole: menções e análise da literatura. *Rev Med UFC.* 2024;64(1):e85026.