

NATALIA GONZALES VALLARELLI

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

LILIAN NARDINELLI FERREIRA SANTOS

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

CATHERINE MURAI NARDI REIS

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

LETÍCIA CAMPOS TEIXEIRA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

**NATHÁLIA CAMIN CALIXTO SARROCHE
SILVA**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

MARIA CÉLIA CIACCIA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

VERA ESTEVES VAGNOZZI RULLO

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em novembro de 2019.
Aprovado em agosto de 2020.*

UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE O PAPEL DA OBESIDADE MATERNA PRÉ-GESTACIONAL NO DESENVOLVIMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA NAS CRIANÇAS

RESUMO

Objetivo: Explorar a relação entre obesidade materna pré-gestacional como possível fator causal para o desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista. **Métodos:** Utilizadas as bases de dados: pubmed, medline e Scielo com os descritores: Autism OR Autism Spectrum Disorder AND Maternal obesity AND Pregnancy. A partir dos critérios de exclusão, foram selecionados dez trabalhos. **Resultados:** Frente a oito trabalhos avaliados, seis deles apresentaram correlação positiva entre associação do TEA e obesidade materna pré-gestacional ao passo que dois não validaram essa relação. **Conclusão:** Constatou-se provável associação entre a obesidade materna pré-gestacional e TEA. Sugere-se a realização de estudos mais aprofundados para a confirmação dessa relação, de modo a incluir essa comorbidade como fator de risco para o transtorno, visando sua prevenção e, conseqüentemente, redução do número de casos.

Palavras-Chave: transtorno do espectro autista; obesidade; gestação.

A SYSTEMATIC REVIEW ON THE ROLE OF PRE-GESTATIONAL MATERNAL OBESITY IN THE DEVELOPMENT OF THE AUTISTIC SPECTRUM DISORDER IN CHILDREN

ABSTRACT

Objective: Explore the relationship between pre-pregnancy maternal obesity as a possible causal factor for the development of the Autism Spectrum Disorder. **Methods:** The databases were used: PubMed, MedLine and Scielo with the descriptors: Autism OR Autism Spectrum Disorder AND Maternal obesity AND Pregnancy. From the exclusion criteria, ten studies were selected. **Results:** In front of eight studies evaluated, six of them presented a positive correlation between the association of ASD and pre-gestational maternal obesity, whereas two did not validate this relation. **Conclusion:** A probable association was observed between pre-gestational maternal obesity and ASD. Deeper studies are suggested for confirmation of this connection in order to include this comorbidity as a risk factor for the disorder, aiming at its prevention and, consequently, reduction of the number of cases.

Keywords: autism spectrum disorder; obesity; pregnancy.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), “O Transtorno do Espectro Autista (TEA) se refere a uma série de condições caracterizadas por algum grau de comprometimento no comportamento social, na comunicação e na linguagem, e por uma gama estreita de interesse e atividades que são únicas para o indivíduo e realizadas de forma repetitiva”¹.

As manifestações do TEA são classificadas segundo seu grau de comprometimento podendo ser: leve, moderada ou grave. Os portadores de TEA leve não apresentam atrasos significativos. Esses pacientes são capazes de se comunicar, interagem socialmente e, geralmente, não tem comprometimento das atividades diárias assim como não apresentam estereotípias evidentes. Já o portador de TEA grave, além das características descritas acima se apresentando de maneira mais proeminente, demonstra também comportamentos repetitivos exacerbados, inflexibilidade quanto a mudanças na rotina, podendo estar presentes episódios de auto agressão. O moderado, por sua vez, exibe um meio termo entre essas duas condições¹.

Mundialmente, os portadores de TEA sofrem impacto muito além do âmbito da saúde, sendo constantemente sujeitos a discriminação e violação dos direitos humanos, no que diz respeito ao acesso a serviços de apoio adequados. Além disso, esses indivíduos podem apresentar um grande número de doenças associadas como epilepsia, depressão e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Todo esse cenário demanda uma equipe multidisciplinar, além de diversos recursos adicionais necessários para o acompanhamento desses pacientes, o que encarece a assistência prestada pelo sistema de saúde².

Dados epidemiológicos estimam que, em todo mundo, 1 em cada 160 crianças apresentam TEA. Baseando-se em estudos mundiais, a prevalência desta doença está em ascensão nos últimos anos. Dentre os fatores comumente relacionados com a sua ocorrência estão a maior conscientização sobre o tema, ampliação diagnóstica e ferramentas mais apuradas¹. No entanto, os fatores de risco não podem ser pormenorizados quanto ao seu impacto nesse crescimento.

Ao explorar os fatores de risco, as comorbidades maternas merecem destaque. Recentemente, estudos epidemiológicos apontam que os insultos ambientais maternos podem comprometer o comportamento subsequente da prole e têm sido associados a distúrbios do neurodesenvolvimento, como o TEA³.

Frente aos principais agravos ambientais maternos, evidencia-se a obesidade pré gestacional. A prevalência dessa comorbidades na mulher em idade fértil elevou-se nas últimas décadas, configurando-se como um dos principais problemas de saúde pública da atualidade acometendo tanto países desenvolvidos como os em desenvolvimento¹.

Diante do aumento concomitante dos casos de obesidade e TEA, o objetivo deste estudo é explorar a relação entre obesidade materna pré gestacional como fator possivelmente causal para o desenvolvimento desse transtorno.

METODOLOGIA

Foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed, MedLine e Scielo. A pesquisa foi realizada entre os dias 27 a 30 de setembro de 2019.

Utilizou-se como descritores a estratégia a seguir: Autism OR Autism Spectrum Disorder AND Maternal obesity AND Pregnancy. Não houve restrição de idioma assim como o ano de publicação.

Foram incluídos estudos caso-controle e coorte, os quais integravam mães com obesidade pré gestacional e filhos com Transtorno do Espectro Autista.

Não foram incluídos estudos que abordavam apenas o aumento do peso materno durante a gestação bem como aqueles que não dissociavam obesidade materna com outras comorbidades. Também foram excluídos estudos de revisão sistemática e metanálise.

Obteve-se 104 estudos, dos quais, 17 foram excluídos por duplicidade, totalizando 87 referências selecionadas.

Seguindo a análise dos trabalhos, esses foram avaliados na íntegra por meio da ferramenta “Newcastle-Ottawa Scale” e assim, foram pontuados por, pelo menos, dois avaliadores independentes, e é mostrado na tabela 1. Em caso de discordância entre esses dois avaliadores, um terceiro avaliador era consultado. Dois estudos obtiveram nota abaixo de 7, sendo então, excluídos da pesquisa devido maior risco de viés.

Em suma, a revisão sistemática em questão contou com a análise de 8 trabalhos, como mostra o fluxograma 1.



Fluxograma 1- Seleção dos artigos a partir dos seguintes descritores: Autism OR Autism Spectrum Disorder AND Maternal obesity AND Pregnancy

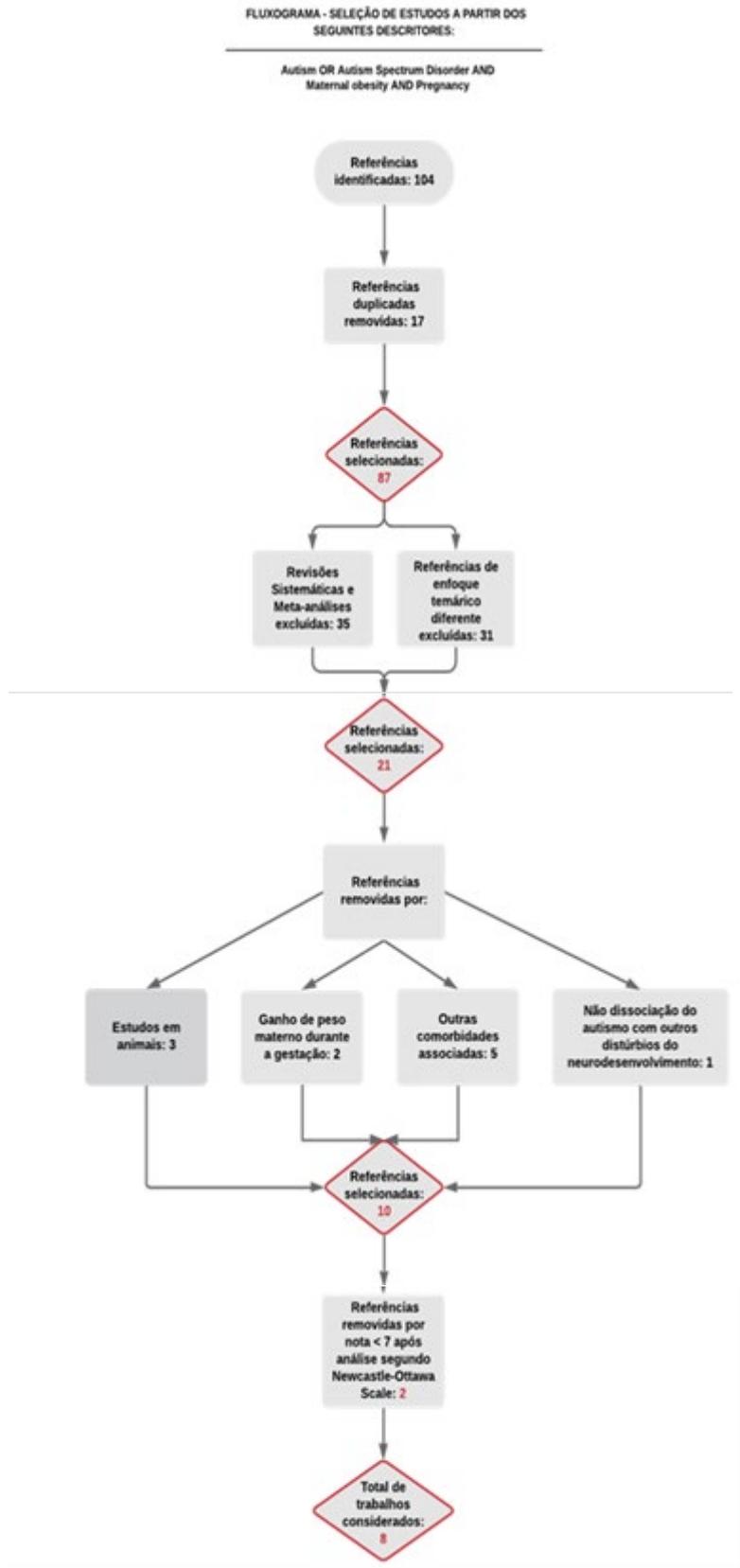


Tabela 1. Pontuação do “Newcastle-Ottawa Score” dos artigos selecionados.

	Seleção	Comparabilidade	Exposição/ Resultado	Pontuação final
“The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism” ⁴	4	2	3	9
“Maternal body mass index before pregnancy as a risk factor for ADHD and autism in children” ⁵	4	2	3	9
“Maternal Pre-pregnancy Body Mass Index and Gestational Weight Gain in Relation to Autism Spectrum Disorder and other Developmental Disorders in Offspring.” ⁶	4	1	3	8
“Maternal pre-pregnancy obesity and neuropsychological development in pre-school children: a prospective cohort study” ⁷	3	2	3	8
“Maternal Pre-pregnancy Body Mass Index and Autism Spectrum Disorder among Offspring: A Population-Based Case-Control Study” ⁸	3	1	3	7
“Maternal pre-pregnancy weight and autistic-like traits among offspring in the general population” ⁹	4	1	2	7
“Associations among maternal prepregnancy body mass index, gestational weight gain and risk of autism in the Han Chinese population” ¹⁰	4	2	1	7
“Maternal body mass index during early pregnancy, gestational weight gain, and risk of autism spectrum disorders: Results from a Swedish total population and discordant sibling study” ¹¹	3	2	2	7
“Maternal Metabolic Risk Factors for Autism Spectrum Disorder—An Analysis of Electronic Medical Records and Linked Birth Data” ¹²	3	2	1	6
“Maternal obesity and increased risk for autism and developmental delay among very preterm infants” ¹³	2	1	1	4

A tabela 2 mostra os estudos incluídos a favor da temática.

Tabela 2. Estudos incluídos a favor da temática.

Autor/ano	Tipo de estudo	População do estudo	Método	Resultados	Conclusão
Windham et al. ⁶ 2018 Estados Unidos.	Caso-controle	2.036 crianças de 2 a 5 anos. ASD=540 Atraso no desenvolvimento=720 Grupo-controle= 776 nascidas entre 2003–2006, na: Califórnia, Colorado, Georgia, Maryland, Carolina do Norte, e Pensilvânia	A partir de um modelo de caso-controle chamado study to explore early development (SEED), foram feitas avaliações clínicas, entrevistas por telefone e questionários	> associação entre TEA e sobrepeso e obesidade materna pré-gestacional, e, também, com ganho de peso gestacional acima do normal.	Resultados sugerem que alto IMC materno e ganho ponderal na gestação podem representar fatores de risco modificáveis para o TEA.
Dodds et al. ⁴ 2010 Canadá.	Coorte Retrospectiva	129.733 crianças. 924 TEA 3.130: susceptibilidade (irmão autista ou mãe com distúrbios psiquiátricos/neurológico, obtidos por pontuação) desses, 98 TEA 1990-2002	Dois abordagens avaliaram o papel de fatores obstétricos e neonatais e o risco de autismo. a): condições gerais/inespecíficas da gestação. b): relação de fatores obstétricos e neonatais individuais. Dados do pré natal adquiridas por banco de dados e número de cartão de saúde.	Crianças com alta susceptibilidade genética: condições médicas maternas pré-existent, sexo masculino e anomalia do SNC apresentaram maior relevância estatística com relação ao aumento do risco de autismo.	Baixa susceptibilidade genética, alguns fatores maternos e obstétricos pode ter um papel independente na etiologia do autismo, Geneticamente suscetíveis, esses fatores desempenham um papel menor Obesidade materna pré-gestacional e risco de autismo exige maior investigação.
Varcin et al. ⁹ 2018 Australia.	Coorte prospectivo	N total: 1238 Onde: n=67 corresponde ao número de crianças com pontuação de traços elevados de autismo. 1989 -1991	Aos 19–20 anos, filhos de mães registradas em arquivos médicos do King Edward Memorial Hospital ou em clínicas privadas próximas. Aplicado o questionário Quociente do Espectro do Autismo (QA) com score correlacionado aos dados clínicos dos históricos médicos das mães.	Mães de filhos com um QA “alto” apresentavam maior probabilidade de ter um IMC na faixa de “obesos” (ou seja, ≥30) no momento da gravidez em comparação com as mães de filhos com pontuação total AQ <26.	Filhos de mulheres com obesidade pré-gestacional tinham um risco estatisticamente significativo de ter altos escores (≥26) no AQ, portanto um alto IMC pré-gestacional está associada a um maior escore AQ.
Getz et al. ⁸ 2016 Reino Unido.	Caso-controle	4419 crianças, sendo: 889 com TEA e 3530 grupo controle não TEA	Uso de banco de dados: GPRD (Clinical Practice Research Datalink) com registro prospectivo de IMC materno pré-gestacional de todos os nascidos vivos entre 1993 a 2008. Crianças com TEA, diagnosticadas por especialista, e controles não TEA.	Obesidade e baixo peso materno foi associada ao aumento do risco de TEA, independentemente e da idade. Essa associação foi mais proeminente entre as mães < 30 anos.	Extremos no IMC materno (obesidade ou baixo peso) podem estar associados à TEA.
Gardner et al. ¹¹ 2015 Suécia.	Coorte retrospectiva	333.057 crianças: 6.420 TEA. 1984-2007	Obesidade materna: IMC na 1ª consulta do pré natal coletados por meio de registros médicos. IMC materno e paterno analisados separadamente e de forma mutuamente ajustadas. Autismo: CID9 e CID10 por revisão de prontuários médico	O sobrepeso/ obesidade materna estiveram associados a um maior risco de TEA.	> IMC materno está associado a > risco de TEA. Todavia, em irmãos de uma mesma mãe com IMC elevado outros fatores foram determinantes no desenvolvimento do TEA.
Andersen et al. ⁵ 2018 Dinamarca.	Coorte Prospectivo	81 892 pares: mães e crianças 1996-2002	Base de dados chamada National Danish Coorte de nascimentos, com dados relevantes: IMC materno antes da gravidez. Filhos com diagnóstico de TDAH, TEA e ambos	O risco de ter um filho com TDAH e/ou ASD foi > se a mãe estivesse acima do peso.	O peso elevado da mãe está associado com o TDAH e/ou ASD. O peso baixo da mãe também pode estar associado com o autismo.

A tabela 3 mostra os estudos incluídos como contraponto da temática.

Tabela 3. Estudos incluídos como contraponto da temática.

Autor/ano	Tipos de estudo	População do estudo	Método utilizado	Resultados	Conclusão
Casas et al. ⁷ 2017 Espanha.	Coorte pros pectiva	1.827 crianças Período: 2003-2008.	Avaliação do desenvolvimento cognitivo e psicomotor aos 5 anos: McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA). Avaliação dos sintomas de TDAH: Critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Sintomas do TEA: Teste da Síndrome de Asperger na Infância. Obesidade materna: IMC pré gestacional relatados pela mãe na 1ª consulta do pré-natal	Nos modelos não ajustados, os filhos de mães obesas apresentaram escores mais baixos na escala de McCarthy do que os filhos de mães não obesas. A obesidade materna e paterna esteve associada a um aumento nos sintomas relacionados ao TDAH. A obesidade dos pais não se associou à sintomas de autismo.	Foram observadas poucas evidências de associação entre obesidade materna pré-gravidez e desenvolvimento neuropsicológico na idade pré-escolar, podendo estar relacionado a redução nos escores cognitivos verbais dos filhos.
Ydong et al. ¹⁰ 2018 China.	Caso-controle	2941 crianças entre 2 a 9 anos: 705 TEA; 2236 desenvolvimento típico.	Autismo (caso): recrutados por meio do departamento ambulatorial de Instituto chineses de saúde mental; avaliados por dois médicos psiquiatras independentes baseando-se no DSM IV TR. Desenvolvimento típico (controle): questionários em plataforma eletrônica. Auto-relato materno de peso e altura pré gestacional..	A relação entre IMC pré-gestacional materno e autismo não foi significativa. Por outro lado, o ganho de peso excessivo durante a gestação foi associado ao risco de autismo em toda amostra.	O IMC pré-gestacional materno pode não estar associado de forma independente ao risco de autismo. No entanto, o excesso de ganho de peso na gestação pode aumentar o risco de autismo de filhos de mães com sobrepeso e obesas.

DISCUSSÃO

Os trabalhos avaliados para o presente estudo concordam quanto a existência de uma influência entre fatores maternos e o desenvolvimento de TEA na prole. Entre os selecionados, a maioria apresentou uma correlação positiva entre obesidade materna pré-gestacional e TEA. O estudo de Dodds et. Al.⁴ em 2010, realizado com 129.733 crianças, sendo 924 com diagnóstico de autismo, aponta em seus resultados que, em crianças com baixa susceptibilidade genética, alguns fatores maternos e obstétricos podem ter um fator independente na etiologia do autismo, incluindo a obesidade e sobrepeso materno. No entanto, entre crianças geneticamente susceptíveis, esses fatores parecem desempenhar um papel menor. Sendo assim, esse estudo sugere que a obesidade pré gestacional exige maior investigação, opinião que vai de encontro com a maioria dos autores. Outro estudo que merece destaque, elaborado por Andersen et al.⁵ em 2018, traz em seu resultado que o risco de ter um filho com TDAH e/ou autismo foi significativamente aumentado se a mãe estivesse acima do peso no momento pré gestacional. Este também afirma que o baixo peso materno pode estar associado a essa alteração de desenvolvimento.

Sendo assim, deve-se constatar que esses trabalhos também apresentaram outros fatores, que associados a obesidade, estariam relacionados com o desenvolvimento de tal doença na prole dessas pacientes, como ganho de peso durante a gestação, desenvolvimento de diabetes pré gestacional, fatores sociais e familiares. Estes foram avaliados separadamente por não ter relevância estatística para este estudo.

É importante ressaltar que, entre os estudos selecionados, dois apresentaram resultados contrários aos já expostos. No estudo de Casas et al.⁷ em 2017, evidenciou-se uma redução nos scores cognitivos verbais de filhos de mães com obesidade pré gestacional, porém o estudo não se comprovou uma relação concreta entre a obesidade pré gestacional e o desenvolvimento do TEA, uma vez que poucas evidências puderam ser observadas.

Da mesma forma, no estudo de Shen et al.¹⁰, em 2018 a relação entre obesidade pré gestacional e TEA não foi estatisticamente significativa. Segundo o mesmo, o IMC materno pré gestacional pode não estar associada ao risco de autismo de forma independente.

Outros estudos de revisão sistemática e meta-análise examinaram evidências de associação entre obesidade materna pré-gravídica e os desfechos do neurodesenvolvimento infantil. Baseando-se nessa perspectiva, o estudo de Sanchez et al.¹⁴, em 2018, comparou os filhos de mães eutróficas com os de mães obesas e verificou que as crianças cujas mães estavam com IMC elevado antes da gestação apresentaram maior risco de comprometimento do desfecho do neurodesenvolvimento. A obesidade materna pré-gravidez aumentou o risco de transtorno de atenção e hiperatividade, transtorno do espectro do autismo, atrasos no desenvolvimento bem como problemas emocionais e comportamentais.

Frente a essa temática, o estudo de Lei et al.¹⁵, em 2019 avaliou a associação entre obesidade materna pré-gestacional e autismo e obteve como principais achados a obesidade materna e sobrepeso aumentando as chances de TEA em 40% e 16%, respectivamente. Desse modo, a conclusão desta meta-análise destacou que em relação ao peso normal, a obesidade materna e o excesso de peso foram significativamente associados ao aumento do risco de TEA. O mesmo sugere estudos adicionais quanto ao tema assim como propõe que o controle de peso pré-gestacional seja realizado.

Tais estudos vão de encontro com a maior parte dos resultados avaliados nesta revisão sistemática, requerendo, desta forma, mais aprofundamento neste contexto. Estudos futuros sobre os fatores de risco para o TEA se favoreceriam de um projeto baseado no desenho prospectivo, com análise dos períodos críticos do desenvolvimento da criança e levando em consideração a relação dinâmica entre meio ambiente e genética.

A fisiopatologia envolvida entre a associação do TEA e obesidade materna vem sendo cada vez mais estudada a fim da obtenção de respostas para a melhor compreensão dos mecanismos envolvidos e consequente prevenção dos efeitos adversos a nível do Sistema Nervoso Central (SNC)¹⁹.

Uma das principais hipóteses implicadas nessa associação é o processo de inflamação crônica presente na obesidade materna¹⁶. Outras teorias empenham-se em esclarecer a relação entre o transtorno e a doença metabólica referida, dentre elas, destacam-se: a influência dos hormônios esteroides^{17,15}, o envolvimento da genética^{11,18} e a interferência da dieta¹⁸, juntamente à presença de diversas vias e células inflamatórias, contribuindo assim na repercussão na formação do SNC.

A inflamação é o principal mecanismo envolvido entre o vínculo do TEA e obesidade. Ao comparar gestantes com IMC normal e elevado, nota-se neste último um aumento dos níveis séricos de Proteína C Reativa (PCR), citocinas inflamatórias, interleucinas e leptina.^{14,15} Além das elevações séricas descritas, evidenciam-se modificações a nível placentário, como a presença de células CD68+, CD14+, mediadores inflamatórios como IL-1, IL-6, TNF- α e Proteína C Reativa que apresentam-se em maiores concentrações, juntamente a ativação de vias inflamatórias placentárias (p38-MAPK e STAT3) ativadas pela MCP-1 e TNF- α .¹⁵

Estudos experimentais que envolveram animais, demonstraram os efeitos nocivos da obesidade materna no neurodesenvolvimento fetal, que incluem a neuroinflamação associada ao estresse oxidativo, a desregulação insulínica, de glicose e leptina no cérebro em desenvolvimento, desregularização da sinalização serotoninérgica e dopaminérgica que compromete o circuito de recompensa e alterações na plasticidade sináptica mediada por fatores neurotróficos derivados do cérebro¹⁶.

Os hormônios esteroides também exercem importante papel na fisiopatologia. A desregulação destes a nível uterino afeta a transcrição e expressão de genes fetais por meio da ligação ao DNA em períodos vulneráveis, afetando assim o desenvolvimento embrionário. Conhecendo a correlação entre o maior número de adipócitos e a maior concentração estrogênica convertida a nível periférico, é possível afirmar a influência hormonal descrita no neurodesenvolvimento embrionário fetal.¹⁷ Outra modificação na expressão gênica que também foi descrita no TEA e que similarmente afeta o neurodesenvolvimento relaciona-se à síntese de apolipoproteína D.¹⁵

A influência genética já foi e ainda é muito estudada para tentar elucidar as respostas frente o desenvolvimento do TEA. Nos dias atuais, a correspondência entre a genética e fatores ambientais têm ganhado destaque. Um estudo realizado na Suécia apresentou divergência no diagnóstico de TEA entre irmãos, no qual ambos eram gerados pela mesma mãe, porém apenas um apresentava o transtorno. Portanto, o fator genético não é autossuficiente como determinante para o risco de TEA, sendo os fatores ambientais, como o IMC materno e a dieta rica em gorduras, potentes influenciadores na promoção do desfecho.^{11,18}

Dessa forma, pudemos identificar que diversas hipóteses visam esclarecer qual a fisiopatologia que apresenta maior destaque no desenvolvimento do TEA. O ambiente inflamatório predispõe a alterações orgânicas a nível cerebral, as quais culminam com alteração da mielinização, desenvolvimento hipocampal e cerebelar e modificação das transmissões sinápticas¹⁹.

O presente estudo apresentou limitações, as quais podem influenciar o seu resultado. Primeiramente, o número de estudos eleitos é limitado, devido aos fatores de exclusão supracitados, podendo afetar a acurácia do trabalho em questão. Secundariamente, a questão da obesidade materna pré-gestacional pode produzir vieses, visto que em muitos trabalhos, o peso e a altura maternas foram obtidas a partir de auto relatos das pacientes, apresentando assim menor relevância e precisão acerca dessa informação, podendo a mulher ser classificada erroneamente como obesa ou não, impactando, desse modo, em distorções nos resultados finais do estudo.

Outra limitação que merece destaque é relacionada ao fato de que, em alguns trabalhos, fatores relevantes para o possível desenvolvimento de TEA não foram considerados em análises estatísticas, como por exemplo: sexo da criança, idade e transtorno psiquiátrico materno.

Por fim, entre os estudos avaliados há potencial fonte de heterogeneidade, visto que há diferentes tamanhos amostrais, uso de divergentes escalas de avaliação do autismo e de diferentes métodos estatísticos. A determinação mais precisa dos fatores de risco contribui com a prevenção da ocorrência do TEA e conseqüentemente o controle do número de casos.

CONCLUSÃO

O estado nutricional materno pode influenciar tanto o período antenatal quanto o período gestacional, de tal maneira que a exposição fetal a um ambiente metabolicamente alterado pela obesidade materna permita alterações no neurodesenvolvimento. A análise dos trabalhos permitiu observar que a ocorrência de TEA possui relação com o IMC materno elevado antes do período gestacional. No entanto, tal condição ainda não é bem firmada como fator de risco na literatura, sendo necessários maiores estudos para comprovações.

REFERÊNCIAS

1. Transtorno do espectro autista [Internet]. [place unknown]; 2017. Folha informativa - Transtorno do espectro autista: Folha informativa atualizada em abril de 2017; [cited 2019 Nov 5]; Available from: <https://www.paho.org/bra/index.php?Itemid=1098>
2. Sociedade Brasileira de Pediatria: SBP em ação [Internet]. [place unknown]; 2019 Apr 02. Neuropediatra tira dúvidas sobre Autismo e destaca importância do diagnóstico precoce; [cited 2019 Nov 5]; Available from: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/pediatra-tira-duvidas-sobre-autismo-e-destaca-importancia-do-diagnostico-precoce/>.

3. Kang SS, Kurti A, Fair DA, Fryer JD. Dietary intervention rescues maternal obesity induced behavior deficits and neuroinflammation in offspring. *J Neuroinflammation*. 2014; 11: 156
4. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *J Autism Dev Disord*. 2011 ;41(7):891-902
5. Andersen CH, Thomsen PH, Nohr EA, Lemcke Maternal body mass index before pregnancy as a risk factor for ADHD and autism in children S. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018;27(2):139-148
6. Windham GC, Anderson M, Lyall K, Daniels JL, Kral TVE, Croen LA et. al. Maternal Pre-pregnancy Body Mass Index and Gestational Weight Gain in Relation to Autism Spectrum Disorder and other Developmental Disorders in Offspring. *Autism Res*. 2019;12(2):316-327
7. Casas M, Fornis J, Martínez D, Guxens M, Fernandez-Somoano A, Ibarluzea J et. al. Maternal pre-pregnancy obesity and neuropsychological development in pre-school children: a prospective cohort study. *Pediatr Res*. 2017;82(4):596-606.
8. Getz KD, Anderka MT, Werler MM, Jick SS. Maternal Pre-pregnancy Body Mass Index and Autism Spectrum Disorder among Offspring: A Population-Based Case-Control Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016;30(5):479-87
9. Varcin KJ, Newnham JP, Whitehouse AJO. Maternal pre-pregnancy weight and autistic-like traits among offspring in the general population. *Autism Res*. 2019;12(1):80-88.
10. Shen Y, Dong H, Lu X, Lian N, Xun G, Shi L et. al. Associations among maternal prepregnancy body mass index, gestational weight gain and risk of autism in the Han Chinese population. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):11.
11. Gardner RM, Lee BK, Magnusson C, Rai D, Frisell T, Karlsson H, et. al. Maternal body mass index during early pregnancy, gestational weight gain, and risk of autism spectrum disorders: Results from a Swedish total population and discordant sibling study. *Int J Epidemiol*. 2015;44(3):870-83.
12. Connolly N , Anixt J , Manning P , Ping-I Lin D , Marsolo KA , Bowers K . Maternal Metabolic Risk Factors for Autism Spectrum Disorder—An Analysis of Electronic Medical Records and Linked Birth Data. *Autism Res*. 2016; 9 (8): 829-37.
13. Reynolds LC , Inder TE , Neil JJ , Pineda RG , Rogers CE . Maternal obesity and increased risk for autism and developmental delay among very preterm infants J. *Perinatol*. 2014; 34 (9): 688-92.
14. Sanches CE, Barry C, Sabhlok A, Russell K, Majors A, Kollins SH, Fuemmeler BF. “Maternal pre-pregnancy obesity and child neurodevelopment outcomes: a meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*,2018;19(4):464-84
15. Lei XY, Li YJ, Ou JJ, Li YM.. Association between parental body mass index and autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019;28(7):933-947
16. van der Burg JW, Sen S, Chomitz VR, Seidell JC, Leviton A, Dammann O. The role of systemic inflammation linking maternal BMI to neurodevelopment in children. *Pediatr Res*. 2016;79(1-1):3-12
17. Bilder DA, Bakian AV, Viskochil J, Clark EA, Botts EL, Smith KR et. al. Maternal prenatal weight gain and autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2013;132(5):1276-83

18. Wang Y, Tang S, Xu S, Weng S, Liu Z. Maternal Body Mass Index and Risk of Autism Spectrum Disorders in Offspring: A Meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;30;6:34248
19. Edlow AG. Maternal obesity and neurodevelopmental and psychiatric disorders in offspring. *Prenat Diagn.* 2017;37(1):95-110.