

FATORES ASSOCIADOS AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: REVISÃO DE LITERATURA

Francilene de Sousa Vieira Brito, Diellison Layson dos Santos Lima, Jéssica Sobral de Aguiar, Gizelia Araujo Cunha Porto, Brenna Oliveira Leal, Gleciene Costa de Sousa

RESUMO: O Transtorno do espectro autista é definido pela Associação Americana de Psiquiatria como um grupo de distúrbios do desenvolvimento neurológico de início precoce. As causas do autismo são desconhecidas em grande parte, havendo um consenso que se trata de um transtorno multifatorial e crônico, onde fatores ambientais e genéticos estão envolvidos. Diante disso esse trabalho tem por objetivo revisar a literatura sobre os fatores associados à ocorrência do transtorno do espectro autista nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online, Literatura Latino-Americana em ciências da saúde utilizando os descritores transtorno do espectro autista; fator de risco; autismo. Ao término do processo de seleção dos artigos 09 publicações foram analisados e compuseram a amostra final deste artigo. Os seguintes fatores de risco foram identificados: complicações pós-natais; atividade imune materna; idade paterna e materna avançada, parto prematuro, asfixia perinatal, baixo peso ao nascer, neurogenéticos, disfunção mitocondrial, mutação, Mutação genética específica no NLGN4; Gene EN2; Cromossomo 17q, consanguinidade e herança multifatorial. Observa-se uma convergência quanto aos fatores de caráter genético, e aqueles relacionados ao pré-natal, perinatal e pós-natal.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista, Fatores de Risco.

INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é definido pela Associação Americana de Psiquiatria (2014) como um grupo de distúrbios do desenvolvimento neurológico de início precoce. Na ótica de Oliveira et al., (2017) o TEA assume caráter atual e relevante, encontra-se no centro de inúmeras discussões, tanto no contexto nacional quanto internacional.

As causas do autismo são desconhecidas em grande parte, havendo um consenso que se trata de um transtorno multifatorial e crônico, onde fatores ambientais e genéticos estão envolvidos. De acordo Lasalle et al., (2018) existem evidências de uma forte base genética para o TEA em alguns casos individuais, sendo a genética complexa, onde vários casos de TEA compreendem interações complexas entre fatores de risco genéticos e ambientais.

Segundo Carpita et al., (2018) qualquer alteração do ambiente intrauterino em diferentes estágios da gravidez, como patologias metabólicas maternas, pode levar a uma condição de longo prazo no recém-nascido. No cenário de um crescente interesse sobre possíveis fatores ambientais envolvidos na etiopatogenia da TEA, em particular durante o período de vida intrauterino, o aumento de relatórios epidemiológicos destacou a ligação entre TEA e condições metabólicas maternas.

Embora não haja evidências suficientes para implicar um fator perinatal ou neonatal na etiologia do autismo, os estudos que utilizam escalas de otimização fornecem algumas evidências para sugerir que a exposição a múltiplas complicações neonatais podem aumentar o risco de autismo (GARDENER, 2011).

Frente a essas considerações considerando a possível etiopatogenia multifatorial do TEA, que caracteriza a interação entre condições genéticas e ambientais ampliar o conhecimento sobre esse tópico é de interesse crucial para os ambientes clínico e de pesquisa (CARPITA et al., 2018).

Através dessa pesquisa espera-se compreender os fatores associados a ocorrência do transtorno do espectro autista. De posse dos dados obtidos espera-se auxiliar no diagnóstico precoce de crianças acometidas pelo TEA, onde os resultados alcançados poderão fornecer embasamento teórico que permita identificar os fatores inter-relacionados a ocorrência do TEA na criança. Diante disso o presente estudo tem por objetivo revisar a literatura sobre os fatores associados à incidência do transtorno do espectro autista.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica de literatura realizada durante de março a dezembro de 2022 em ambiente virtual, através das seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online-SciELO, Literatura Latino-Americana em ciências da saúde-LILACS, utilizando para isso, os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) Transtorno do Espectro Autista; Fator de Risco; Autismo.

Foram adotados como critérios de inclusão: artigo completo disponível; abordagem metodológica empregada; assunto principal. Convém ressaltar que tratando de assunto pouco abordado na literatura não houve delimitação de tempo. Como critérios de exclusão, artigos que não tenham resumos disponíveis nas bases bibliográficas, ou cujo resumo sejam referentes à: apresentações em Congressos ou Conferências, Dissertações de Mestrado ou Teses de Doutorado.

Na base de dados SciELO, utilizou-se inicialmente o descritor Transtorno do Espectro Autista, obtendo 122 publicações, sendo selecionados 15 para posterior leitura. Com o descritor autismo encontrou-se 711 publicações, sendo 39 selecionados. Através da utilização do operador booleano AND, combinando os descritores: Transtorno do Espectro Autista AND Fatores de Risco, encontrou-se apenas 4 publicações, selecionados para posterior leitura em aprofundamento.

Na base de dados LILACS o descritor Transtorno do Espectro Autista obteve 283 publicações, sendo selecionados 15 artigos. O descritor Autismo foram encontrados 981 publicações, selecionando-se 52. A combinação Transtorno do Espectro Autista AND Fatores de Risco resultou em 12 publicações, com apenas 4 selecionados. A combinação dos descritores Autismo AND Fatores de Risco em 25 publicações, sendo 9 selecionadas.

Após a etapa de seleção inicial procedeu-se a leitura completa das publicações a fim de verificar o atendimento ao objeto da pesquisa, resultando assim em 09 publicações que assim compõe a amostra desse trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro 01 apresenta algumas características dos trabalhos encontrados que fazem parte deste artigo, no que se refere ao ano de publicação e objetivo da pesquisa.

Quadro 01- Características dos artigos encontrados que compõe a amostra da pesquisa. Fortaleza, Ceará, Brasil. 2022.

Ord.	Autores e Ano de Publicação	Título	Método	Objetivo
01	Maia et al., 2019	Transtorno do espectro do autismo e fatores pós-natais: um estudo de caso controle no brasil	Estudo de caso-controle	Estimar, em uma população brasileira, a magnitude da associação entre o transtorno do espectro do autismo (TEA) e os fatores pós-natais
02	Venegas, 2019	Activación inmune durante el embarazo y riesgo de Trastorno del Espectro Autista	Revisão de Literatura	Compreender a interação entre fatores genéticos e ambientais no Transtorno do Espectro Autista
03	Maia et al., 2018.	Transtorno do espectro do autismo e idade dos genitores: estudo de caso-controle no Brasil	Estudo de caso-controle	Estimar, em uma população brasileira, a magnitude da associação entre o TEA e a idade dos genitores no momento do parto
04	Fezer et al., 2017	Características perinatais de crianças com transtorno do espectro autista	Revisão Retrospectiva	Analisar características perinatais de crianças com transtorno do espectro autista (TEA)
05	Hadjkacem et al., 2016	Fatores pré-natais, perinatais e pós-natais associados ao transtorno do espectro do autismo	Transversal Comparativo	Identificar fatores de risco pré-natal, perinatal e pós-natal em crianças com transtorno do espectro

				do autismo (TEA) ao compará-las com irmãos sem transtornos de autismo
06	Mecca et al., 2011	Rastreamento de sinais e sintomas de transtornos do espectro do autismo em irmãos	Caso-controle	Rastrear a ocorrência de sinais e sintomas de TGD em irmãos de indivíduos com esse diagnóstico
07	Guevara-Campos et al., 2010	Autism associated to a deficiency of complexes III and IV of the mitochondrial respiratory chain	Caso clínico	The case of a 3-year old girl is to described, who was considered as autistic according to the criteria established by the DSM-IV manual for psychiatric disorders
08	Gupta, State, 2006	Autismo: Genética	Revisão de Literatura	Resumir os resultados de estudos de ligação genética, citogenéticos e de genes candidatos
09	Costa, Nunes Maia, 1998	Diagnóstico genético e clínico do autismo infantil	Transversal	Caracterizar variáveis selecionadas para um melhor entendimento e diagnóstico do autismo infantil

O Quadro 02 possibilita uma visão acerca dos fatores identificados e das conclusões obtidas pelos autores.

Quadro 02- Fatores de risco identificados pelos autores e conclusões obtidas. Fortaleza, Ceará, Brasil. 2022.

Autores e Ano	Fator de Risco Identificado para o TEA	Conclusão
Maia et al., 2019	Complicações pós-natais	Associação positiva com TEA tanto no grupo que apresentou uma complicação quanto naquele com duas ou mais complicações, porém a magnitude da associação foi maior no grupo de crianças/adolescentes com duas ou mais complicações pós-natais.
Venegas, 2019	Atividade imune materna	Evidências epidemiológicas e de origem animal têm se acumulado nos últimos anos que apontam para uma possível relação entre a ativação imune materna durante a gravidez e o risco de desenvolver TEA em crianças.
Maia et al., 2018.	Idades paterna e materna avançada	Associações entre o TEA e as idades paterna e materna, no momento do parto, foram significativas quando estas idades foram avaliadas de forma independente. Porém, apenas a idade materna se manteve associada ao TEA quando essas duas variáveis foram incluídas no mesmo modelo.
Fezer et al., 2017	Idade materna Parto prematuro Asfixia perinatal Baixo peso ao nascer	Maior prevalência de prematuridade, baixo peso ao nascer e asfixia perinatal em crianças com TEA.
Hadjkacem et al., 2016	Fatores pré-natais, perinatais e pós-natais	Ambientes fetal, neonatal e infantil poderiam interagir ou contribuir, em combinação com outros cofatores (ambientais, genéticos), para constituir uma síndrome autista.
Mecca et al., 2011	Fatores neurogenéticos	Evidências de possíveis fatores neurogenéticos para explicar a ocorrência de transtornos globais do

		desenvolvimento nos familiares dos probandos estudados e salienta a necessidade de efetuar o rastreamento desse transtorno não só na criança avaliada, mas também em seus irmãos.
Guevara-Campos, 2010	Disfunção mitocondrial	Existe uma relação entre autismo e disfunção mitocondrial.
Gupta, State, 2006	Mutação genética específica no NLGN4; Gene EN2; Cromossomo 17q	Nos últimos anos, foi identificada uma mutação genética específica no NLGN4 como sendo responsável por casos de retardo mental e comprometimentos gerais de desenvolvimento; o EN2 surgiu como um forte candidato para a associação com o fenótipo do autismo e uma região de ligação genética no cromossomo 17q foi confirmada em amostras independentes utilizando critérios estatísticos rigorosos.
Costa, Nunes Maia, 1998	Consanguinidade Herança multifatorial	O conjunto destes resultados reforça a sugestão do modelo de herança multifatorial com limiar diferencial para sexo no autismo infantil.

Nos últimos anos têm sido descritos associações entre fatores pós-natais e autismo. Estudo de Maia et al., (2019) mostraram que criança com má formação ou doença genética, icterícia, ausência de choro ao nascer e episódios de convulsão são fatores significativos a serem levados em consideração ao estudar as causas do autismo. Maia et al., (2018) mostrou a ocorrência de associação positiva e significativa entre o autismo e idades paterna e materna no momento do parto.

Estudo de Hadjkacem et al., (2016) revelou uma prevalência maior de fatores pré-natais, perinatais e pós-natais em crianças com TEA em comparação com irmãos não afetados. Costa, Nunes Maia (1998) apontou que o antecedente médico encontrado nas famílias dos pacientes com TEA de maior frequência correspondeu aos Distúrbios Neuropsiquiátricos, descrito em pelo menos um familiar.

Na ótica de Gupta, State (2006) pesquisadores tem se baseado em três abordagens para a identificação dos genes da doença nos TEA: análise de ligação genética, análise

cito genética e estudos de genes candidatos. Evidências epidemiológicas e de origem animal têm se acumulado nos últimos anos que apontam para uma possível relação entre a ativação imune materna durante a gravidez e o risco de desenvolver TEA em crianças (VENEGAS, 2019).

Estudos de Mecca et al., (2011) alerta psiquiatras, neurologistas e pediatras, sobre a necessidade de avaliar familiares, especialmente irmãos, quando diagnosticarem algum caso afetado por TEA. A avaliação clínica de todo caso de autismo deverá contemplar sempre os aspectos neurológicos, psiquiátricos e genéticos. (COSTA; NUNES MAIA, 1998).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De posse dos resultados elencados no decorrer desse artigo os seguintes fatores de risco foram identificados: complicações pós-natais; atividade imune materna; idade paterna e materna avançada, parto prematuro, asfíxia perinatal, baixo peso ao nascer, neurogenéticos, disfunção mitocondrial, mutação, Mutação genética específica no NLGN4; Gene EN2; Cromossomo 17q, consanguinidade e herança multifatorial. Observa-se uma convergência quanto aos fatores de caráter genético, e aqueles relacionados ao pré-natal, perinatal e pós-natal.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: DSM-5. Associação Americana de Psiquiatria. DSM-V - Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 5ª. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

CARPITA, B. *et al.* Oxidative stress, maternal diabetes, and autism spectrum disorders. *Oxidative medicine and cellular longevity*, v. 2018, 2018.

COSTA, M.I.F & NUNES MAIA, H.G.S. Diagnóstico genético e clínico do autismo infantil. *Arq. Neuropsiquiatr.* ;v.56, n.1, p.24-31, 1998.

FEZER, G.F.*et al.* Características perinatais de crianças com transtorno do espectro autista. *Rev. Paul. Pediatr.*, v.35, n.2, p.130-135, 2017.

GIL, A. Como elaborar projetos de pesquisa. São Paulo: Atlas; 2008

GUEVARA-CAMPOS, J. Autism associated to a deficiency of complexes III and IV of the mitochondrial respiratory chain. *Invest. Clin.*, v. 51, n. 3, 2010.

GUPTA, A.R. & STATE, M.W. Autismo: genética. *Rev. Bras. Psiquiatr.* v.28, Supl I, p.29-38, 2006.

HADJKACEM, I. Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder. *J. Pediatría*, v.92, n.6, p.595-601, 2016.

LASALLE, J.M. *et al.* Epigenetics at the interface of genetics and environmental factors in autism. *Environmental epigenomics in health and disease*, p. 97-114, 2013.

MAIA, F.A. *et al.* Transtorno do espectro do autismo e fatores pós-natais: um estudo de caso controle no Brasil. *Rev. Paul. Pediatr.*, v.37, n.4, p.398-405, 2019.

MAIA, F.A. *et al.* Transtorno do espectro do autismo e idade dos genitores: estudo de caso-controle no Brasil. *Cad. Saúde Pública*, v.34, n.8, 2018.

MECCA, T.P. *et al.* Rastreamento de sinais e sintomas de transtornos do espectro do autismo em irmãos. *Rev. Psiquiatr. Rio Gd. Sul.* v.33, n.2, p.116-120, 2011.

OLIVEIRA, B.D.C. *et al.* Políticas para o autismo no Brasil: entre a atenção psicossocial e a reabilitação. *Physis Revista de Saúde Coletiva*, v.27, n. 3, p.707-726, 2017.

VENEGAS, C.H. Activación inmune durante el embarazo y riesgo de Transtorno del Espectro Autista. *Rev.Chil. Pediatr.*, v. 90, n.5, 2019.