Capítulo 13

Principais Fatores de Risco Associados ao Transtorno do Espectro Autista: Revisão Narrativa da Literatura

Main Risk Factors Associated With Autism Spectrum Disorder: A Narrative Literature Review

Maria Eduarda Dalla Rosa

Médica graduada pela Universidade Feevale, Novo Hamburgo, Rio Grande do Sul, Brasil.

Érica Pilz

Médica graduada pela Universidade Feevale, Novo Hamburgo, Rio Grande do Sul, Brasil.

Resumo: O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição heterogênea do neurodesenvolvimento cuja etiologia envolve contribuições genéticas e fatores ambientais. Este capítulo tem como objetivo discutir criticamente os principais fatores associados ao TEA, com ênfase em predisposição genética, idade parental, condições metabólicas e hipertensivas maternas, exposições gestacionais, prematuridade e fatores ambientais. Realizou-se uma revisão narrativa baseada em estudos de coorte, revisões sistemáticas e metanálises previamente identificadas na literatura científica. Os achados indicam elevada contribuição genética para a suscetibilidade ao TEA, além de associações epidemiológicas com idade parental avançada, diabetes e obesidade maternos, pré-eclâmpsia, baixo peso ao nascer e exposição intrauterina ao valproato. Para muitos desses fatores, a natureza observacional das evidências impede estabelecer causalidade. Estudos populacionais não demonstram associação entre a vacinação tríplice viral e o autismo. Conclui-se que a interpretação dos fatores de risco deve considerar fatores de confundimento, heterogeneidade clínica e risco absoluto.

Palavras-chave: transtorno do espectro autista; fatores de risco; genética; gravidez; neurodesenvolvimento.

Abstract: Autism spectrum disorder (ASD) is a heterogeneous neurodevelopmental condition with a complex etiology involving genetic and environmental contributions. This chapter critically discusses major factors associated with ASD, including genetic susceptibility, parental age, maternal metabolic and hypertensive disorders, prenatal exposures, prematurity, and environmental factors. A narrative review was developed from previously identified cohort studies, systematic reviews, and meta-analyses. Evidence supports a substantial genetic contribution and epidemiological associations with advanced parental age, maternal diabetes and obesity, preeclampsia, low birth weight, and prenatal valproate exposure. For many exposures, observational designs preclude causal inference. Large population studies do not support an association between measles-mumps-rubella vaccination and autism. Risk-factor interpretation should account for confounding, clinical heterogeneity, and absolute risk.

Keywords: autism spectrum disorder; risk factors; genetics; pregnancy; neurodevelopment.

INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é caracterizado por diferenças persistentes na comunicação e na interação social, associadas a padrões restritos e repetitivos de comportamentos, interesses ou atividades. Sua apresentação

DOI: 10.47573/aya.5379.3.42.13

clínica varia amplamente entre indivíduos e se apresenta de forma diferente ao longo da vida, geralmente iniciando com sintomas já nos primeiros anos de vida. A investigação etiológica aponta para arquitetura multifatorial, com forte contribuição genética e possíveis influências de condições pré-natais e perinatais (Bai *et al.,* 2019; Love *et al.,* 2024).

A identificação de associações epidemiológicas não equivale à demonstração de causa. Parte dos fatores observados pode refletir suscetibilidade genética compartilhada, condições clínicas concomitantes, fatores socioeconômicos ou diferenças de acesso ao diagnóstico. Este capítulo discute as evidências e suas limitações, com enfoque em aplicações para a assistência materno-infantil (Love *et al.,* 2024; Zhu *et al.,* 2026).

MÉTODO

Trata-se de revisão narrativa e crítica da literatura, elaborada a partir de publicações científicas previamente identificadas, incluindo estudos populacionais, revisões sistemáticas e metanálises. Os eixos temáticos foram genética, idade parental, condições clínicas gestacionais, medicamentos, fatores neonatais, poluição ambiental e vacinação. Por se tratar de uma revisão narrativa da literatura, adotou-se uma abordagem descritiva e interpretativa, com foco na análise crítica e na síntese das principais evidências científicas disponíveis sobre os fatores de risco associados ao Transtorno do Espectro Autista.

DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO

Predisposição genética e agregação familiar

A contribuição genética é um dos achados mais consistentes da pesquisa etiológica do TEA. Em coorte multinacional de mais de dois milhões de indivíduos, Bai *et al.* (2019) estimaram herdabilidade próxima de 80%, medida populacional que não significa determinação genética de 80% dos sintomas ou dos casos individuais (Bai *et al.,* 2019). A arquitetura genética envolve variantes comuns e raras, inclusive variantes de novo, e a agregação familiar pode orientar a vigilância do desenvolvimento sem constituir diagnóstico ou previsão individual definitiva (Bai *et al.,* 2019; Love *et al.,* 2024).

Idade Materna e Paterna

Metanálises apontam associação entre idade parental avançada e TEA. Dehesh *et al.* (2024) encontraram odds ratios ajustadas de aproximadamente 1,47 para idade materna avançada e 1,51 para idade paterna avançada, com definições etárias variáveis entre estudos (Dehesh *et al.,* 2024). Outra metanálise identificou aumentos relativos mais modestos, o que ressalta a heterogeneidade metodológica

(Wang *et al.,* 2017). A idade pode representar efeitos biológicos, reprodutivos e sociais simultaneamente; não é possível inferir causalidade direta a partir dessas associações (Dehesh *et al.,* 2024; Wang *et al.,* 2017).

Diabetes, Obesidade e Condições Hipertensivas Na Gestação

Sínteses de estudos observacionais descrevem associações entre TEA e diabetes gestacional, obesidade pré-gestacional, hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia. Zhu *et al.* (2026), em revisão guarda-chuva, relataram estimativas de odds ratio próximas de 1,29 para diabetes gestacional, 1,42 para obesidade materna e 1,50 para pré-eclâmpsia, embora tenham identificado limitações na qualidade da evidência (Zhu *et al.,* 2026). Hipóteses incluem inflamação, alterações metabólicas e disfunção placentária; essas vias permanecem insuficientes para estabelecer causalidade. O acompanhamento pré-natal dessas condições é indicado por seus benefícios maternos e fetais comprovados, independentemente de efeitos específicos sobre o risco de TEA (Love *et al.,* 2024; Zhu *et al.,* 2026).

Infecções e Resposta Inflamatória Materna

A ativação imunológica materna durante a gestação é investigada como possível mecanismo de influência sobre o neurodesenvolvimento. Estudos observacionais relataram associações geralmente discretas e variáveis entre infecções gestacionais e diagnóstico posterior de TEA, com potencial confundimento por gravidade da doença, tratamentos e condições maternas preexistentes (Love *et al.,* 2024; Zhu *et al.,* 2026).

Prematuridade e Condições Neonatais

Baixo peso ao nascer, prematuridade e intercorrências neonatais aparecem associados ao TEA em estudos populacionais. Uma revisão guarda-chuva de 2024 identificou odds ratios aproximadas de 1,63 para baixo peso e 2,25 para muito baixo peso ao nascer, mas destacou limitações importantes dos estudos sintetizados (Neonatal Risk Factors, 2024). Essas condições podem ser marcadores de processos biológicos anteriores, de vulnerabilidade neonatal ou de maior vigilância diagnóstica, sem necessariamente serem causas independentes.

Exposição Gestacional a Medicamentos

A exposição intrauterina ao ácido valproico merece atenção particular. De Lara *et al.* (2025), em metanálise, relataram associação entre exposição pré-natal ao valproato e TEA, com hazard ratio de aproximadamente 2,83 (De Lara *et al.,* 2025). A interpretação clínica deve considerar a doença materna de base, dose, alternativas terapêuticas e riscos de crises não controladas. A gestante não deve suspender anticonvulsivantes sem orientação especializada; a decisão deve ocorrer preferencialmente no planejamento reprodutivo e pode incluir troca de medicação, ajuste de dose e outras medidas adicionais para redução do risco gestacional (De Lara *et al.,* 2025).

Poluição e Exposições Ambientais

Estudos investigam material particulado, dióxido de nitrogênio e outras exposições ambientais durante a gestação. Revisões relatam associações de magnitude variável e discutem mecanismos como estresse oxidativo e inflamação, mas permanecem dificuldades de mensuração individual da exposição e controle de fatores socioeconômicos e ambientais correlacionados (Love *et al.,* 2024; Duque-Cartagena *et al.,* 2024). Sendo assim, as evidências atuais não permitem atribuir um diagnóstico individual de TEA a um poluente específico (Duque-Cartagena *et al.,* 2024).

Vacinas: Hipótese não Sustentada

Vacinas infantis não constituem fator de risco estabelecido para TEA. Hviid *et al.* (2019), em coorte dinamarquesa com 657.461 crianças, a vacinação tríplice viral não se associou a aumento do diagnóstico de autismo (hazard ratio ajustado de 0,93; IC95% 0,85–1,02) (Hviid *et al.,* 2019). A manutenção da imunização é essencial para prevenir doenças infecciosas e suas complicações (Hviid *et al.,* 2019).

Interpretação Clínica e Limitações das Evidências

As estimativas relativas extraídas de diferentes metanálises não são diretamente comparáveis, uma vez que variam as populações estudadas, os grupos de referência, os critérios diagnósticos e os ajustes estatísticos utilizados. Além disso, a presença de fatores associados ao TEA não determina necessariamente o desenvolvimento da condição, assim como sua ausência não exclui a possibilidade de diagnóstico. Dessa forma, esses fatores devem ser considerados na compreensão da etiologia multifatorial do transtorno, ressaltando-se que as associações identificadas na literatura não representam, necessariamente, relações de causalidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A etiologia do TEA é complexa e heterogênea. A predisposição genética apresenta suporte robusto, enquanto idade parental, condições metabólicas e hipertensivas gestacionais, baixo peso ao nascer e algumas exposições pré-natais apresentam associações de consistência variável. O valproato se destaca entre as exposições medicamentosas que requerem aconselhamento reprodutivo individualizado. Em contrapartida, a hipótese de associação entre vacinação tríplice viral e autismo não é sustentada por grandes estudos epidemiológicos.

A tradução desses resultados para a prática clínica deve privilegiar o cuidado pré-concepcional, o pré-natal de qualidade, a segurança medicamentosa e a vigilância do desenvolvimento infantil, sem confundir correlação com causalidade. Além disso, destaca-se a necessidade de novos estudos que aprofundem a compreensão das interações entre fatores genéticos e ambientais, contribuindo

para o esclarecimento dos mecanismos envolvidos na etiologia do Transtorno do Espectro Autista e para o aprimoramento das estratégias de prevenção, identificação precoce e acompanhamento clínico.

REFERÊNCIAS

BAI, D. *et al.* **Association of genetic and environmental factors with autism in a 5-country cohort.** JAMA Psychiatry, 2019. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6646998/.

DE LARA, I. C. A. *et al.* **Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism: a systematic review and meta-analysis**. Seizure, v. 130, p. 41–47, 2025. DOI: 10.1016/j.seizure.2025.05.003.

DEHESH, T. *et al.* **A. assessment of the effects of parental age on the development of autism in children: a systematic review and a meta-analysis**. BMC Psychology, v. 12, art. 685, 2024. DOI: 10.1186/s40359-024-02184-9. [Conferir grafia exata do título.]

DUQUE-CARTAGENA, T. *et al.* **Environmental pollutants as risk factors for autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis of cohort studies**. BMC Public Health, v. 24, art. 2388, 2024. DOI: 10.1186/s12889-024-19742-w.

HVIID, A. *et al.* **Measles, mumps, rubella vaccination and autism: a nationwide cohort study.** Annals of Internal Medicine, 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30831578/.

LOVE, C. *et al.* **Prenatal environmental risk factors for autism spectrum disorder and their potential mechanisms.** BMC Medicine, v. 22, art. 393, 2024. DOI: 10.1186/s12916-024-03617-3.

SALEHI, Amir Mohammad; AYUBI, Erfan; KHAZAEI, Salman; JENABI, Ensiyeh; BASHIRIAN, Saeid; SALIMI, Zohreh. **Neonatal risk factors associated with autism spectrum disorders: an umbrella review**. Clinical and Experimental Pediatrics, v. 67, n. 9, p. 459–464, 2024. DOI: 10.3345/cep.2024.00136. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39054642/

WANG, Chengzhong; GENG, Hua; LIU, Weidong; ZHANG, Guiqin. **Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: a meta-analysis**. Medicine, v. 96, n. 18, e6696, 2017. DOI: 10.1097/MD.0000000000006696.

ZHU, Manman; YANG, Hao; FENG, Bo; JIANG, Yi; ZHANG, Yaoyao. **Maternal pregnancy complications and offspring autism spectrum disorder risk: an umbrella review**. Psychiatry Research, v. 358, art. 116987, 2026. DOI: 10.1016/j.psychres.2026.116987.