

# Correlação entre a exposição a medicamentos e suplementos vitamínicos durante a gravidez e o risco de desenvolvimento de autismo na prole

Arthur Damaceno Camargo Costa<sup>1</sup>; Larissa Neves de Castro<sup>1</sup>; Lucas Fernando Costa Camelo<sup>1</sup>; Luciano Andrade Machado<sup>1</sup>; Maria Eduarda Campos Romano Palhares Morais<sup>1</sup>; Andréia Moreira da Silva Santos<sup>2</sup>

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA.

2. Docente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA.

**RESUMO:** Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição que afeta o desenvolvimento neurológico do indivíduo. Apesar de não haver a causa exata do autismo, tenta-se entender se seu aparecimento pode estar relacionado a fatores externos. Assim, a presente revisão integrativa tem como objetivo entender se o uso de medicamentos e suplementos vitamínicos durante a gravidez influencia o desenvolvimento de Transtorno de Espectro Autista (TEA) pela prole. Para isso, foram pesquisados artigos no Pubmed e na Biblioteca Virtual de Saúde considerando como critério de inclusão artigos disponíveis de forma gratuita e completa, artigos de ensaios clínicos, em idiomas português ou inglês e publicados nos últimos 10 anos. A partir da análise dos 18 artigos selecionados, conclui-se que os fármacos apresentados, por terem diferentes mecanismos de ação, posologia e composição, trouxeram relações controversas em relação ao risco de desenvolvimento de autismo. Dentre os que causam aumento, destacam-se: acetaminofeno, opióides, agonista do receptor beta 2 - adrenérgico, ritodrina e valproato. Dentre os que apresentaram resultados contraditórios: antibióticos. Dentre os que os artigos cujos resultados não permitiram chegar a conclusões definitivas: medicamentos relacionados ao sistema de neurotransmissores e antipsicóticos. E aqueles que não causam aumento ou diminuem o risco, tem-se, respectivamente, antidepressivos e suplementação multivitamínica/ácido fólico.

**Palavras-chave:** Medicamentos. TEA. Gravidez. Prole.

## INTRODUÇÃO

Segunda a definição do Instituto Olga Kos (2023), Transtorno do Espectro Autista (TEA) é “uma condição que afeta o desenvolvimento neurológico”, caracterizada pela “dificuldade de comunicação e interação social, atraso no desenvolvimento motor, hipersensibilidade sensorial e comportamentos metódicos ou repetitivos.”

Ainda não se sabe a causa do autismo do ponto de vista molecular: qual alteração celular que leva a esse desenvolvimento. Entretanto, existem diversos estudos que tentam chegar à conclusão de que fatores externos podem influenciar essa manifestação.

O fator escolhido para esta revisão foi a exposição a medicamentos e/ou suplementos vitamínicos pela mãe durante a gravidez, dentre eles: ácido fólico, agonistas do receptor beta-2-adrenérgico, antibióticos, antidepressivos, antiepiléticos, antipsicóticos, paracetamol, inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), opióides, paracetamol e ritodrina.

É evidente que a manutenção da saúde da mãe é de extrema importância para o bom desenvolvimento do feto. Assim, muitos medicamentos podem ser utilizados pela mulher durante o período gestacional para tratamento das diversas condições que ela possa vir a ter.

A presente revisão integrativa tem como objetivo entender se o uso de medicamentos durante a gravidez influencia o desenvolvimento de Transtorno de Espectro Autista pela prole.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa, feita no primeiro semestre de 2023, a qual segue a classificação do nível de evidência e as seis etapas recomendadas: escolha do tema e da pergunta norteadora; uso de critérios de inclusão e exclusão durante busca na literatura científica; categorização dos resultados encontrados; avaliação dos artigos selecionados; análise e interpretação dos dados; e síntese das informações e produção de conhecimento por meio de revisão de literatura.

Na primeira etapa, foi definido a questão norteadora: “O uso de medicamentos durante a gravidez influencia o desenvolvimento de Transtorno de Espectro Autista pela prole?”. Houve a utilização da metodologia PICO, em que P (população/problema) se refere ao uso de medicamentos, I (interesse) ao desenvolvimento do Transtorno de Espectro Autista e Co (contexto) à gravidez.

Na segunda etapa, houve a pesquisa dos artigos e os descritores utilizados foram os seguintes: “medication AND autism AND pregnancy”. Os filtros foram texto completo gratuito, idiomas português, inglês e espanhol e publicações dos últimos 10 anos. As bases de dados contempladas foram PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS).

A partir dessa busca, 138 artigos foram encontrados no BVS e 178 no Pubmed, mas foram selecionados apenas os 150 primeiros para leitura dos títulos e do resumo. Houve a exclusão de artigos que não apresentavam o assunto de modo a responder à pergunta norteadora. Outro critério de exclusão utilizado foi artigos de revisão de literatura.

Por fim, restaram 12 artigos no Pubmed e 18 no BVS. Desses, 5 estavam em duplicata. E a partir de leitura mais aprofundada dos textos, foram excluídos 7, de modo que somente 18 restaram (9 do Pubmed e 9 do BVS), os quais serão citados ao longo desta revisão.



**Figura 1:** Fluxograma com síntese da metodologia.

## RESULTADOS

Foram analisados 18 artigos, sendo que 5 abordam a classe de medicamentos dos antidepressivos; 3 de antiepilépticos; 2 de antibióticos; e o restante traz sobre ácido fólico/ suplemento vitamínico, agonistas do receptor beta-2-adrenérgico, antipsicótico, ISRS, medicamentos relacionados ao sistema de neurotransmissores, opioides, paracetamol e ritodrina.

### Antidepressivos

Ao correlacionar os resultados dos artigos analisados, percebe-se que muitos deles analisaram variáveis semelhantes, enquanto outros trouxeram análises únicas.

Em relação à porcentagem de crianças com autismo expostas a antidepressivos, tem-se 4,1% no estudo de Rai *et al.* (2017); 0,9% no de Viktorin *et al.* (2017); e 1,9% no de Sorensen *et al.* (2013).

Viktorin *et al.* (2017) analisa que o risco relativo de TEA em filhos de mães com pelo menos duas dispensações de antidepressivos durante a gravidez em comparação com crianças não expostas foi estimado em estava aumentado, enquanto que Sorensen *et al.* (2013) afirma o contrário, que os resultados também permaneceram praticamente inalterados quando restringiram a análise a mulheres que preencheram mais de uma prescrição de medicação antidepressiva. Boukhris *et al.* (2016) também analisou o uso de mais de 1 classe de AD durante o segundo e/ou terceiro trimestre, mas não correlacionou se isto esteve ligado ao aumento do risco ou não.

Muitos deles avaliaram esse risco ao levar em contas mães que faziam o uso de antidepressivos apresentando ou não algum transtorno psiquiátrico. Nos estudos de Viktorin *et al.* (2017), foi observado que Análises com grupos de comparação sem medicação psicotrópica, mas com número crescente de diagnósticos psiquiátricos diagnosticados revelaram que o RR de TEA na prole estava intimamente

correlacionado com o número de diferentes transtornos psiquiátricos diagnosticados nas mães. Para Ackerman, Doença psiquiátrica materna auto-relatada e uso de antidepressivos durante a gravidez não foram totalmente correspondentes, bem como, dentre as mães que faziam uso de antidepressivos sem apresentar algum transtorno, não havia dados disponíveis que iluminassem especificamente essa discrepância e a correlação com o risco de TEA em nossa amostra de estudo. No estudo de Sorensen *et al.* (2013), para a maioria das crianças (80,1%) das mulheres que preencheram uma prescrição de antidepressivos durante a gravidez, a mãe não tinha diagnóstico de transtorno afetivo baseado em registro. Já os estudos de Boukhris *et al.* (2016) restringiram a amostra a filhos de mães com histórico de depressão. Uma diferença na pesquisa de Rai *et al.* (2017), foi que a exposição a antidepressivos durante a gravidez esteve associada a uma probabilidade maior de diagnóstico de autismo na prole do que a exposição a um distúrbio psiquiátrico materno sem antidepressivos; e, se for assumida uma associação causal não confundida, os resultados de Rai *et al.* (2017) traz que cerca de 2% dos casos de autismo seriam evitados se nenhuma mulher grávida com transtorno psiquiátrico tomasse antidepressivos.

Alguns dos estudos estudaram os antidepressivos específicos ou separaram entre ISRS (inibidores seletivos de recaptção de serotonina) ou não ISRS. Viktorin *et al.* (2017) analisou Sertralina, citalopram e escitalopram, fluoxetina, venlafaxina, paroxetina, clomipramina, dentre outros, mas afirma que o valor de p não foi estaticamente relevante ao tentar relacionar qual desses antidepressivos foi o que esteve relacionado ao maior risco de desenvolvimento de TEA. Viktorin *et al.* (2017) também fez Análises confinadas especificamente a antidepressivos ISRS, antidepressivos não ISRS e drogas psicotrópicas não antidepressivas revelaram resultados quantitativamente semelhantes às análises de qualquer antidepressivo. Já Rai *et al.* (2017) traz que as taxas de autismo parecem ser maiores em filhos de mães que usaram clomipramina e venlafaxina e menores em usuárias de paroxetina. Na pesquisa de Sorensen *et al.* (2013), as crianças expostas a qualquer tipo de antidepressivo durante a gravidez tiveram um risco 50% maior de TEA em comparação com aquelas não expostas, ou seja, o risco não varia em relação ao tipo. Esse autor também fez distinção agrupou em antidepressivos ISRS e não ISRS, bem como por sua afinidade com os receptores de serotonina.

A análise mais importante do estudo de Boukhris *et al.* (2016) foi de que o uso de ADs durante o segundo e/ou terceiro trimestre foi estatisticamente associado a um risco aumentado de TEA e seu uso no primeiro trimestre ou no ano anterior à gravidez não foi associado ao risco de TEA. ao contrário disso, Sorensen *et al.* (2013) trouxe que estender a janela de exposição para 60, 90 e 180 dias antes da concepção não alterou significativamente os resultados, ou seja, as estimativas de risco para crianças expostas no início da gravidez foram semelhantes àquelas expostas apenas mais tarde na gravidez

Como somente Ackerman *et al.* (2017) analisou a questão genética, identificou que somente 9 crianças de seu estudo tinham uma mutação LGD e exposição pré-natal a antidepressivos.

Somente foi observada análise de dose no estudo de Sorensen *et al.* (2013): aumentado em crianças expostas a uma dose baixa bem como uma alta dose média de antidepressivo.

A idade de desenvolvimento de TEA foi analisada nos artigos de Sorensen *et al.* (2013) (idade média de desenvolvimento de autismo foi de 6,7 anos) e Ackerman (idade média de 4,6 anos).

Rai *et al.* (2017) e Sorensen *et al.* (2013) também analisaram a influência do uso de antidepressivo pelo pai. Rai *et al.* (2017) traz que não houve evidência de aumento do risco de autismo em crianças cujos pais receberam antidepressivos prescritos durante a gravidez das mães. Sorensen *et al.* (2013) encontrou resultados parecidos: Filhos de pais que usaram antidepressivos enquanto a mãe estava grávida tiveram o mesmo risco de TEA que filhos de pais que não usaram antidepressivos. Outra comparação entre esses dois estudos foi ao analisar os irmãos das crianças das amostras. Ambos trazem que houve um risco semelhante de TEA em crianças expostas a medicamentos antidepressivos quando comparadas com seus irmãos não expostos.

Por fim, os artigos trazem que não há diferença entre meninas e meninos e o aumento de risco de desenvolvimento de autismo.

#### Antiepilépticos

A classe de medicações antiepilépticos (ou anticonvulsivos) está presente em três artigos escolhidos. A semelhança entre eles está no fato de analisarem os principais anticonvulsivos existentes. O artigo de Nadebaum *et al.*, 2015 analisa diferentes tipos de anticonvulsivos, sintéticos (valproato, carbamazepina, lamotrigina e ácido fólico) e naturais (maconha e tabaco). Assim, foram encontradas onze crianças (10,5%) com escore CARS (Escala de classificação de autismo infantil) elevado, todas expostas a esses medicamentos e sete dessas expostas ao valproato em politerapia. A análise da suplementação de ácido fólico no primeiro trimestre e o uso de maconha e tabaco também foram preditores significativos dos escores CARS. Já na pesquisa de Bjork *et al.*, 2022, especifica que a exposição no final da gravidez a carbamazepina e lamotrigina, em que não foi associada a risco aumentado de distúrbios do neurodesenvolvimento. Houve também a questão de que teve muito poucos casos expostos para estimar taxa de risco para outros ASMs (medicação anticonvulsivante). Riscos aumentados foram associados a todas as terapias duplas, exceto lamotrigina. Por fim, Wiggs *et al.* (2020), igualmente, analisa os antidepressivos específicos: ácido valpróico, lamotrigina e carbamazepina. O ácido valpróico foi relacionado ao aumento do risco de autismo; o lamotrigina e o carbamazepina se mostraram menos fortemente associados ao desenvolvimento de TEA. A monoterapia também está associada à atenuação do desenvolvimento de TEA.

#### Antibiótico

O estudo de Njotto *et al.* (2023), conduzido na Suécia, avaliou 1.095.645 crianças nascidas vivas em parto de filho único. O foco do estudo, entretanto, esteve em 44% desses nascimentos, nas mães primigestas (483.459 mães), das quais 125.106 (25.9%) foram expostas a pelo menos um antibiótico, no

máximo 3 meses antes da gravidez. Um total de 201.040 (41,6%) das crianças nascidas receberam antibióticos fora de leito hospitalar durante os 2 primeiros anos de vida. 1% das crianças foram diagnosticadas com autismo, sendo 78,4% meninos e 21,6% meninas. 1,2% também foram diagnosticados com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH). Quanto à exposição de antibióticos, a Penicilina Beta-lactâmicos foi o mais prescrito. A exposição dos recém-nascidos ao uso de antibióticos demonstrou estar relacionada a maiores índices de autismo e, mais intensamente, TDAH. A exposição materna, durante a gestação, à Sulfonamidas e Trimetropina mostrou maior associação com a incidência de autismo e TDAH. Não obstante, a exposição do recém-nascido a todas as classes de antibióticos, com exceção de Nitromidazol, mostrou-se associada a maiores riscos de TEA e TDAH. A exposição pré-concepção demonstrou um pequeno aumento na incidência de autismo. A maior razão de possibilidades (OR, em inglês, odds ratio) de autismo foi encontrada com o uso de antibióticos nos dois primeiros semestres de gestação (OR = 1,22). A exposição acumulada (uso de antibióticos nos 3 semestres de gestação) também demonstrou aumentar a probabilidade de autismo (OR = 1,45). No geral, este estudo evidenciou maiores chances de autismo e, com maior intensidade TDAH, para as crianças após o uso de antibióticos pelas mães a partir de 3 meses antes e durante a gravidez, especialmente nos dois primeiros semestres. Ademais, o estudo de HOLINGUE *et al.* (2021) também realizou que crianças expostas a antibióticos durante a gestação foram significativamente mais propensas a serem diagnosticadas com TEA, além de serem em sua maioria do sexo masculino, ter um ano de nascimento mais recente, ter uma mãe mais velha e nascer em uma idade gestacional mais precoce e parto cesáreo. Das 976 crianças avaliadas no estudo, 116 tinham TEA, e 70,1% das mães usaram antibióticos durante a gravidez ou no trabalho de parto, sendo a idade média das crianças que receberam o diagnóstico de TEA foi de 7.8 anos.

#### Ácido fólico e suplemento multivitamínico

Levine *et al.* (2018) aborda a utilização de ácido fólico e suplemento multivitamínico durante a gestação. Das crianças analisadas, 1,3% apresentavam TEA, 26,3% as mães foram expostas antes da gravidez e 48,3% foram expostas durante a gravidez. A maioria das dispensações ocorreram no 1º trimestre. O uso de suplementos vitamínicos antes da gravidez (2 anos) foi relacionado à redução significativa no risco de TEA, enquanto a exposição durante e antes da gravidez: redução de risco insignificante. Por fim, a exposição entre 4 semanas antes a 8 semanas de gravidez, houve redução significativa no risco de TEA.

#### Agonistas do Receptor Beta-2-Adrenérgico

A pesquisa feita sobre Drogas Agonistas do Receptor Beta-2-Adrenérgico (B2AR), destaca que o uso destas drogas, principalmente durante o período de pré-concepção e à longo prazo fora do período de gravidez, está associada com um aumento do risco do desenvolvimento do TEA. Sobre os dados demográficos da população estudada, foi notado que a prevalência de crianças diagnosticadas

com TEA está presente nas mães com faixa etária 26-35 anos, pais com 29-39 anos e famílias com condições socioeconômicas médias e altas (GIDAYA *et al.*, 2016).

#### Antipsicóticos

Hálfdanarson *et al.* (2021) mostra que, entre as crianças cujas mães tiveram diagnóstico de transtorno psicótico ou bipolar, 34,4% foram expostas a antipsicóticos ainda no útero, entre aqueles cujas mães apresentavam outros transtornos psiquiátricos, 1,4% foram expostos. Durante o estudo também foram contempladas 38.674 crianças com TEA (transtorno de espectro autista) das quais 1,5% foram expostas a antipsicóticos no útero e 0,9% não expostas.

#### ISRS

Gidaya *et al.* (2014) avaliou um grupo de 5215 crianças diagnosticadas com TEA e 52.150 indivíduos no grupo de controle que tiveram exposição a inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) em qualquer momento durante a gestação. Uma prevalência maior de crianças do sexo masculino, pais mais velhos e mãe com histórico de depressão foi evidenciada nas crianças com autismo, quando comparadas ao grupo de controle. Foi demonstrado que o uso de SSRI dobrou a probabilidade para incidência de TEA, independente da janela de exposição.

#### Medicamentos relacionados ao Sistema Neurotransmissor

No estudo de Janecka *et al.* (2018) foram analisados 55 medicamentos com atuação no Sistema Neurotransmissor, e a possível relação com a incidência de TEA nas crianças. A amostra consistia em um grupo de 96249 crianças, com média de idade de 11,6 anos, das quais 48,8% são meninas e 51,2% meninos. Desse total, 1405 tinham o diagnóstico de TEA. Dos 55 medicamentos analisados no estudo, 16 foram excluídos por falta de correlação com os casos de TEA observados. Observou-se fator de risco para TEA aumentado para o uso de antagonistas do receptor nicotínico de acetilcolina alfa, com HR (Hazardous Ratio, ou taxa de risco, em português) de 12,94 e Intervalo de Confiança (IC) de 95%. O aumento da taxa de risco para o uso de inibidores de GABA transaminase não obteve resultados estatisticamente significantes. Entre medicamentos cujo uso diminuiu significativamente o fator de risco para TEA estão: agonista de receptor canabinóide/inibidores de amina hidrolase de ácidos graxos (apenas paracetamol) com HR 0.72 ( $p = 0.02$ ), agonistas do receptor 2 muscarínico (HR 0.49),  $p = 0.04$ ), agonistas de receptores opioides  $\kappa$  e  $\epsilon$  (HR 0.43,  $p = 0.045$ ) e agonistas de receptores adrenérgicos  $\alpha 2C$  (taxa de risco de 0.43,  $p = 0.04$ ).

#### Opióides

O estudo de Rubenstein *et al.* (2019) relata a relação de medicamentos opióides com a chance de ter uma criança com transtorno de espectro autista revela que as prescrições maternas de opióides durante o pré-natal foram significativamente associadas com chances aumentadas de ter uma criança com TEA ou com atraso de desenvolvimento psicomotor e características de autismo. A porcentagem de

mães com a prescrição de opioides com crianças diagnosticadas com TEA foi 3 vezes maior que as mães no grupo de controle (1.2% vs. 0.4%).

#### Paracetamol

Os estudos feitos sobre o Acetaminofeno (Paracetamol), revela que a exposição da droga no período de pré-natal está relacionada com aumento do risco de desenvolvimento de TEA em crianças e está positivamente relacionada com Síndrome de Asperger e Transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação (PDD-NOS) com sintomas de hiperatividade (LIEW, *et al.*, 2016).

#### Ritodrina

No estudo de Chae *et al.* (2021), dentre as mães expostas ao medicamento ritodrina, medicamento tocolítico usado para interromper o trabalho de parto prematuro, a incidência cumulativa de autismo até 8 anos foi de 1,37% na exposição à ritodrina e 0,70% no grupo não exposto à ritodrina. No grupo de mães exposto à ritodrina, a porcentagem de gênero masculino e pré-eclâmpsia também foram maiores. Visto que o nascimento prematuro é um fator de risco significativo para o autismo, o estudo demonstra que o grupo de prematuros com exposição à ritodrina teve a incidência de 3,70% e o grupo prematuro não exposto à ritodrina teve uma incidência menor, de 2,43%.

**Tabela 1:** Síntese dos principais resultados encontrados após análise dos artigos incluídos na revisão integrativa.

AUTOR/ ANO	MEDICAMENTO	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA	DESFECHO
Levine <i>et al.</i> (2018)	Ácido fólico e suplemento multivitaminico.	Estudo epidemiológico	N = 45300	O uso de suplemento antes da gravidez (2 anos) foi relacionado à redução significativa no risco de TEA, enquanto a exposição durante e antes da gravidez: redução de risco insignificante.
Viktorin <i>et al.</i> (2017)	Antidepressivo	Estudo Prospectivo de base populacional	N = 180444	Houve risco aumentado de TEA em crianças, cujas mães apresentaram no mínimo duas dispensações em comparação com crianças que não foram expostas e mães com pelo menos 1 diagnóstico de depressão ou ansiedade ao longo da vida.
Wiggs <i>et al.</i> (2020)	Anticonvulsivante	Estudo longitudinal de base populacional	N = 14614	O ácido valpróico foi relacionado ao aumento do risco de autismo; o lamotrigina e o carbamazepina estiveram menos fortemente associados. A monoterapia está associada à atenuação do desenvolvimento de TEA.
Liew <i>et al.</i> (2016)	Acetaminofeno (Paracetamol)	Estudo longitudinal de base populacional	N = 64.322	O Acetaminofeno acarreta em aumento do risco de desenvolvimento de TEA e está relacionado com a incidência de sintomas de hiperatividade.
Boukhris <i>et al.</i> (2016)	Antidepressivo	Estudo longitudinal de base populacional	N = 145.456	Mães já usuárias de antidepressivos, e de idade cronológica maior, estão mais propensas a gerar um filho com TEA do que as mães recém usuárias e não usuárias da droga.
Gidaya <i>et al.</i> (2016) N= 628.408	Droga Agonista Receptor “Beta”-2-Adrenérgico	Estudo de controle de caso	N = 628.408	O aumento do risco de desenvolvimento de TEA está relacionado com o uso da droga nos períodos fora da gravidez e na concepção.

Njotto <i>et al.</i> (2023)	Antibióticos	Estudo de coorte baseado na população	N = 483.459	Correlação estatisticamente significativa entre a exposição materna e na primeira infância a antibióticos e um aumento do risco de TEA e TDAH em crianças
Gidaya <i>et al.</i> (2014)	Inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs)	Estudo de coorte retrospectivo	N = 628.408	Associação estatisticamente significativa entre a exposição pré-natal a inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e um aumento do risco de TEA em crianças.
Ackerman <i>et al.</i> (2020)	Antidepressivo	Estudo de coorte	N = 2.748	Exposição pré-natal a antidepressivos está associada a um aumento na gravidade do TEA, especialmente em crianças com mutações prováveis que afetam genes.
Janecka <i>et al.</i> (2019)	Medicamentos relacionados ao sistema neurotransmissor	Estudo de controle de caso	N = 96.249	Associação entre a exposição pré-natal a medicamentos que afetam neurotransmissores e um maior risco de TEA.
Wood <i>et al.</i> (2015)	Antiepiléptico	Estudo prospectivo e longitudinal da população	N = 175	A exposição a medicamentos antiepilépticos durante a gravidez, especialmente o ácido valproíco, está associada a um maior risco de desenvolvimento de traços de autismo nas crianças.
Bjørk <i>et al.</i> (2022)	Anticonvulsivo	Estudo de coorte baseado na população	N = 24.825	Foi observado um aumento no risco de autismo em crianças expostas a carbamazepina, valproato, lamotrigina e fenobarbital. Além disso, a exposição a múltiplos medicamentos anticonvulsivantes foi associada a um risco ainda maior.
Hálfadánarson <i>et al.</i> (2022)	Antipsicótico	Estudo populacional de grande escala	N = 15.466	O estudo não encontrou evidências convincentes de um risco aumentado de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) ou Transtorno do Espectro Autista (TEA) em crianças expostas a antipsicóticos no útero.
Rai <i>et al.</i> (2017)	Antidepressivo	Estudo de coorte populacional	N = 254.610	Existe uma associação modesta entre o uso de antidepressivos durante a gravidez e o risco de autismo nos filhos. Mas, essa associação observada não indica uma relação de causa e efeito direta.
Chae <i>et al.</i> (2021)	Ritodrina	Estudo de coorte populacional	N = 770.016	Foi observado um aumento da relação do uso do medicamento Ritodrina durante a gestação e a chance de diagnóstico de TEA

Rubenstein et al. (2019)	Opióides	Estudo de controle de caso	N= 3.466	O estudo relata que as prescrições maternas de opioides durante o pré-natal aumentaram as chances de ter uma criança com TEA
Holingue et al. (2021)	Antibióticos	Estudo de coorte prospectivo	N= 483.459	O estudo evidenciou maiores chances de autismo e, com maior intensidade TDAH, para as crianças após o uso de antibióticos pelas mães a partir de 3 meses antes e durante a gestação
Sorensen et al. (2013)	Antidepressivos	Estudo de coorte populacional	N= 641.083	A exposição a antidepressivos durante a gravidez foi associada a uma maior probabilidade de um diagnóstico de TEA, principalmente no uso dos medicamentos clomipramina e venlafaxina

## DISCUSSÃO

O uso de antidepressivos maternos durante o pré-natal não aparenta elevar o risco de desenvolvimento de TEA na criança. Gidaya *et al.* (2014) afirma que não encontrou uma associação significativa entre a exposição fetal a ISRSs e o risco de TEA em crianças. Sorensen *et al.* (2013) também encontrou associação parecida, mas que contradiz pesquisas anteriores com as quais comparou seus resultados: esse artigo mostrou que a associação entre o uso de antidepressivo materno pré-natal e TEA posterior na criança é menor do que relatado em estudos epidemiológicos recentes. Sorensen *et al.* (2013) fez análise de irmãos tentando remover os efeitos de fatores de risco familiares compartilhados e não encontrou nenhuma diferença no risco de TEA entre irmãos que eram expostos e não expostos a antidepressivos durante gravidez da mãe, o que contribuiu para retificar a não correlação entre exposição a essa droga e o desenvolvimento de autismo.

Houveram, sim, autores que abordaram essa relação como verdadeira, porém o aumento do risco foi apenas ligeiro. Na pesquisa de Rai *et al.* (2017), as crianças expostas a antidepressivos durante a gravidez pareciam ter um risco maior de autismo, especialmente autismo sem deficiência intelectual. Porém, é importante observar que o risco absoluto foi pequeno, estimou-se que apenas cerca de 2% dos casos de autismo nessa população seriam teoricamente prevenidos se a associação fosse causal e nenhuma mulher com transtornos psiquiátricos usasse antidepressivos durante a gravidez. Entretanto, Rai *et al.* (2017) comparou também com estudos anteriores, os quais afirmaram que o número de crianças com autismo que também foram expostas a antidepressivos durante a gravidez foi pequeno. Viktorin *et al.* (2017) ainda aborda o fato de que, dentre os tipos específicos de antidepressivos estudados, apenas os ISRS *citalopram*, *escitalopram* e o tricíclico *clomipramina* apresentaram aumento desse risco. A pesquisa de Boukhris *et al.* (2016) ainda revelou relação entre o período gestacional em que há essa exposição e o desenvolvimento de autismo: quando o uso é feito no segundo e terceiro trimestres da gravidez há um alto risco de desenvolvimento de TEA. Apesar de Gidaya *et al.* (2014) ter apresentado não existir tal relação, afirma que a exposição a ISRSs durante a gravidez pode estar associada a um risco aumentado de algumas outras comorbidades psiquiátricas, como transtorno de ansiedade, o que destaca a importância de considerar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento com ISRSs durante a gravidez.

Outro ponto levantado pelos autores foi em relação a ação dessa droga e a serotonina no organismo do feto. Sorensen *et al.* (2013) trouxe estudos feitos em roedores: antidepressivo apresentou impacto profundo nos circuitos da serotonina e no comportamento social. E Boukhris *et al.* (2016) traz que a droga induz uma produção atípica de serotonina no organismo da criança autista, que naturalmente possui em maior quantidade, ocasionando prejuízo da produção natural hormonal e nos receptores do córtex frontal.

Além disso, Ackerman *et al.* (2020), além da exposição a essa classe de medicamentos, também sugere uma interação, não levantada pelos outros artigos, que entre fatores genéticos e ambientais, como estresse materno e nutrição pré-natal. Entretanto, apenas destaca a importância de estudos futuros para entender melhor a interação entre fatores genéticos e ambientais no desenvolvimento do TEA e para avaliar os efeitos de outras variáveis ambientais, não trazendo hipóteses de quais seriam esses fatores no risco de desenvolvimento de TEA.

Porém, apesar de alguns artigos terem levantado a ideia de correlação entre antidepressivos e desenvolvimento de TEA, Ackerman *et al.* (2020) e Gidaya *et al.* (2014) aconselham que riscos e benefícios do uso de ISRSs durante a gravidez devem ser cuidadosamente avaliados em cada caso individual e não deve ser interrompida sem aconselhamento médico adequado.

Sobre a classe de antibióticos, os estudos analisados apresentam resultados contraditórios. Enquanto Njotto *et al.* (2023) traz que os resultados mostraram que a exposição materna a antibióticos durante a gravidez não estava associada ao risco aumentado de autismo na criança, Holingue *et al.* (2021) conclui que antibióticos influenciarem o maior risco de TEA, pois sugere que o microbioma intestinal materno pode desempenhar um papel crítico no cérebro em desenvolvimento.

Njotto *et al.* (2023) sugere que há, sim, risco aumentado de autismo quando a exposição a antibióticos ocorre durante a primeira infância. Essa associação foi mais forte com a exposição repetida a antibióticos. No entanto, eles enfatizam que a magnitude do risco é pequena e que a relação causal ainda precisa ser mais bem compreendida. Houveram limitações do estudo, incluindo a possibilidade de confusão por fatores não medidos e a falta de informações sobre o motivo pelo qual os antibióticos foram prescritos, de modo que há a necessidade de mais pesquisas para confirmação dos resultados. Essa limitação também é encontrada no artigo de Holingue *et al.* (2021), devido ao número limitado de casos e pela não separação dos diferentes tipos de antibióticos e do trimestre de gestação em que foi usado.

Sobre os demais artigos analisados, a maioria trouxe o aumento de risco de desenvolvimento de autismo a partir da exposição dos medicamentos trazidos por eles. Porém, são estudos que apresentaram diversas limitações em razão da complexidade de se eliminar fatores que pudessem interferir nos resultados e, assim, que necessitam de mais estudos para chegar a uma conclusão definitiva.

O artigo de Liew *et al.* (2016) mostrou que houve aumento do risco de desenvolvimento de TEA para as mães que utilizam acetaminofeno (paracetamol), bem como surgimento de sintomas de hiperatividade posteriormente, principalmente para aquelas que utilizaram durante todo o período ou durante 20 semanas da gravidez. Há explicação de como o acetaminofeno atua primariamente no organismo da mãe, provocando alterações de longa duração do cérebro, para depois relacionar com o desenvolvimento de TEA das crianças. O assunto carece de mais estudos devido a restrições de ética com ensaios clínicos randomizados.

Rubenstein *et al.* (2019) destaca que a exposição a opioides perto da concepção pode acabar alterando o desempenho fetal, principalmente a estrutura e função cerebral, especificamente a plasticidade sináptica e conectividade neural, podendo promover o desenvolvimento de alguns traços de autismo. No entanto, tiveram fatores que possivelmente influenciaram os resultados do artigo, entre eles a confusão residual e o viés de seleção das substâncias, além do número de mães tabagistas, que também é um fator que influencia a criança a desenvolver TEA.

As pesquisas de Gidaya *et al.* (2016) revelam que a exposição a agonistas do receptor “beta 2” - adrenérgico, em qualquer período da gravidez, aumenta os riscos de desenvolvimento de TEA do que as mães não foram expostas, sendo o quadro de asma um fator não limitante para o desenvolvimento da síndrome. Bem como o uso da droga nos períodos de pré-concepção acarreta risco de desenvolvimento de TEA igualmente aos do período pré-natal. Mas, como não foi fornecido a informação de que havia ou não prescrição médica da droga das mães expostas, o estudo sofreu com uma subestimação de exposição, já que a superestimação poderia acarretar em dados imprecisos e incorretos. Os resultados também não conseguiram relatar uma janela de vulnerabilidade de exposição.

O estudo de Chae *et al.* (2021) chegou à conclusão que o uso de ritodrina durante a gravidez é geralmente associado a maior risco de autismo, mesmo após o ajuste de fatores de confusão, como idade materna, peso neonatal ao nascer, parto prematuro, trabalho de parto prematuro e uso de esteroides. A razão para tal aumento no TEA não é totalmente clara. Efeitos ambientais, como uso de medicamentos durante o desenvolvimento fetal, bem como fatores genéticos são todos sugeridos como uma possível etiologia do TEA. Essa correlação, como já citada, também foi levantada por Ackerman *et al.* (2020), que destaca possível interação entre fatores genéticos e ambientais no desenvolvimento do TEA. Houveram ainda estudos que não conseguiram chegar a uma conclusão exata sobre a associação de seus medicamentos analisados ao aumento de risco de autismo na prole.

Na pesquisa de Hálfðánarson *et al.* (2022), não foram encontradas evidências convincentes de um risco aumentado de Transtorno do Espectro Autista (TEA) em crianças expostas a antipsicóticos no útero. No entanto, quando foram considerados transtornos psicóticos, bipolares e outros transtornos psiquiátricos maternos em análises estratificadas, não houve indicação de aumento do risco com a exposição durante a gravidez. Todavia, o estudo apresenta algumas limitações, como a falta de informações sobre a indicação subjacente para a prescrição de antipsicóticos, a impossibilidade de avaliar associações dose-resposta devido à falta de dados precisos sobre as doses prescritas e a incerteza sobre a adesão ao tratamento.

O estudo de Janecka *et al.* (2019) ratifica a complexidade dos resultados da relação entre a exposição pré-natal a medicamentos que atuam nos sistemas de neurotransmissores e o risco de desenvolvimento de TEA. Os autores apontam que a natureza dessa relação é difícil de ser estabelecida devido a vários fatores, incluindo a heterogeneidade dos medicamentos e dos perfis de exposição, as limitações

metodológicas dos estudos e a complexidade da própria condição do TEA. Ressalta-se também a importância de considerar cuidadosamente os riscos e benefícios da prescrição de medicamentos que afetam os sistemas de neurotransmissores durante a gravidez, especialmente em mulheres com condições de saúde mental que requerem tratamento farmacológico. E, embora os resultados não permitam estabelecer uma relação causal entre a exposição pré-natal a medicamentos afetando os sistemas de neurotransmissores e o risco de TEA, vale destacar a importância de continuar investigando essa possível associação com o objetivo de implementar práticas clínicas e políticas de saúde pública mais eficazes.

Além do uso de drogas para tratamento de condições maternas, há autores que trazem a correlação entre suplementação de multivitamínico e ácido fólico e o risco de desenvolvimento de TEA. Levine *et al.* (2018) interpreta os resultados de modo que houve, sim, diminuição do risco de TEA em crianças nascidas de mães que usaram AF e/ou suplementos multivitamínicos antes e/ou durante a gravidez, ao serem comparadas às grávidas que não fizeram uso. Entretanto, entre as mulheres que possuíam uma condição psiquiátrica, tal resultado não se mostrou presente. A redução do risco de autismo se mostrou mais evidente entre a suplementação feita entre 4 semanas antes e 8 semanas depois da gravidez (período essencial para desenvolvimento do SNC). Devido às limitações do estudo, não é possível chegar à conclusão efetiva de causalidade a partir desse estudo.

Porém, apesar da evidente importância do folato para o neurodesenvolvimento do feto, Honorato (2017) traz que doses excessivas de vitamina B9 (ácido fólico) podem ser um fator de aumento de risco de desenvolvimento de autismo durante a gestação. Por isso, é importante que sejam utilizadas as doses previstas pelo médico.

## CONCLUSÃO

Os fármacos apresentados, por terem diferentes mecanismos de ação, posologia e composição, trouxeram relações controversas em relação ao risco de desenvolvimento de autismo. Dentre os que causam aumento, destacam-se: acetaminofeno, opióides, agonista do receptor “beta 2” - adrenérgico, ritodrina e valproato. Dentre os que apresentaram resultados contraditórios: antibióticos. Dentre os que os artigos cujos resultados não permitiram chegar a conclusões definitivas: medicamentos relacionados ao sistema de neurotransmissores e antipsicóticos. E aqueles que não causam aumento ou diminuem o risco, tem-se, respectivamente, antidepressivos e suplementação multivitamínica/ácido fólico. Ainda que o desenvolvimento de TEA não seja totalmente concreto, os altos valores de risco são alarmantes e há algumas drogas que conseguem culminar em efeitos adversos, como a hiperatividade, ao longo da vida da criança.

É evidente que todos os artigos apresentaram suas dificuldades para concluir suas pesquisas devido a carência de mais estudos sobre a área e dificuldades e intercorrências com dados sobre a população amostral, efeitos de confusão, falta de informação sobre a idade gestacional; mas que de uma

maneira geral, todos acabam por contribuir com os avanços de um campo de pesquisa complexo e importante para os estudos de epigenética.

Assim, é preciso que haja mais estudos sobre essa área, em vista da importância de se chegar a uma conclusão cientificamente comprovada de tal relação e, assim, permitir diminuir os casos de autismo passíveis de serem evitados devido à influência medicamentosa no feto. Ou, como no caso do ácido fólico e suplementos vitamínicos, difundir a indicação de gestantes a esses medicamentos para contribuir com o desenvolvimento saudável da criança.

## REFERÊNCIAS

ACKERMAN, S. *et al.* Interactive Effects of Prenatal Antidepressant Exposure and Likely Gene Disrupting Mutations on the Severity of Autism Spectrum Disorder. **J Autism Dev Disord**, v. 47, n. 11, p. 3489-3496, 2020.

BJØRK, M. H.; *et al.* Association of Prenatal Exposure to Antiepileptic Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. **JAMA Neurol**, v. 79, n. 7, p. 672-681, 2022.

BOUKHRIS, T. *et al.* Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. **JAMA Pediatr**. Vol. 170, n. 2, 2016.

CHAE, J. *et al.* In utero exposure to ritodrine during pregnancy and risk of autism in their offspring until 8 years of age. **Scientificreports**, v. 11, p. 1146, 2021.

GIDAYA, N. B. *et al.* In Utero Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk for Autism Spectrum Disorder. **Pediatrics**, v. 44, p. 2558-2567, 2014.

GIDAYA, N. B. *et al.* In utero Exposure to  $\beta$ -2-Adrenergic Receptor Agonist Drugs and Risk for Autism Spectrum Disorders. **Pediatrics**. Vol. 137, n. 2, 2016.

HÁLFDÁNARSON, O.; *et al.* Antipsychotic use in pregnancy and risk of attention/ deficit-hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: a Nordic cohort study. **Evid Based Ment Health**, v. 25, p. 54-62, 2022.

HOLINGUE, C. *et al.* Interaction Between Maternal Immune Activation and Antibiotic Use During Pregnancy on Child Risk of Autism Spectrum Disorder. **Autism Res**, v. 13, n.12, p 2230-2241, 2021.

HONORATO, L. **Excesso de ácido fólico na gravidez pode aumentar o risco de autismo**. Estadão, 2017. Disponível em: < <https://www.estadao.com.br/emails/bem-estar/excesso-de-acido-folico-na-gravidez-pode-aumentar-risco-de-autismo/>>. Acesso em 17/05/2023.

Instituto Olga Kos. **Cartilha do Transtorno do Espectro Autista**. São Paulo, 2023.

JANECKA, M. *et al.* Association of Autism Spectrum Disorder With Prenatal Exposure to Medication Affecting Neurotransmitter Systems. **JAMA Psychiatry**, v. 75, n. 12, p. 1217-1224, 2019.

LEVINE, S. *et al.* Association of Maternal Use of Folic Acid and Multivitamin Supplements in the Periods Before and During Pregnancy With the Risk of Autism Spectrum Disorder in Offspring. **JAMA Psychiatry**, v. 75, n. 2, p. 176-184, 2018.

LIEW, Z. *et al.* Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. **Autism Res.** Vol. 9, n. 9, 2016.

NJOTTO, L. L. *et al.* Maternal and Early-Life Exposure to Antibiotics and the Risk of Autism and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Childhood: a Swedish Population-Based Cohort Study. **Drug Safety**, v. 46, n. 5, p. 467-478, 2023.

RAI, D.; *et al.* Antidepressants during pregnancy and autism in offspring: population based cohort study. **BMJ**, v. 358, 2017.

RUBENSTEIN, E. *et al.* Brief Report: Maternal Opioid Prescription from Preconception Through Pregnancy and the Odds of Autism Spectrum Disorder and Autism Features in Children. **J Autism Dev Disord**, v. 49, n. 1, p. 376-382, 2019.

SORENSEN, M. J. *et al.* Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. **Clinical Epidemiology**, v. 5, p. 449-459, 2013.

STADELMAIER, R. *et al.* Exposure to Sodium Valproate during Pregnancy: Facial Features and Signs of Autism. **Birth Defects Res**, v. 109, n. 14, p. 1134-1143, 2017.

VIKTORIN, A. *et al.* Autism risk following antidepressant medication during pregnancy. **Psychol Med**, v. 47, n. 16, p. 2787-2796, 2017.

WIGGS, K. *et al.* Antiepileptic medication use during pregnancy and risk of ASD and ADHD in children. **Neurology**, v. 95, n. 24, p. 3232-3240, 2020.

WOOD, A.G.; *et al.* Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. **Epilepsia**, v. 56, n. 7, p. 1047-1055, 2015.