

CARACTERÍSTICAS PERINATAIS DE CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Perinatal features of children with autism spectrum disorder

Gabriela Foresti Fezer^{a,*}, Marília Barbosa de Matos^a, Angélica Luciana Nau^a, Bianca Simone Zeigelboim^b, Jair Mendes Marques^b, Paulo Breno Noronha Liberalesso^a

RESUMO

Objetivo: Analisar características perinatais de crianças com transtorno do espectro autista (TEA).

Métodos: Revisão retrospectiva dos prontuários médicos de 75 crianças com TEA, entre janeiro de 2008 e janeiro de 2015. Os critérios de inclusão foram o diagnóstico de TEA baseado no DSM-5 e o termo de consentimento assinado pelo responsável legal. O critério de exclusão foi ausência de todos os dados no prontuário médico. As variáveis analisadas foram: idade materna, prematuridade (idade gestacional menor que 37 semanas), baixo peso ao nascer (<2.500 g) e asfixia perinatal (Apgar menor que 7 no quinto minuto). Os dados foram avaliados por meio do teste de diferença entre as proporções (nível de significância de $p < 0,05$).

Resultados: Setenta e cinco pacientes foram incluídos no estudo. A idade materna variou de 21,4 a 38,6 anos ($29,8 \pm 4,1$ anos). O parto prematuro ocorreu em 14 (18,7%) pacientes, asfixia perinatal em 6 (8,0%) e baixo peso ao nascer em 32 (42,6%). As prevalências de prematuridade, asfixia perinatal e baixo peso ao nascer entre as crianças com TEA neste estudo foram maiores do que as prevalências gerais dessas condições entre todos os nascidos vivos em nosso país, região e estado, as quais são, respectivamente, 11,5, 2,3 e 8,5% no Brasil, 11,0; 2,2 e 8,5% na região Sul e 10,5, 2,0 e 8,4% no estado do Paraná.

Conclusões: Nossos achados mostraram maior prevalência de prematuridade, baixo peso ao nascer e asfixia perinatal em crianças com TEA. Algumas limitações são o desenho retrospectivo do estudo e a amostra de pequeno tamanho. Grandes estudos prospectivos são necessários para esclarecer a possível associação entre intercorrências perinatais e TEA.

Palavras-chave: transtorno autístico; criança; prematuro; asfixia neonatal; peso ao nascer.

ABSTRACT

Objective: To analyze perinatal features of children with autism spectrum disorder (ASD).

Methods: Retrospective review of the medical records of 75 children with ASD, between January 2008 and January 2015. Inclusion criteria were diagnosis of ASD based on DSM-5 criteria, and the informed consent form signed by the person who is legally responsible. The exclusion criterion was missing on the medical record. The variables analyzed were maternal age, prematurity (gestational age under 37 weeks), low birth weight (<2,500 g), and perinatal asphyxia (5th minute Apgar score <7). Data were analyzed using the difference between proportions test, being significant $p < 0.05$.

Results: Seventy-five patients were included. Maternal age ranged from 21.4 to 38.6 years (29.8 ± 4.1 years). Premature birth occurred in 14 (18.7%) patients, perinatal asphyxia in 6 (8.0%), and low birth weight in 32 (42.6%) patients. The prevalence of prematurity, low birth weight, and perinatal asphyxia among the children in our study was higher than the general prevalence of these conditions among all live births in our country, region, and state, which are, respectively, 11.5, 2.3, and 8.5% in Brazil; 11.0, 2.2, and 8.5% in Southern Brazil; and 10.5, 2.0, and 8.4% in the state of Paraná.

Conclusions: Our findings show a higher prevalence of prematurity, low birth weight, and perinatal asphyxia among children with ASD. Some limitations are the retrospective study design, and the small sample size. Large prospective studies are needed to clarify the possible association between perinatal complications and ASD.

Keywords: autistic disorder; child; infant, premature; asphyxia neonatorum; birth weight.

*Autor correspondente. E-mail: gabifezer@gmail.com (G.F. Fezer).

^aHospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil.

^bUniversidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Recebido em 29 de abril de 2016; aprovado em 17 de outubro de 2016; disponível on-line em 08 de junho de 2017.

INTRODUÇÃO

Transtorno do espectro autista (TEA) é um transtorno heterogêneo do neurodesenvolvimento infantil, caracterizado por déficits na comunicação e na interação social e por comportamentos, interesses e atividades restritos e repetitivos.^{1,2} A prevalência do TEA ainda não é totalmente conhecida mundialmente, mas claramente houve um aumento durante os últimos 50 anos.³⁻⁵ Estima-se, atualmente, que esteja entre 0,1 e 2% entre diferentes populações, com maior prevalência no sexo masculino do que no feminino.⁶ As razões para este aumento ainda são uma questão em debate e podem incluir uma preocupação maior com relação ao TEA entre pais e profissionais da saúde e educação, bem como critérios de diagnóstico mais amplos. Ao mesmo tempo, um aumento na incidência de possíveis fatores de risco etiológicos, explicados em parte pelas melhorias nos cuidados obstétricos e neonatais, pode também contribuir.⁵

São desconhecidos os mecanismos exatos que levam ao desenvolvimento do TEA. Fatores genéticos e ambientais interagem e revelam um transtorno multifatorial.^{7,8} Fatores obstétricos e perinatais têm sido associados ao TEA.⁵ Idades paterna e materna avançadas, sangramento materno, parto cesariano, peso ao nascimento, baixos escores de Apgar, hipóxia perinatal, prematuridade e malformações congênitas são as variáveis mais estudadas.⁷ Esses fatores contribuem para a inflamação cerebral focal, que está, possivelmente, correlacionada à patofisiologia do TEA.⁹ No entanto, esta associação permanece contraditória.

O grande aumento nas taxas de sobrevivência de recém-nascidos pré-termo na última década desperta preocupações com relação às consequências neurológicas da prematuridade a longo prazo. Diversos trabalhos demonstraram que o parto prematuro aumenta o risco de TEA.¹⁰⁻¹² No entanto, ainda não foi esclarecido se o TEA está relacionado à própria prematuridade ou às comorbidades relacionadas à ela, já que recém-nascidos que posteriormente desenvolvem TEA têm taxas aumentadas de complicações perinatais.^{13,14} Essa hipótese é reforçada pela associação entre asfixia perinatal e TEA, que foi sugerida em muitos estudos.^{11,12,14-16} A anóxia causada pela asfixia ao nascimento ativaria o sistema dopaminérgico em excesso, e hiperatividade dopaminérgica é encontrada em algumas crianças com TEA.^{15,16}

Baixo peso ao nascer é uma condição que tem associação direta com prematuridade. No entanto, sabe-se que o baixo peso é um fator de risco para o desenvolvimento de TEA, independentemente da prematuridade, principalmente se o recém-nascido for pequeno para idade gestacional (PIG).⁷ Algumas condições que levam à restrição de crescimento intra-útero, como insuficiência placentária, podem contribuir diretamente para um risco aumentado de TEA, ou indiretamente, através de outras condições associadas, tais como hemorragia intracraniana.^{11,17}

Em função do aumento da prevalência do TEA, das comorbidades associadas e do seu impacto na qualidade de vida, torna-se fundamental investigar fatores de risco e possíveis etiologias, que possam contribuir para diagnóstico e intervenções precoces. O objetivo deste estudo é descrever as características perinatais de crianças com TEA, a fim de contribuir para o esclarecimento da etiologia dessa doença.

MÉTODOS

Foram revisados, de modo retrospectivo, os prontuários médicos de todas as crianças com TEA admitidas em um dos ambulatórios de Neuropediatria do Hospital Pequeno Príncipe em Curitiba, Brasil, entre janeiro de 2008 e janeiro de 2015, avaliando-se as crianças com relação às características perinatais. Esta foi uma amostra de conveniência. Para inclusão no estudo, os participantes deveriam ter o diagnóstico de TEA baseado nos critérios do DSM-5, que foi estabelecido pela avaliação clínica de um médico experiente, bem como possuir o termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelo responsável legal. O critério de exclusão foi a ausência de todos os dados pertinentes no prontuário. As 75 crianças admitidas no ambulatório preenchiam os critérios. O cálculo amostral não foi realizado.

As variáveis clínicas incluídas foram idade materna ao nascimento da criança; prematuridade, que foi definida como idade gestacional inferior a 37 semanas ao nascer; baixo peso ao nascer (<2.500 g) e asfixia perinatal, definida como escore de Apgar menor que 7 no quinto minuto após o nascimento. Esses dados haviam sido registrados de modo preciso nos prontuários dos pacientes durante a primeira consulta, e foram obtidos da carteira de nascimento da criança, preenchida na maternidade. Outras variáveis, com relação ao período da gestação e periparto, tais como sangramento gestacional, diabetes gestacional, infecções maternas, cesariana e apresentação anômala, não estavam disponíveis nos prontuários, e, portanto, não foram analisadas neste estudo. Além disso, não havia informações a respeito da idade paterna e de algumas comorbidades neonatais, tais como sangramento intracraniano, convulsões ou período de hospitalização em unidade de terapia intensiva neonatal. Todos os pacientes foram submetidos à ressonância magnética (RM) do cérebro.

Comparamos então as prevalências de prematuridade, baixo peso ao nascer e asfixia perinatal entre as crianças com TEA em nosso estudo com as prevalências gerais dessas condições entre todos os nascidos vivos de 2013 no estado do Paraná, bem como na região Sul do Brasil e em todo o país. A análise estatística foi realizada utilizando-se o teste de diferenças de proporções (nível de significância de 5%). Os testes foram

conduzidos através de um software estatístico (STATISTICA, versão 12, StatSoft, Tulsa, EUA).

O Comitê de Ética em pesquisa envolvendo seres humanos local (número de protocolo – 44905015.0.0000.0097) aprovou todos os aspectos desta pesquisa.

RESULTADOS

No período de janeiro de 2008 a janeiro de 2015, 75 pacientes com TEA foram admitidos em um dos ambulatórios de Neuropediatria do Hospital Pequeno Príncipe, em Curitiba, e todos foram incluídos neste estudo. Dentre eles, 28 (37,3%) eram do sexo feminino e 47 (62,7%) do masculino. A idade ao diagnóstico variou de 12 a 58 meses ($33,7 \pm 12,2$ meses). A idade materna ao nascimento variou de 21,4 a 38,6 anos ($29,8 \pm 4,1$ anos).

Parto prematuro ocorreu em 14 (18,7%) pacientes: nascimento na 26ª semana (3 pacientes; 4,0%), na 28ª semana (2 pacientes; 2,7%), na 30ª semana (1 paciente; 1,3%), na 32ª semana (3 pacientes; 4,0%), na 33ª semana (1 paciente; 1,3%), na 34ª semana (3 pacientes; 4,0%) e na 35ª semana (1 paciente; 1,3%). Asfixia perinatal ocorreu em 6 pacientes (8,0%). As duas condições estiveram associadas em três pacientes. Baixo peso ao nascer foi observado em 32 (42,6%) pacientes. Catorze pacientes que foram recém-nascidos de baixo peso ao nascer também foram prematuros. Nenhum dos pacientes apresentou malformações congênitas.

De acordo com os dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), as prevalências de prematuridade entre todos os nascidos vivos no Brasil, na região Sul e no estado do Paraná, durante o ano de 2013, foram de 11,5; 11,0 e 10,5%, respectivamente.¹⁸ Houve diferença estatisticamente significativa entre as prevalências de prematuridade na região Sul e no estado do Paraná e a prevalência em crianças com TEA (18,6%) neste estudo ($p=0,044$ e $0,034$, respectivamente). Ao comparar a prevalência de recém-nascidos pré-termo no Brasil com aquela entre crianças com TEA no estudo, a prevalência também foi superior entre crianças com TEA, mas não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,055$).

A prevalência estimada de asfixia perinatal no Brasil, na região Sul e no estado do Paraná no ano de 2013 foi de 2,3; 2,2 e 2,0%, respectivamente.¹⁸ Ao compararmos esses dados com a prevalência de asfixia perinatal entre crianças com TEA neste estudo, podemos observar que a prevalência foi maior entre crianças com TEA, apresentando diferenças estatisticamente significativas para cada uma das regiões comparadas ($p=0,034$; $0,032$ e $0,028$, respectivamente).

No ano de 2013, 8,5% dos neonatos no Brasil nasceram pesando menos que 2.500 g. A prevalência foi exatamente

igual àquela da região Sul e bem similar à do estado do Paraná (8,4%). Ao compararmos esses números com a prevalência de neonatos de baixo peso ao nascer em nosso estudo, encontramos diferenças muito significativas estatisticamente ($p=0,000$) para cada uma das regiões analisadas. Também realizamos as mesmas análises com os recém-nascidos de baixo peso ao nascer que não eram prematuros (18 pacientes), e obtivemos os mesmos resultados ($p=0,000$).

Todos os pacientes incluídos neste estudo foram submetidos ao exame de RM do cérebro. Em 19 (25,3%) pacientes, a RM demonstrou alteração. Dezesete pacientes eram prematuros e/ou tinham sofrido asfixia perinatal. As seguintes anormalidades foram constatadas: atrofia cerebral (5 pacientes; 6,7%), agenesia de corpo caloso (1 paciente; 1,3%), encefalomalácia multicística (3 pacientes; 4,0%), leucomalácia periventricular (3 pacientes; 4,0%), agenesia de corpo caloso e atrofia cerebral (3 pacientes; 4,0%), hidrocefalia e atrofia cerebral (1 paciente; 1,3%), leucomalácia periventricular e atrofia cerebral (1 paciente; 1,3%), leucomalácia periventricular e gliose no lobo frontal esquerdo (1 paciente; 1,3%) e leucomalácia periventricular e hidrocefalia (1 paciente; 1,3%).

DISCUSSÃO

A causa exata do TEA é desconhecida, mas acredita-se estar associada a uma interação de fatores genéticos e ambientais.^{7,9} Nossos achados mostraram alta prevalência de prematuridade, baixo peso ao nascer e hipóxia perinatal em indivíduos diagnosticados com TEA, quando comparados à população geral. Isso está de acordo com o demonstrado em estudos anteriores.^{9,11,19}

Idade materna avançada tem sido frequentemente associada ao desenvolvimento de TEA e tem relação tanto com fatores genéticos quanto ambientais.²⁰ Taxas aumentadas de anormalidades cromossômicas e modificações genômicas ocorrem em mães com idade avançada.^{10,21,22} Além disso, mulheres mais velhas possuem um ambiente intraútero menos favorável devido a fatores hormonais e endócrinos, o que pode levar a complicações obstétricas.¹¹⁻²⁰ Por fim, alguns estudos teorizam que homens e mulheres com predisposição genética para TEA têm maior probabilidade de ter filhos mais tarde, e que pais mais velhos seriam mais conscientes em relação ao desenvolvimento de seus filhos e, portanto, buscariam auxílio médico mais cedo caso notassem alguma alteração.^{10,20,21}

Uma metanálise recente sugeriu uma associação entre idade materna avançada e risco de desenvolvimento TEA. O risco relativo em mães de 35 anos ou mais comparado às mães de 25-29 anos foi de 1,52.²² Em nossa amostra, a idade materna média foi de $29,8 \pm 4,1$ anos. Portanto, podemos presumir que idade materna avançada não teve associação com o TEA em nosso estudo.

Muitos estudos analisaram a associação entre a prematuridade e o desenvolvimento de TEA.^{10,21-23} No entanto, a etiologia desta associação permanece confusa. Algumas pesquisas focam-se no papel da inflamação intrauterina como uma ligação entre prematuridade e TEA.^{9,23} Sabe-se, por exemplo, que infecção bacteriana materna durante a gravidez é uma grande causa de parto prematuro. A infecção materna resulta em uma resposta inflamatória que leva ao início do parto espontâneo. A mesma resposta inflamatória que provoca o parto pode interferir no desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) e, portanto, possivelmente contribuir para o desenvolvimento de TEA.²³ O estresse materno durante a gravidez é outra causa de parto prematuro. Pode ser explicado pela liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CHR) no hipotálamo, que ocorre como uma reação ao estresse, conforme demonstrado em estudos que encontraram níveis séricos elevados de CHR em mães que tiveram partos prematuros.^{24,25} O CRH ativa os mastócitos, que liberam diversas citocinas pró-inflamatórias. Esta cascata de eventos no sistema imunológico poderia romper as barreiras hematoencefálica e intestinal, possibilitando a entrada de moléculas neurotóxicas no cérebro, resultando em inflamação cerebral e, desse modo, contribuindo para a patogênese do TEA.⁹

Por outro lado, ainda não foi esclarecido se o TEA está relacionado à prematuridade em si ou às comorbidades ligadas a ela.^{13,14} Recém-nascidos que posteriormente desenvolvem TEA têm taxas aumentadas de complicações perinatais. Foi sugerido que insultos ambientais precoces podem predispor à ocorrência de TEA, por afetar o desenvolvimento cerebral.^{9,13,23} Um estudo na Suécia, que analisou a correlação entre autismo e prematuridade, mostrou redução do risco de autismo quando ajuste foi realizado para fatores maternos, e características ao nascimento (pequeno para idade gestacional e malformações congênitas) e não encontrou associação quando o ajuste foi feito para morbidade perinatal (baixos escores de Apgar no quinto minuto, sangramento intracraniano, edema cerebral ou convulsões durante o período neonatal).¹³ Isso indica que a associação entre prematuridade e TEA pode ser mediada por complicações pré-natais e neonatais, as quais influenciam o desenvolvimento cerebral.

Em nosso estudo, a prevalência de prematuridade entre crianças com TEA foi maior do que aquela em nosso país, região e estado ($p=0,055$; 0,044 e 0,034, respectivamente). No entanto, não obtivemos informações sobre as comorbidades perinatais, então não foi possível realizar uma análise ajustada para esses fatores.

Outro fato que sustenta a ideia de que um dano cerebral precoce poderia predispor ao TEA é a associação entre asfixia perinatal e TEA, sugerida em muitos estudos.^{11,12,14-16} Um estudo

que comparou gêmeos com TEA demonstrou que marcos de hipóxia, tais como desconforto respiratório ou necessidade de oxigênio logo após o nascimento, foram associados a risco elevado do TEA entre gêmeos concordantes e discordantes (se ambos ou apenas um gêmeo apresentava TEA). Em gêmeos discordantes, se apenas um havia sofrido hipóxia, este era sempre o que apresentava TEA.¹⁹ A anóxia causada por asfixia ao nascimento poderia ativar o sistema dopaminérgico em excesso, e a hiperatividade dopaminérgica foi encontrada em algumas crianças autistas.^{15,16} A asfixia perinatal poderia auxiliar também a explicar a maior prevalência de TEA em meninos, já que neonatos do sexo masculino sofrem mais disfunções neurológicas devido à hipóxia cerebral do que os do sexo feminino.^{16,19} Em nosso estudo, encontramos uma prevalência de asfixia perinatal superior em crianças da nossa amostra ao compararmos com as prevalências no Brasil, no Sul e no estado do Paraná, com valores estatisticamente significativos ($p=0,034$; 0,032 e 0,028, respectivamente).

A prevalência de recém-nascidos de baixo peso ao nascer em nosso estudo foi muito superior às prevalências gerais em nosso país, região e estado ($p<0,001$). Isso está de acordo com o que foi demonstrado em estudos anteriores.^{10,11,15,26} Limperopoulos et al.²⁶ encontraram prevalência de TEA de 26,0% em recém-nascidos com peso ao nascer menor que 1.500 g, comparado com 5,7% em crianças com peso ao nascimento normal. Lampi et al.¹⁰ e Moore et al.²⁷ também mostraram associação entre baixo peso ao nascer e TEA. Além disso, os mesmos autores correlacionaram peso ao nascer com a idade gestacional e encontraram uma correlação positiva entre ser PIG e risco de TEA. No estudo de Lampi et al., recém-nascidos com baixo peso ao nascer (<2.500 g) tiveram um aumento de 60% do risco de desenvolvimento de TEA (OR=1,60; IC95% 1,05–2,30; $p=0,029$). Os recém-natos PIG tiveram um risco 70,0% maior, em comparação com os neonatos com peso adequado para a idade gestacional (OR=1,70, IC95% 1,10–2,60, $p=0,009$).¹⁰ As condições que levam ao crescimento intrauterino restrito, como insuficiência placentária, podem contribuir diretamente para o risco elevado de TEA, ou indiretamente, através de outras condições associadas, tais como hemorragia intracraniana.

Ainda com relação ao peso ao nascer, quando analisamos somente o grupo de crianças com baixo peso ao nascer que não eram prematuras (18 pacientes), também encontramos diferenças significativas na comparação com a população em geral ($p<0,001$). Esses achados sugerem que o baixo peso ao nascer pode estar associado com TEA, independentemente da prematuridade. Não tivemos acesso aos dados referentes à prevalência de recém-natos PIG em nosso país e, portanto, não incluímos esta variável em nossa análise.

Os 17 pacientes com prematuridade e/ou asfixia perinatal em nosso estudo apresentaram anormalidades na RM. A literatura em desenvolvimento referente à neuroimagem funcional e estrutural no autismo pode revelar algumas irregularidades subjacentes do sistema nervoso central.²⁸ A leucomalácia periventricular e a atrofia cerebral, por exemplo, são lesões características de pacientes prematuros. Portanto, a presença desses resultados na RM de pacientes com TEA fortalece a associação entre autismo e prematuridade.

Nossos resultados sugerem que prematuridade, asfixia perinatal e baixo peso ao nascer podem estar associados com TEA, fortalecendo a teoria de que dano cerebral precoce está envolvido na patogênese dessa doença. Isso é de suma importância, já que essas condições são fatores de risco modificáveis. No entanto, por tratar-se de um estudo retrospectivo, com uma amostra de conveniência pequena, bem como por não termos

um grupo controle, devemos considerar algumas limitações em nossas conclusões. Além disso, fatores de confusão que não pudemos avaliar também devem ser levados em consideração. Uma das dificuldades relacionadas ao estudo de características perinatais é justamente a de que muitas das variáveis não são independentes umas das outras. Estudos populacionais maiores e prospectivos podem auxiliar a confirmar os achados deste estudo, bem como a identificar fatores de risco modificáveis, para que intervenções precoces possam ser realizadas, visando a reduzir a atual crescente prevalência de TEA.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- Kim YS, Leventhal BL, Koh Y-J, Fombonne E, Laska E, Lim EC, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry*. 2011;168:904-12.
- American Psychiatric Association. Autism spectrum disorder. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*, American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013. p.50-9.
- Hultman CM, Sparén P, Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology*. 2002;13:417-23.
- Rivera HM, Christiansen KJ, Sullivan EL. The role of maternal obesity in the risk of neuropsychiatric disorders. *Front Neurosci*. 2015;June:1-16.
- Schieve LA, Rice C, Devine O, Maenner MJ, Lee LC, Fitzgerald R, et al. Have secular changes in perinatal risk factors contributed to the recent autism prevalence increase? Development and application of a mathematical assessment model. *Ann Epidemiol*. 2011; 21:930-45.
- Liu Y, Li J, Zheng Q, Zaroff CM, Hall BJ, Li X, et al. Knowledge, attitudes, and perceptions of autism spectrum disorder in a stratified sampling of preschool teachers in China. *BMC Psychiatry*. 2016;16:142-54.
- Glasson EJ, Bower C, Petterson B, Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:618-27.
- Schieve LA, Tian LH, Baio J, Rankin K, Rosenberg D, Wiggins L, et al. Population attributable fractions for three perinatal risk factor for autism spectrum disorders, 2002 and 2008 autism and developmental disabilities monitoring network. *Ann Epidemiol*. 2014;24:260-6.
- Angelidou A, Asadi S, Alysandratos KD, Karagkouni A, Kourebanas S, Theoharides TC. Perinatal stress, brain inflammation and risk of autism-Review and proposal. *BMC Pediatr*. 2012;12:89-101.
- Lampi KM, Lehtonen L, Tran PL, Suominen A, Lehti V, Banerjee PN, et al. Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants. *J Pediatr*. 2012;161:830-6.
- Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: A comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;128:344-55.
- Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91:287-300.
- Buchmayer S, Johansson S, Johansson A, Hultman CM, Sparén P, Cnattingius S. Can association between preterm birth and autism be explained by maternal or neonatal morbidity? *Pediatrics*. 2009;124:e817-25.
- Kuzniewicz MW, Wi S, Qian Y, Walsh EM, Armstrong MA, Croen LA. Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. *J Pediatr*. 2014;164:20-5.
- Mamidala MP, Polinedi A, Praveen PK, Rajesh N, Vallamkonda OR, Udani V, et al. Prenatal, perinatal and neonatal risk factors of Autism Spectrum Disorder: A comprehensive epidemiological assessment from India. *Res Dev Disabil*. 2013;34:3004-13.
- Duan G, Yao M, Ma Y, Zhang W. Perinatal and background risk factors for childhood autism in central China. *Psychiatry Res*. 2014;220:410-7.
- Schendel D, Bhasin TK. Birth weight and gestational age characteristics of children with autism, including a comparison with other developmental disabilities. *Pediatrics*. 2008;121:1155-64.

18. Brazil - Ministério da Saúde - DATASUS [homepage on the Internet]. Informações de Saúde - Estatísticas Vitais - Mortalidade e Nascidos Vivos: nascidos vivos desde 1994 [cited 2018 Dec 01]. Available from: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defctohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>>
19. Froehlich-Santino W, Tobon A, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, et al. Prenatal and perinatal risk factors in a twin study of autism spectrum disorders. *J Psychiatr Res.* 2014;54:100-8.
20. Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Mol Psychiatry.* 2011;16:1203-12.
21. Parner ET, Baron-Cohen S, Lauritsen MB, Jørgensen M, Schieve LA, Yeargin-Allsopp M, et al. Parental age and Autism Spectrum Disorders. *Ann Epidemiol.* 2012;22:143-50.
22. Sandin S, Hultman CM, Kolevzon A, Gross R, MacCabe JH, Reichenberg A. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: A review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51:477-86.
23. Meldrum SJ, Strunk T, Currie A, Prescott SL, Simmer K, Whitehouse AJ. Autism spectrum disorder in children born preterm-role of exposure to perinatal inflammation. *Front Neurosci.* 2013;7:1-10.
24. Mancuso RA, Schetter CD, Rini CM, Roesch SC, Hobel CJ. Maternal prenatal anxiety and corticotropin-releasing hormone associated with timing of delivery. *Psychosom Med.* 2004; 66:762-9.
25. Warren WB, Patrick SL, Goland RS. Elevated maternal plasma corticotropin-releasing hormone levels in pregnancies complicated by preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1198-204.
26. Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR, Soul JS, Robertson RL, Moore M, et al. Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics.* 2008;121:758-65.
27. Moore T, Johnson S, Hennessy E, Marlow N. Screening for autism in extremely preterm infants: problems in interpretation. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54:514-20.
28. Spence SJ, Schneider MT. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatr Res.* 2009;65:599-606.