



## FATORES PRÉ-NATAIS ASSOCIADOS AO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO – UMA REVISÃO DE LITERATURA

*Victor Bruno da Silva, Ana Clara Fernandes Marques, Isabela de Oliveira Nunes Costa, Marise Fagundes Silveira, Desiree Sant Ana Haikal, Maria tereza Carvalho Almeida, Fernanda Alves Maia*

### Introdução

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é um termo que surgiu para substituir três outras denominações da mesma patologia: Autismo, Síndrome de Asperger e Transtorno Global de Desenvolvimento sem Especificação. Esse novo termo representa uma condição clínica caracterizada por distúrbios comportamentais como dificuldades na comunicação e na interação social, na apresentação de interesses e comportamentos restritos, repetitivos e estereotipados<sup>[1]</sup>. Os primeiros sinais e sintomas típicos do transtorno surgem no período inicial da vida<sup>[2]</sup>, antes dos três anos de idade, sendo representados, principalmente, por atrasos cognitivos e poucas respostas a estímulos.

De acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)<sup>[2]</sup> foi constatado que a prevalência do TEA em crianças americanas com oito anos de idade é de uma criança com TEA para cada sessenta e oito crianças com neurodesenvolvimento típico. Essa prevalência é significativamente maior em crianças do sexo masculino (um menino com TEA para cada quarenta e dois meninos com neurodesenvolvimento típico) em relação às crianças do sexo feminino (uma menina para cada cento e oitenta e nove meninas).

Os fatores etiológicos do TEA ainda não estão completamente elucidados pela comunidade científica. Sendo assim, a discussão acerca dos possíveis fatores associados ao TEA é de extrema importância. São descritos dois períodos críticos para o neurodesenvolvimento: o período pré-natal, sendo definido pelo tempo decorrido entre a fecundação até o nascimento<sup>[3]</sup>, e o início da vida.

Nesse sentido, realizou-se uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de verificar quais fatores pré-natais estão associados ao TEA.

### Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática de literatura. Para a busca de dados, usou-se as bases Medline, Lilacs e Pubmed que se configuram como fontes que disponibilizam, via on-line, produções científicas que permitem aos interessados o desenvolvimento de pesquisas bibliográficas de elevada qualidade. Para início da busca o seguinte questionamento foi elaborado: “*Quais são os fatores associados entre gestação, parto ou complicações neonatais com o risco de Transtorno do Espectro do Autismo (TEA)? Se identificadas associações, quais são as evidências?*”.

Realizou-se um estudo preliminar de caráter exploratório para identificar descritores que pudessem ser empregados na pesquisa. Foram selecionados os seguintes termos e expressões: “*autismo infantil, pregnancy, prenatal, perinatal, postnatal, neonatal*”.

Para a busca nas bases de dados do Medline e do Lilacs utilizou-se a seguinte estratégia: descritor de assunto: “*autismo infantil*”, palavras do resumo: “*pregnancy, prenatal, perinatal, postnatal, neonatal*” e publicações realizadas entre os anos 2000 e 2014. A partir destes critérios, foram encontrados trezentos e oitenta e um artigos no Medline e três no Lilacs. Foi dada sequência a seleção dos estudos realizando a leitura dos resumos e títulos das publicações selecionadas sendo excluídos os artigos que não eram originais, os que não estavam escritos em português, inglês ou espanhol, os que diziam respeito a estudos com animais ou fatores genéticos, aqueles que não possuíam resumo, e, por fim, os que não se adequavam ao tema proposto.

Destes 381 artigos do Medline, 298 artigos foram excluídos sendo que: 100 foram excluídos por se tratarem de artigos de revisão, sete foram excluídos devido ao idioma divergente daqueles selecionados, 28 constituíam relatos de caso, 31 abordavam fatores genéticos, 70 se tratavam de estudos com animais, 62 foram excluídos devido a não adequação com o tema estudado. Foram totalizados, então, 83 artigos incluídos do banco de dados Medline que respondiam a pergunta proposta. Os três artigos encontrados no banco de dados do Lilacs foram excluídos, um por se tratar de um dossiê e outro por se tratar de um relato de caso, o terceiro por não se adequar ao tema estudado.

Para a busca no portal PubMed, utilizou-se como descritor a palavra “*autism*”, como palavras do título e do resumo os termos: “*Pregnancy, Postnatal, Perinatal, Prenatal, Neonatal*”. Além disso, foram buscados artigos publicados entre os anos 2000 a 2014 com o idioma em inglês, espanhol ou português. Foram utilizados como critérios de exclusão no campo “tipo de publicação” os termos “*biography, bibliography, case reports, editorial*”,

“review” e “scientific integrity review”. Foi utilizada ainda a ferramenta que disponibiliza excluir os artigos comuns do banco de dados Medline.

Ao final da busca encontrou-se no Pubmed um total de 238 artigos. Destes 238 artigos, 204 artigos foram excluídos, sendo 48 por não se adequarem ao tema proposto, 75 por se tratarem de experimentos com animais, quatro constituíam relatos de caso, seis não possuíam resumo, 24 eram artigos de revisão, 43 eram artigos sobre fatores genéticos, cinco eram relatórios. Totalizando 33 artigos incluídos.

A partir do total de artigos incluídos foi realizada uma tabela com a divisão dos assuntos abordados, em cada texto selecionado, classificando-os segundo os seguintes temas: Fatores Pré-natais, Fatores Perinatais e Fatores Pós-natais. O presente estudo aborda os artigos selecionados que tratam sobre os fatores pré-natais associados ao TEA, sendo reunido um total de 55 publicações.

## Resultados/Discussão

Alguns estudos demonstraram de forma estatisticamente significativa, fatores que são associados ao TEA: tratamento para fertilidade em gestações múltiplas (Grether et al., 2012); sexo masculino (Dodds et al., 2010; Hamadé et al., 2013); presença de auto-anticorpos maternos (Croen et al., 2008); poluição do ar, com altas taxas de monóxido de nitrogênio, dióxido de nitrogênio, material particulado ou ozônio (Becerra et al., 2013; Volk et al., 2013; Ehrenstein et al., 2014; Raz et al., 2014); febre materna (Zerbo et al., 2012; Atladóttir et al., 2012); uso de antibióticos pela mãe, principalmente sulfonamida e/ou penicilina (Atladóttir et al., 2012); infecções maternas bacterianas comuns, como pielonefrite, herpes, vaginite, etc. (Atladóttir et al., 2012; Zerbo et al., 2013; Hamadé et al., 2013.; George et al., 2014); alto peso pré gestacional ou ganho de peso muito grande durante a gestação (>18kg) (Dodds et al., 2010); curto intervalo interpartal (Dodds et al., 2010); primogênito (Dodds et al., 2010); condição médica materna prévia (Dodds et al., 2010; Zhang et al., 2010); residência próxima à rodovias (Volk et al., 2011); exposição materna passiva à fumaça (Zhang et al., 2010); uso materno de anticonvulsivantes, principalmente o Valproato de Sódio (Rasalam et al., 2005; Christensen et al., 2013); idade materna avançada (Glasso et al., 2004; Maramara et al., 2013; Duan et al., 2014; Brimacombe et al., 2007; Hamadé et al., 2013); ameaça de aborto durante a gestação (Glasso et al., 2004); exposição materna ao mercúrio (Holmes et al., 2003; Geier et al., 2009); positividade materna ao anticorpo anti-tireoperoxidase (Brown et al., 2015); excesso de movimento fetal (George et al., 2014); hipotireoidismo materno (George et al., 2014; Román et al., 2013); história familiar de transtornos do desenvolvimento neurológico (George et al., 2014); regime de internação materna por qualquer infecção durante a gravidez (Lee et al., 2014); níveis maternos de hormônio tireostimulante reduzidos (Yau et al., 2014); asfíxia/hipóxia ao nascer (Duan et al., 2014; Maramara et al., 2013); icterícia neonatal (Duan et al., 2014); introversão parental (Duan et al., 2014); história familiar de doença mental (Duan et al., 2014); ameaça de aborto (Duan et al., 2014); parto prematuro (Duan et al., 2014; Maramara et al., 2013; Schrieken et al., 2013); tabagismo materno (Duan et al., 2014); exposição materna pré-natal a inibidores seletivos da recaptação de serotonina (Gydaia et al., 2014; Harrington et al., 2014; Marroun et al., 2012); sangramento vaginal durante a gravidez (Maramara et al., 2013; Brimacombe et al., 2007); baixo peso ao nascer (Maramara et al., 2013; Schrieken et al., 2013); trabalho de parto prolongado (Maramara et al., 2013); gestações múltiplas (Maramara et al., 2013); eventos desfavoráveis na gravidez, nas fases do parto, no período neonatal e no infantil (May-Benson et al., 2009); parto cesariano (Brimacombe et al., 2007); gêmeos dizigóticos cujas mães foram expostas a terbutalina como tratamento para parto pré-termo (Brimacombe et al., 2007); seqüência de Mobius, que é uma paralisia uni ou bilateral do olho-face associada à malformações musculares ou ósseas nos membros superiores ou inferiores; a maioria dos critérios clínicos aprovados para caracterizar a seqüência é o envolvimento do VI e VII nervos cranianos (Bandim et al., 2003); mães que vivem perto de áreas agrícolas ou que estejam expostas a organofosforados, piretróides, ou carbamatos (Shelton et al., 2014); transtorno de humor materno, incluindo depressão (Vasa et al., 2012; Marroun et al., 2012); viver perto de uma indústria (Hamadé et al., 2013) e presença de tempestades que ocorreram no período pré-natal (Kinney et al., 2008).

Não foi encontrada associação com o TEA ou foi encontrado um risco menor para o seu desenvolvimento para os agentes a seguir: tratamento para fertilidade em gestações únicas (Grether et al., 2012); fertilização in vitro (Lehti et al., 2013); meninas de gestações múltiplas cujo outro bebê pertencia ao sexo masculino (Attermann et al., 2013); uso materno de suplementos vitamínicos (Schmidt et al., 2011); consumo de álcool materno (Eliassen et al., 2010); uso de antitérmicos materno (Zerbo et al., 2012); níveis de éteres difenil-polibromados fetais (Hertz-Picciotto et al., 2011); exposição materna à raios-x (Zhang et al., 2010); trabalhar no computador (Zhang et al., 2010); terapia com tocólise (Zhang et al., 2010); edema (Zhang et al., 2010); exposição ao etil mercúrio de vacinas com timerosal (Price et al., 2010); exposição pré-natal à medicação antidepressivos (Sorensen et al., 2013); exposição pré-natal a qualquer agonista beta dois adrenérgico (Croen et al., 2011); ordem de nascimento (Brimacombe et al., 2007); doenças autoimunes

maternas presentes em mulheres em todo o tempo da gravidez (Croen *et al.*, 2005); reatividade de anticorpos séricos contra o cérebro do feto humano (Morris *et al.*, 2009) e concepção assistida (Maimburg *et al.*, 2007).

Entretanto, alguns autores apresentam resultados divergentes em relação à presença de associação entre os fatores propostos e o risco de desenvolver TEA, conforme demonstrado na Tabela 01.

## Conclusão

Conclui-se a partir dos resultados apresentados que os principais fatores pré-natais estatisticamente associados ao TEA são: a poluição do ar, com altos títulos de material particulado, dióxido de nitrogênio, monóxido de nitrogênio e ozônio; a influência de altos níveis da testosterona e o fato da criança ser do sexo masculino; a infelicidade e estresse materno; infecções maternas comuns como pielonefrite e herpes; uso de anticonvulsivantes pela mãe, principalmente o valproato de sódio; a exposição pré-natal a inibidores seletivos da recaptção da serotonina; parto prematuro e o baixo peso ao nascer; sangramento vaginal durante a gestação e idade materna avançada.

## Referências

- [1] YAU, V. M. *et al.* Prenatal and Neonatal Thyroid Stimulating Hormone Levels and Autism Spectrum Disorders, Estados Unidos. **Journal of autism and developmental disorders**, set. 2014.
- [2] Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010. **MMWR**, v.63,n.2, mar 2014.
- [3] MOORE K.L., PERSAUD T.V.N. Embriologia Clínica, 8ª ed., Elsevier: Rio de Janeiro, cap 1: Introdução ao Desenvolvimento Humano, p. 2-6, 2008.
- [4] DUAN, G. *et al.* Perinatal and background risk factors for childhood autism in central China, China. **Psychiatry Research**, vol. 220, 2014.
- [5] RAZ, R. *et al.* Autism Spectrum Disorder and Particulate Matter Air Pollution before, during, and after Pregnancy: A Nested Case–Control Analysis within the Nurses’ Health Study II Cohort, Estados Unidos. **Environmental Health Perspectives**, dez. 2014.
- [6] MAY-BENSON, T.A. *et al.* Incidence of pre-, peri-, and post-natal birth and developmental problems of children with sensory processing disorder and children with autism spectrum disorder, Suíça. **Frontiers in Integrative Neuroscience**, v. 3, n. 31, nov. 2009.
- [7] CROEN, L. A. *et al.* Maternal Rh D status, anti-D immune globulin exposure during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders, **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, vol. 199, nº 234, agosto 2008.
- [8] BECERRA, T.A. *et al.* Ambient Air Pollution and Autism in Los Angeles County, California. **Environmental Health Perspectives**, v.121, n.3, p. 380-386, 2013.
- [9] ATLADÓTTIR, H.Ó. *et al.* Autism After Infection, Febrile Episodes, and Antibiotic Use During Pregnancy: An Exploratory Study. **Pediatrics**, v.130, n.6, p.1447-1454, 2012.
- [10] DODDS, L. *et al.* The Role of Prenatal, Obstetric and Neonatal Factors in the Development of Autism, **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 41, p. 891-902, 2010.

**Tabela 1.** Autores que divergem em relação à presença de associação entre os fatores apresentados e o risco de TEA.

Fator associado	Autor/ Ano/ País onde o estudo foi desenvolvido	Tipo de Estuda/ Amostra Total (N)	Conclusão
Infecção materna durante a gestação pelo vírus Influenza	Zerbo <i>et al.</i> , (2012), Estados Unidos	Caso-controle, N = 1122 (Grupo Estudo (GE) = 701, Grupo Controle (GC) = 421)	Não houve associação
	Zhang <i>et al.</i> , (2010), China	Caso-controle, N = 190 (GE = 95, GC = 95)	Não houve associação
	Atladóttir <i>et al.</i> , (2012), Dinamarca	Coorte, N = 96736 (GE = 976, GC = 95760)	Houve associação
Infelicidade/ Estresse gestacional	Zhang <i>et al.</i> , (2010), China	Caso-controle, N = 190 (GE = 95, GC = 95)	Houve associação
	Beversdorf <i>et al.</i> , (2005), Estados Unidos	Caso-controle, N = 484 (GE = 272, GC = 212)	Houve associação
	Ronald <i>et al.</i> , (2011), Austrália	Prospectivo longitudinal de coorte, N = 2900	Houve associação
	Hamadé <i>et al.</i> , (2013), Líbano	Caso-controle, N = 258 (GE= 86, GC = 172)	Houve associação
	Rai <i>et al.</i> , (2012), Suécia e Inglaterra	Base Populacional, N = 47706 (GE= 4429, GE = 43277), N = 11626 (GE= 72, GC = 11554)	Não houve associação
Fator Rh materno	Geier <i>et al.</i> , 2006, Estados Unidos	Coorte, N = 1492709 (GE = 37275, GC = 1455434)	Não houve associação
	Croen <i>et al.</i> , 2012, Estados Unidos	Caso-controle, N = 186 (GE = 53, GC = 133)	Houve associação
	Croen <i>et al.</i> , 2012, Estados Unidos	Caso-controle, N = 840 (GE = 420, GC = 420)	Não houve associação
Injeção de imunoglobina Rh contendo timerosal durante a gravidez	Geier <i>et al.</i> , (2006), Estados Unidos	Caso-controle, N = 186 (GE = 53, GC = 133)	Houve associação
	Croen <i>et al.</i> , (2012), Estados Unidos	Caso-controle, N = 840 (GE = 420, GC = 420)	Não houve associação
Concentrações de testosterona fetal	Auyeung <i>et al.</i> , (2010), Reino Unido	Não foi informado o tipo de estudo, N = 129	Houve associação
	Knickmeyer <i>et al.</i> , (2006), Reino Unido	Caso-controle, N = 119	Houve associação

Unido  
Whitehouse *et al.*, (2012), Reino  
Unido

(GE = 70, GC = 49)  
Longitudinal, N = 2900

Não houve associação

---