

Pré-eclâmpsia associada ao autismo em recém-nascidos: revisão sistemática

Preeclampsia associated with autism in newborns: Systematic review

DOI: 10.34119/bjhrv5n3-149

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

Giovanne Leite Mendes

Ensino Médio, acadêmico de Medicina

Instituição: Universidade de Gurupi

Endereço: Avenida Guanabara, 1150, entre 5 e 6, Centro, Gurupi – TO

E-mail: giovanne.mendes50@gmail.com

Gabriel Madeira Portela

Ensino Médio, acadêmico de Medicina

Instituição: Universidade de Gurupi

Endereço: Avenida Presidente Costa e Silva, 56, Oeiras Nova, Oeiras – PI

E-mail: gabrielmadeiraportela@gmail.com

Gabriel Bessa Tibery Tonelli

Ensino Médio, acadêmico de Medicina

Instituição: Universidade de Gurupi

Endereço: Avenida Guanabara, 1150, entre 5 e 6, centro, Gurupi – TO

E-mail: gabrielbessa0412@gmail.com

Rafael Gomes de Lima

Ensino Médio, acadêmico de Medicina

Instituição: Universidade de Gurupi

Endereço: Rua C2, 27, Setor Canaã. Gurupi – TO

E-mail: rafa.gomes.lima@hotmail.com

Pedro Henrique de Castro Karan Silva

Ensino Médio, acadêmico de Medicina

Instituição: Universidade de Gurupi

Endereço: Avenida Rio Grande do Sul, 1033, Centro, Gurupi – TO

E-mail: pedrohcksilva@unirg.edu.br

Tássia Aimê Teixeira Nascimento

Ensino Médio, acadêmico de Medicina

Instituição: Universidade de Gurupi

Endereço: Avenida Rio Grande do Sul, 2237, Centro, Gurupi - TO

E-mail: tassia_aime@hotmail.com

Thiago Miranda Peron

Ensino Médio, acadêmico de Medicina

Instituição: Universidade de Gurupi

Endereço: Rua Antônio Lisboa da Crus, 928, Centro, Gurupi – TO

E-mail: thiago.peron1234@gmail.com

Fabiana Cândida de Queiroz Santos Anjos

Mestre em ciências da saúde, doutoranda em Tocoginecologia

Instituição: Universidade de Gurupi

Endereço: Rua 1, 34, Jardim Flamboyant, Gurupi – TO

E-mail: fabianacandido@unirg.edu.br

RESUMO

Os transtornos do Espectro do Autismo (TEA) são uma variedade de distúrbios neuropsiquiátricos nos quais estudos atuais apontam que fatores perinatais e pré-eclâmpsia contribuem para o neurodesenvolvimento deficiente do feto. Este artigo consiste numa revisão sistemática de literatura acerca da associação entre pré-eclâmpsia e o espectro autista em recém-nascidos. O levantamento sistemático envolveu as bases de dados Embase, Scopus e PubMed utilizando-se os termos “autismo”, “transtorno do espectro autista”, “pré-eclâmpsia” e “distúrbios hipertensivos da gravidez”. A eliminação de referências repetidas e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão resultaram em 17 artigos eleitos para análise mais detalhada. Crianças portadoras de TEA têm maiores chances de terem sido expostas em útero à pré-eclâmpsia, além de geralmente desencadear partos prematuros. A partir da evidência de uma ampla associação entre pré-eclâmpsia e o TEA, buscou-se compreender melhor quais fatores ambientais podem interferir nessa relação. Com isso, analisou-se o papel inflamatório das citocinas e quimiocinas na pré-eclâmpsia e seus efeitos, como a má perfusão e alterações no desenvolvimento neural. Conclui-se, então, que há associação efetiva entre pré-eclâmpsia e autismo, de modo que, juntos, proporcionam o atraso do desenvolvimento neuronal. Todavia, novos estudos precisam destacar com mais clareza de que forma esse evento ocorre.

Palavras-chave: pré-eclâmpsia, autismo, recém-nascido, neurodesenvolvimento, gravidez.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorders (ASD) are a variety of neuropsychiatric disorders in which current studies indicate that perinatal factors and preeclampsia contribute to impaired fetal neurodevelopment. This article consists of a systematic review of the literature on the association between preeclampsia and the autism spectrum in newborns. The systematic survey involved the Embase, Scopus and PubMed databases using the terms “autism”, “autism spectrum disorder”, “pre-eclampsia” and “hypertensive disorders of pregnancy”. The elimination of repeated references and application of inclusion and exclusion criteria resulted in 17 articles chosen for further analysis. Children with ASD are more likely to have been exposed to preeclampsia in the womb, in addition to generally triggering premature births. Based on the evidence of a broad association between preeclampsia and ASD, we sought to better understand which environmental factors may interfere with this relationship. Thus, we analyzed the inflammatory role of cytokines and chemokines in preeclampsia and their effects, such as poor perfusion and changes in neural development. It is concluded, then, that there is an effective association between preeclampsia and autism, so that, together, they provide a delay in neuronal development. However, further studies need to highlight more clearly how this event occurs.

Keywords: preeclampsia, autism, newborn, neurodevelopment, pregnancy.

1 INTRODUÇÃO

Os Transtornos do Espectro do Autismo (TEA) constituem um agrupamento de síndromes neuropsiquiátricas caracterizadas por anormalidades nas interações sociais recíprocas, na linguagem, nos parâmetros de comunicação, e por repertório preconcebido e repetitivo de ações. Fundamentado na Classificação Internacional de Doenças, a base para o diagnóstico específico do autismo engloba todos esses sinais e sintomas, desde que o início ocorra antes dos três anos de idade (KANTOLA-POLO, 2013). O TEA pode ser considerado um problema de saúde pública, possuindo gastos anuais médicos, despesas e perdas de renda familiar próximo a faixa de 138 bilhões de dólares, expondo a necessidade de maior investimento no que tange à pesquisa e assistência dos acometidos pelo déficit neuropsiquiátrico, como forma de permitir um melhor prognóstico (GETAHUN, 2017). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o autismo afeta uma a cada 160 crianças nascidas no mundo. A etiologia desse transtorno ainda é incerta, porém, muitos estudos, principalmente os que envolvem familiares, apontam que os princípios genéticos possuem vultosa importância. Todavia, em análise pareada com irmãos, mostrou-se que as probabilidades variam com a presença de fatores pré-natais durante a gestação, a exemplo da pré-eclâmpsia (MAHER, 2019). Dessa forma, identificar os mecanismos e a ligação da pré-eclâmpsia no desenvolvimento do autismo, é de extrema importância, não só para supervisionar mães e crianças com maiores riscos, mas também conscientizar sobre a necessidade do tratamento e do diagnóstico precoce (SUN, 2020).

A pré-eclâmpsia é uma enfermidade caracterizada pela vascularização desequilibrada, placentação anormal e inflamação da placenta materna pelo início de um quadro de hipertensão e desordem orgânica que atinge cerca de 4% das gestações. Bebês nascidos de mães com pré-eclâmpsia manifestam níveis desequilibrados de fatores pró-angiogênicos e antiangiogênicos, aliados à alteração do fluxo cerebral (SUN, 2020). Concomitantemente, é preciso considerar várias outras situações as quais podem potencializar um mau neurodesenvolvimento da prole, a exemplo de crianças prematuras de mães com pré-eclâmpsia (MANN, 2010). Fatores metabólicos maternos e as consequências para a promoção de distúrbios hipertensivos na gravidez podem promover níveis de gravidade para os diversos tipos de autismo.

Os Transtornos do Espectro do Autismo, segundo OMS, dividem-se em 4 tipos: Síndrome de Asperger, Transtorno Invasivo do Desenvolvimento, Transtorno Autista e Transtorno Desintegrativo da Infância, devendo-se, ainda, subdividir-se em 3 níveis: leve, moderado e grave. Estudos envolvendo filhos de gestantes diabéticas e com altos índices lipídicos com presença de quadro hipertensivo não só tiveram déficit de QI padronizados e na

avaliação de desenvolvimentos motores, mas também alterações na memória de reconhecimento dos bebês, sugerindo alterações no hipocampo (KRAKOWIAK, 2012). Alterações anatômicas e vasculares de pueris de gestações pré-eclâmplicas podem estar associadas a variedade de distúrbios neuropsiquiátricos como a depressão e o aumento da incidência de acidentes vasculares cerebrais em crianças e jovens com autismo, justificando dessa forma, a gama de incidentes em indivíduos com essa síndrome. A análise dos vasos do lobo occipital e lobo parietal apresentaram redução de diâmetro (RÄTSEP, 2016). Outrossim, alterações de volume das amígdalas aumentadas à esquerda e direita e do lobo temporal são notórios, trazendo à tona questões anatômicas e funcionais similares à outras patologias, como a epilepsia. Os diferentes tipos de distúrbios hipertensivos da gravidez (HDP): hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia, em paralelo de fatores sociais: educação, álcool, depressão, idade e situação de pobreza, devem ser considerados no fator final para o desdobramento dos Transtornos do Espectro do Autismo. Essas variáveis impactam de diferentes mecanismos, podendo levar a deficiência elevada na comunicação e sociabilização em crianças de até 7 anos (CURRAN, 2018). A acepção da pré-eclâmpsia envolve um início de quadro de hipertensão (140/90 mm Hg), e pelo menos 1 dos respectivos sinais: proteinúria (300 mg/dia), trombocitopenia, insuficiência renal, edema de pulmão, déficit na função hepática e distúrbios cerebrais ou visuais ocorrendo após a 20ª semana de gestação (RÄTSEP, 2016). Diante do exposto, desenvolvemos esse trabalho de revisão sistemática da literatura com o intuito de avaliar o impacto da pré-eclâmpsia no desenvolvimento dos transtornos do espectro do autismo.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão sistemática de base descritiva, realizado no período de agosto a novembro de 2020, com o levantamento de dados pesquisados na literatura objetivando selecionar estudos relevantes para a discussão do tema abordado e estabelecer uma relação entre eles durante a análise. Este estudo foi realizado nas seguintes etapas: escolha da pergunta norteadora ao assunto, vasta pesquisa nas literaturas, exclusão e inclusão de acordo com os objetivos, análise crítica dos artigos incluídos e a discussão a fim de apresentar de forma mais clara a associação buscada originalmente. Para a seleção dos estudos de interesse, foram utilizadas as plataformas virtuais Embase, Scopus e PubMed, nas quais artigos em inglês e em português publicados nos últimos 20 anos foram pesquisados com o uso das palavras-chave “autismo”, “transtorno do espectro autista”, “pré-eclâmpsia” e “distúrbios hipertensivos da gravidez”, tendo como resultado 172 artigos referentes a Embase, 138 a Scopus e 100 a PubMed. Posteriormente, foram adotados métodos de exclusão em duas etapas. Na primeira,

foram excluídos os artigos repetidos em duas ou nas três bases de dados utilizadas, dando preferência de manutenção dos artigos nas plataformas com maior número de resultados, ou seja, adotando a seguinte ordem: Embase, Scopus e PubMed. Na segunda, foram adotados os critérios de exclusão nesta ordem de classificação: capítulos de livros; revisões de literatura; diretrizes; entrevistas/opiniões de experts; experimentos com modelos animais; estudos in vitro; relatos de casos; comentários/críticas sobre artigos anteriormente publicados; estudo divergente do foco da pesquisa (Tabela 1).

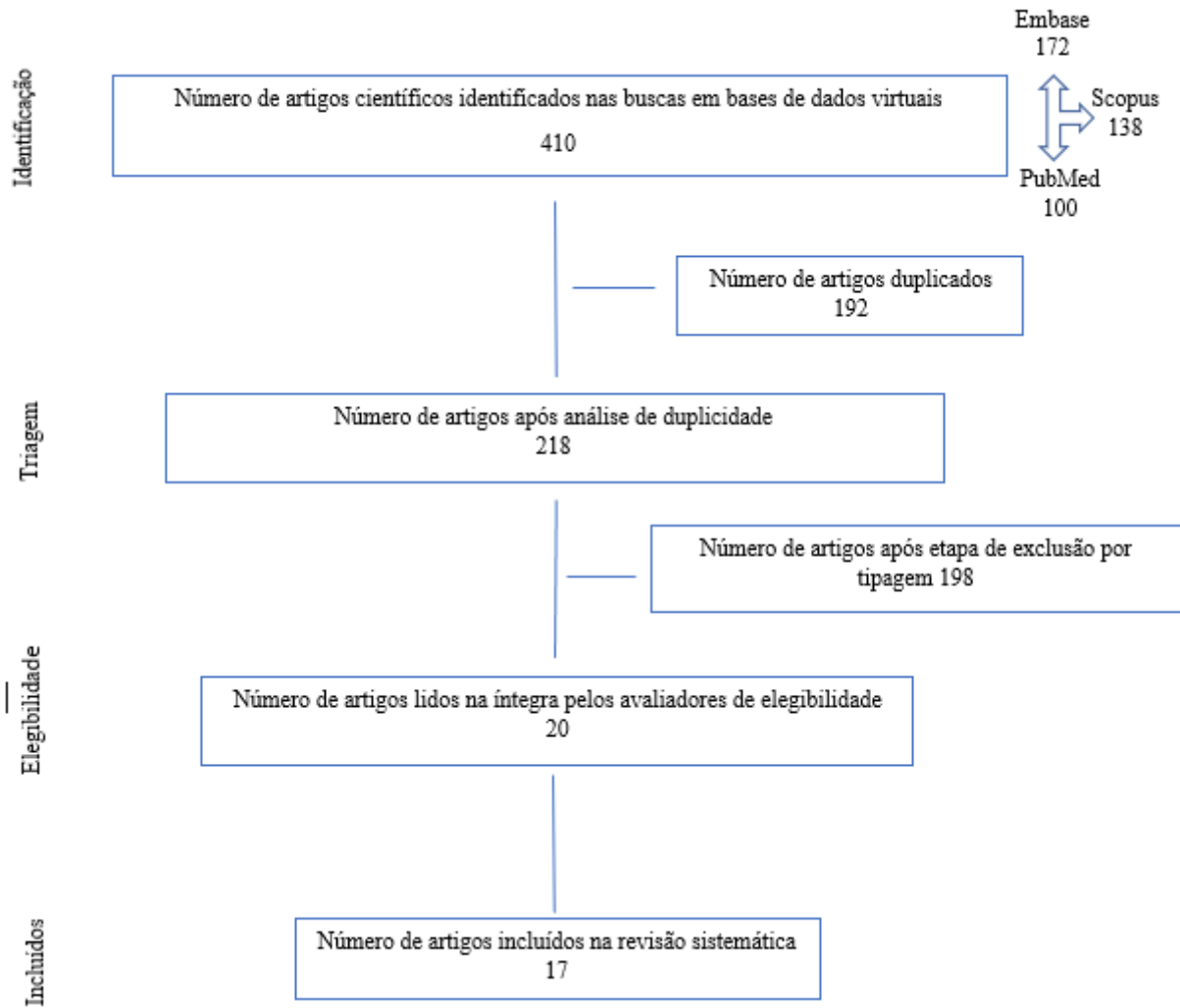
Tabela 1. Tipagem de referências excluídas.

Artigos repetidos excluídos		
Etapa 1	192	
Tipo de Referência	Nº de artigos eliminados	
Etapa 2	Capítulos de livros	0
	Revisões de literatura	88
	Diretrizes (guidelines)	3
	Entrevistas/opiniões de experts	3
	Experimento com modelos animais	1
	Estudos in vitro	1
	Relato de caso (case reports)	8
	Comentários/críticas sobre artigos anteriormente publicados	2
	Estudo divergentes do foco da revisão	92
	Total	198

Fonte: próprio autor.

Como resultado, restaram 20 artigos elegíveis, sendo 17 incluídos na revisão, após serem excluídos 192 na primeira etapa e 198 na segunda (tabela 2).

Tabela 2: Fluxograma da seleção dos artigos revisados. Fonte: próprio autor.



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os Transtornos do Espectro do Autismo (TEAs) são um grupo de distúrbios do neurodesenvolvimento caracterizados por deficiente interação e comunicação social, além de padrões estereotipados e repetitivos de comportamento e desenvolvimento intelectual irregular, frequentemente com retardo mental (American Psychiatric Association). Outrossim, também há evidências de desregulação imunológica central e periférica e desregulação da resposta ao estresse hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (CURRAN, 2018). Déficit cognitivos e de linguagem são prevalentes em crianças com TEA, sugerindo que exposições em comum tenham contribuído para a patologia. Até hoje, a etiologia da questão é desconhecida, entretanto, estudos sugerem que possuem início no útero (BUCHMAYER, 2009). De acordo com os últimos dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, aproximadamente 1 em cada 68 crianças de 8 anos de idade possuem diagnóstico de ASD, de acordo com Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) (Centers for Disease Control and Prevention). A fisiopatologia responsável pelo desenvolvimento da ASD

ainda é desconhecida, no entanto, acredita-se ter uma causa multifatorial, envolvendo a genética e interferências do meio ambiente (estimada entre 17% a 50%) durante determinado período do desenvolvimento cerebral (GETAHUN, 2017). A pré-eclâmpsia é definida como o início de hipertensão (pressão arterial = 140/90 mmHg) após 20 semanas de gestação, acompanhada por proteinúria e/ou outra disfunção de órgão materno e/ou disfunção uteroplacentária (MAHER, 2019). O quadro apresenta-se mais comumente em primeiras gravidezes e para mães em idade avançada, além de ser exclusiva da última metade da gravidez. As pacientes podem apresentar hipertensão progressiva, edema, proteinúria, manifestações de deterioração do cérebro materno, rins, fígado e insuficiência placentária (LANGRIDGE, 2013). Ainda que essa insuficiência possa surgir sem a hipertensão materna, uma falha de remodelação vascular da placenta é um mecanismo que unifica as duas condições. Também está associada à inflamação materna, má placentação e estresse oxidativo (CORDERO, 2019). Esse estresse oxidativo pode levar células à necrose ou a mudanças no epigenoma, afetando a metilação do DNA e a expressão genética. Ademais, alguns marcadores de inflamação podem cruzar a barreira hematoencefálica (SUN, 2020). Esse estresse oxidativo progressivo é causado pelas limitações na disponibilidade de nutrientes e oxigênio para o feto, o que estimula a liberação de proteínas por sincitiotrofoblasto na corrente sanguínea da mãe num esforço para melhorar a circulação. Essas proteínas são responsáveis por promover respostas vasculares e imunes por parte materna que culminam na inflamação sistêmica basal, resistência à insulina e alterações do endotélio vascular.

O estresse oxidativo bem como a hipóxia fetal têm sido apontadas na fisiologia da pré-eclâmpsia e como fatores de risco para o TEA (WALKER, 2015). Provavelmente, a baixa perfusão da placenta e outras complicações obstétricas podem comprometer o fluxo de sangue para o feto e desencadear uma privação de nutrientes vitais e oxigênio, assim como gerar metabólitos tóxicos que podem causar dano e disfunção ao desenvolvimento dos neurônios (GETAHUN, 2017). Foi demonstrado que a exposição dos neurônios fetais à linfa materna em pré-eclâmpsia altera o crescimento neuronal cortical e sua ramificação. O aumento de citocinas pró-inflamatórias poderia ser explicado pelo fato de a pré-eclâmpsia ser associada com uma ativação da imunidade crônica da mãe, levando a um estado de inflamação exacerbada, visto que em gravidezes não complicadas a resposta inflamatória é normal. Resultados mostraram que o aumento de citocinas e quimiocinas como fator estimulador de colônias granulócitos e macrófagos (GM-CSF), interferon gama (IFN- γ), interleucina 1- α (IL-1 α) e interleucina 6 (IL-6) no meio da gestação estão associados com TEA com deficiência intelectual, quando comparado a mães de crianças sem deficiência intelectual (MAHER, 2019).

Muitos mecanismos da pré-eclâmpsia podem afetar o cérebro em desenvolvimento. A perfusão uteroplacentária sub-ótima surge da diferenciação trofoblástica anormal durante a embriogênese e dos efeitos do comprometimento vascular progresso a uma taxa variável durante a gestação. Dobras anormais da bicamada do trofoblasto têm sido associadas ao TEA. Em um experimento (CURRAN, 2018) foi feita uma análise ELISA multiplex de citocinas a partir da amostra de linfa de cinco mulheres com pré-eclâmpsia severa de triagens de gravidezes a termo na fase final. Outras 5 gestantes sem pré-eclâmpsia foram usadas como grupo-controle. Dentre a Eotaxina-1, MCP-1, IFN- γ , IL-6 e IL-8, houve uma tendência de aumento da interleucina-6 em 4 dos 5 casos, em comparação ao grupo-controle. Tal experimento comprova como crianças que foram expostas à pré-eclâmpsia têm maior probabilidade de desenvolver TEA do que aquelas que foram frutos de uma gestação saudável (Figura 1). O outro experimento consistiu em embriões de ratos Sprague-Dawley no 18º dia embrionário, os quais foram preparados em culturas de neurônios corticais feitas também com amostras tratadas com 3% de linfa de mulheres com pré-eclâmpsia. Após 24h, foi percebido nelas o crescimento de uma neurite (Figura 2).

Figura 1: Expressão de citocinas e quimiocinas em mulheres com pré-eclâmpsia. Fonte: CURRAN, 2018, p.5.

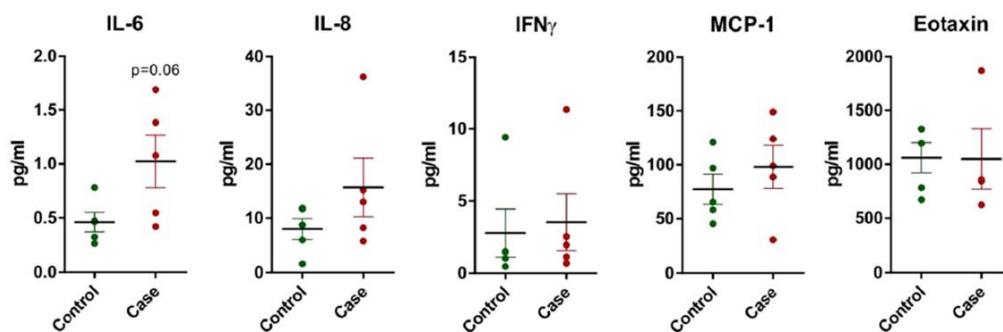
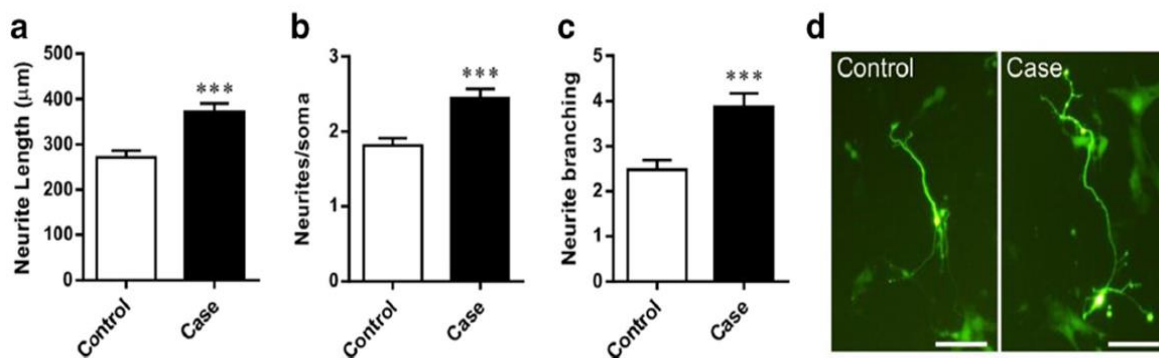


Figura 2: A- Crescimento total da neurite, B- número de neurites por somatória, C- ramificação da neurite, D- fotomicrografias representativas de neurônios corticais E18 GFP cultivados por 24h com linfa 3% de pacientes com pré-eclâmpsia ou grupo-controle). Fonte: CURRAN, 2018, p. 6.



Além disso, é relatado que crianças nascidas de mães que tiveram pré-eclâmpsia têm alterações no fluxo de sangue cerebral, na conectividade neuronal e estão expostas a níveis

anormais de fatores pró-angiogênicos e antiangiogênicos no útero. Como o tratamento da pré-eclâmpsia envolve o parto, essa é uma das maiores causas de bebês prematuros, o que também afeta o neurodesenvolvimento (NANI, 2019). Outras pesquisas ainda relatam uma angiogênese anormal desencadeada pela pré-eclâmpsia, confirmada por exames de neuroimagem de crianças que mostram diferenças no volume de regiões cerebrais, conectividade anormal e vascularização anormal - visível também na retina. Nesses casos, foram constatados elevados níveis de tirosina quinase-1 solúvel (sFlt-1) - um receptor atrativo para o fator de crescimento placentário pró-angiogênico e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) - nas mães com pré-eclâmpsia e no cordão umbilical de neonatos. Testes de indução da expressão de sFlt-1 também confirmam essa hipótese pela produção de um fenótipo de pré-eclâmpsia em roedores.

Ainda, há relatos sobre como as adversidades pré-natais podem afetar o desenvolvimento do feto, especialmente em relação a problemas neurológicos como o autismo (CURRAN, 2018). Foram apontadas manchas focais de citoarquitetura laminar anormal e desorganização cortical de neurônios, mas não da glia, no tecido cortical pré-frontal e temporal de crianças com TEA, o que sugere uma desregulação potencial do desenvolvimento cerebral em estágios de desenvolvimento pré-natal, especialmente no segundo trimestre de gestação, no qual ocorre a laminação cortical (CURRAN, 2018). Uma das principais causas desse risco pré-natal são as desordens hipertensivas na gravidez (HDP). Elas afetam de 10 a 15% das gestações e são mais comuns no segundo trimestre, incluindo a pré-eclâmpsia e a hipertensão gestacional. Porém, crianças com TEA são duas vezes mais prováveis de terem sido expostas à pré-eclâmpsia quando intraútero (NICOLÁS, 2016). A idade gestacional é usada frequentemente como uma representação da severidade da pré-eclâmpsia, podendo essa ser considerada grave se o parto ocorrer antes das 34 semanas de gestação. Mulheres com pré-eclâmpsia tendem, também, a efetuar parto prematuro, tanto espontaneamente quanto por intervenções, a fim de prevenir complicações frente à mãe ou à criança (SILVA, 2018). Logo, as chances de restrição do crescimento fetal são aumentadas, o que, muitas vezes, faz com que bebês nasçam pequenos para a idade gestacional (CHIEN, 2019).

Então, levando em conta que a própria pré-eclâmpsia leva a um parto prematuro, muitas pesquisas basearam seu estudo de coorte apenas em gravidez a termo, de forma a evitar vieses. É importante lembrar, ainda, que o peso do nascimento é inversamente associado ao risco de TEA, segundo um estudo realizado com mais de 80.000 crianças, entre 1996 e 2002 (POLO-KANTOLA, 2013). Bebês com peso pequeno para a idade gestacional (PIG) os quais foram expostos à pré-eclâmpsia tiveram um aumento de 95% no odds ratio de TEA quando comparado a bebês não sujeitos a pré-eclâmpsia ou sem ter PIG (SUN, 2020). Já o uso do Escore de Apgar

como medida de previsão do neurodesenvolvimento futuro é baixo. Isso porque vários outros fatores podem afetá-lo, tais como idade gestacional e medicações usadas pela mãe. Ela é muito usada, contudo, para fornecer informações importantes acerca do sucesso do esforço respiratório (GETAHUN, 2017). Em um estudo recente feito com base no Registro Médico de Nascimentos da Noruega, foram levadas em consideração gestações a termo (com no mínimo 37 semanas completas), com gravidez não-múltipla, nascidos vivos, de 1º de janeiro de 1991 até 31 de dezembro de 2009. Das 980.560 crianças aptas para análise, 28.068 foram expostas à pré-eclâmpsia e, a partir dessa larga amostragem, concluiu-se que a pré-eclâmpsia realmente tem efeitos amplos no neurodesenvolvimento do feto - como risco aumentado de paralisia cerebral, TEA e Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade - não mediado por nascimento prematuro (MAHER, 2020). Quanto à diabetes, analisada em conjunto em muitas das pesquisas, aponta-se que não há uma associação significativa entre ela e os transtornos do espectro autista (CORDERO, 2019).

4 CONCLUSÃO

A partir da análise dos estudos incluídos nessa revisão sistemática, conclui-se que as alterações estruturais encontradas no cérebro de populações descendentes de gestações com pré-eclâmpsia compartilham semelhanças com as alterações estruturais e cognitivas vistas nos Transtornos do Espectro Autista. A pré-eclâmpsia atua como um estado de inflamação exacerbado no corpo materno, o que repercute no desenvolvimento do pueril, essencialmente dos neurônios. A má perfusão da placenta, a má oxigenação dos tecidos do feto e as alterações causadas por citocinas, como a IL-6, estão estritamente associadas à limitação do crescimento e interferências negativas do desenvolvimento intelectual da criança quando ainda intraútero e posteriormente. Novos estudos apontarão com mais clareza de que forma ocorre a associação entre a pré-eclâmpsia e o TEA, principalmente quanto à etiologia e seus efeitos genéticos e ambientais.

REFERÊNCIAS

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

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*, V124, N5, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention, Morbidity and Mortality Weekly Report: Prevalence of Autism Spectrum Disorder among Children Aged 8 Years —Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites. United States, 2010; Surveillance Summaries: March 28, 2014;63(SS02):1–21.

CHIEN, Y, L.; CHOU, M.C.; CHOU, W.J.; WU, Y.Y.; TSAI, W.C.; CHIU, Y.N.; GAU, S.S-F. Prenatal and perinatal risk factors and the clinical implications on autism spectrum disorder. *Autism*, 1-9, 2018.

CORDERO, C.; WINDHAM, G.C.; SHIEVE, L.A.; FALLIN, M.D.; CROEN, L.A.; SIEGARIZ, A.M.; ENGEL, S.M.; HERRING, A.H.; STUEBE, A.M.; VLADUTIU, C.J.; DANIELS, J.L. Maternal Diabetes and Hypertensive Disorders in Association with Autism Spectrum Disorder. *Autism Research*, 9999: 1-9, 2019.

CURRAN, E.A.; O'KEEFFE, G.W.; LOONEY, A.M.; MOLONEY, G.; HEGARTY, S.V.; MURRAY, D.M.; KHASHAN, A.S.; KENNY, L.C. Exposure to Hypertensive Disorders of Pregnancy Increases the Risk of Autism Spectrum Disorder in Affected Offspring. *Springer Science+Business Media*, 2017.

GETAHUN, D.; FASSETT, M.J.; PELTIER, M.R.; WING, D.A.; XIANG, A.H.; CHIU, V.; JACOBSEN, S.J. Association of Perinatal Risk Factors with Autism Spectrum Disorder. *American Journal of Perinatol*, 34: 295-304, 2017.

KRAKOIWIAK, P.; WALKER, C.K.; BREMER, A.A.; BAKER, A.S.; OZONOFF, S.; HANSEN, R.L.; HERTZ-PICCIOTO, I. Maternal Metabolic Conditions and Risk for Autism and Other Neurodevelopmental Disorders. *Official Journal of the American Academy of Pediatrics*, Vol. 129, Number 5, 2012.

LANGRIDGE, A.T.; GLASSON E.J.; NASSAR N.; JACOBY P.; PENNELL C.; HOGAN R.; BOURKE J.; LEONARD H.; STANLEY F.J.; Maternal Conditions and Perinatal Characteristics Associated with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. *PLoS ONE*. 2013.

MAHER, G.M.; DALMAN, C.; KEEFFE, G.W.; KEARNEY, P.M.; MCCARTHY, F.P.; KENNY, L.C.; KHASHAN, A.S. Association between preeclampsia and autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: an intergenerational analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2020.

MAHER, G.M.; O'KEEFFE, G.W.; DALMAN, C.; KEARNEY, P.M.; MCCARTHY, F.P.; KENNY, L.C.; KHASHAN, A.S. Association between preeclampsia and autism spectrum disorder: a population-based study. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2019.

MANN, J.R.; MCDERMOTT, S.; BAO, H.; HARDIN, J.; GREGG, A. Pre-Eclampsia, Birth Weight, and Autism Spectrum Disorders. *Journal Autism Dev Disord*, 40:548-554, 2010.

NANI, D.; SADEWA, A.H.; HARTINI, S.; HERINI, E.S. Perinatal and Background Risk Factors for Children with Autism Spectrum Disorder in Indonesia. *Indian Journal of Public Health Research & Development*, Vol. 10, No. 12, 2019.

NICOLÁS, C.; BENÍTEZ, P.R.; RIAÑO, A.M.O.; CANENCIA, L.M; MERCURIO, C.; FERNÁNDEZ, M.S.; LUNA, M.S.; JORGE, A.T. Preeclampsia: Long-term effects on pediatric disability. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 9 41-48, 2016.

POLO-KANTOLA, P.; LAMPI, K.M; HINKKA-YLI-SALOMÄKI, S.; GISSLER, M.; BROWN, A.S.; SOURANDER, A. Obstetric Risk Factors and Autism Spectrum Disorders in Finland. *The Journal of Pediatrics*, Vol. 164, No.2, 2014.

RÄTSEP, M.T.; PAOLOZZA, A.; HICKMAN, A.F.; MASER, B.; KAY, V.R.; MOHAMMAD, S.; PUDWELL, J.; SMITH, G.N.; BRIEN, D.; STROMAN, P.W.; ADAMS, M.A.; REYNOLDS, J.N.; CROY, B.A.; FORKERT, N.D. Brain Structural and Vascular Anatomy Is Altered in Offspring of Pre-Eclamptic Pregnancies: A Pilot Study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 37:939-45, 2016.

SILVA, M.; NICOLAS, C.; MERCURIO C.; MATESANZ L.; RODRIGUEZ P.; MELERO R.; TEJEDOR A.; Pediatric prognosis after preeclampsia complicated pregnancy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018.

SUN, B.Z.; MOSTER, D.; HARMON, Q.E.; WILCOX, A.J. Association of Preeclampsia in Term Births with Neurodevelopmental Disorders in Offspring. *JAMA Psychiatry*, 2020.

WALKER, C.K.; KRAKOWIAK, P.; BAKER, A.; HANSEN, R.L.; OZONOFF, A.; HERTZ-PICCIOTTO, I. Preeclampsia, Placental Insufficiency, and Autism Spectrum Disorder or Developmental Delay. *JAMA Pediatrics*, 169(2):154-162, 2015.