



Transtornos do Espectro do Autismo: uma análise etiológica

Ana Flávia Mundim Ramos, Victor Bruno da Silva, Marise Fagundes Silveira, Vanessa De Araújo Saeger, Steffany Lara Nunes de Oliveira, Maria Tereza Carvalho Almeida, Fernanda Alves Maia

Introdução

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) compartilha sintomas centrais no comprometimento de três áreas específicas do desenvolvimento: déficits de habilidades sociais, déficits de habilidades comunicativas (verbais e não-verbais) e presença de comportamentos, interesses e/ou atividades restritos, repetitivos e estereotipados. A prevalência de TEA segundo *Center for Disease Control* dos Estados Unidos, em 2006, foi estimada em um para 88 ou 1,1% [1]. Mesmo com a comprovação da influência genética para o TEA, especula-se que variáveis ambientais sejam fatores de causalidade para esse transtorno, comprovando que a etiologia do TEA ainda não foi completamente desvendada. O objetivo desse trabalho é buscar na literatura estudos que abrangem a etiologia do TEA.

Material e métodos

A. Seleção de artigos

Na primeira etapa, foram utilizadas as bases de dados *Lilacs* e *Medline* através do sítio da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), sendo que, em ambas, os campos de pesquisa foram preenchidos igualmente. Na primeira linha de preenchimento, fez-se pesquisa por “autismo infantil” ou “transtorno autístico” como descritores de assunto. Na segunda linha, com o conector “and”, filtramos a pesquisa com novos descritores de assunto: “causa” ou “causas”. Importante destacar que a palavra “etiologia” não constava no índice dos descritores disponíveis. Em seguida, na terceira linha de campos de pesquisa, com o conector “and”, os artigos foram filtrados por “País, ano de publicação”, sendo selecionados os anos de 2005 a 2014. A pesquisa resultou em 25 artigos para a base *Medline*, e um artigo para a *Lilacs*.

B. Triagem

Na primeira linha de triagem, os artigos de revisão e aqueles escritos em língua diferente do inglês, espanhol ou português foram excluídos. Dos artigos provenientes da base *Medline*, cinco de revisão e um artigo em língua polonesa foram excluídos. O artigo retirado da base *Lilacs* foi incluído nessa triagem.

Na segunda linha de triagem, os resumos dos artigos previamente incluídos foram lidos, sendo incluídos os artigos que se tratassem de etiologia de TEA e excluídos aqueles que tratavam sobre outros temas. Os artigos que não continham resumo foram incluídos ou excluídos pela análise de tema do título e de Termos MeSH. Nessa triagem por assunto, o único artigo da *Lilacs* foi excluído. Dos 19 artigos da *Medline* da triagem anterior, dez foram incluídos.

Após a triagem, buscamos efetuar a *download* na íntegra dos dez artigos selecionados. Desses, seis não puderam ser acessados e quatro estavam disponíveis para *download*. Dos seis não acessados, quatro estavam disponíveis para compra ou solicitação de permissão para uso, e dois não estavam disponíveis na rede.

Durante a leitura dos quatro artigos incluídos, percebemos que um artigo se tratava de capítulo de obra literária, sendo excluído desta análise por se restringir a uma abordagem teórica. Outro artigo, por se tratar de uma entrevista a respeito de estudo prévio, demandou leitura do artigo do qual faz referência. Esse e os outros três artigos incluídos subsidiaram a elaboração deste texto, cujo resultado está compilado no Quadro 1.



FÓRUM

ENSINO • PESQUISA
EXTENSÃO • GESTÃO

FEPEG

UNIVERSIDADE: SABERES E PRÁTICAS INOVADORAS

Trabalhos científicos • Apresentações artísticas
e culturais • Debates • Minicursos e Palestras



24 a 27
setembro

Campus Universitário Professor Darcy Ribeiro

www.fepeg.unimontes.br

Resultados e Discussão

Acredita-se que fatores causais do TEA abrangem tanto alterações genéticas como também ambientais. Pesquisas avaliam que essas modificações no DNA acontecem em mais de um loci e são responsáveis pelas alterações moleculares que caracterizam fenótipo autístico. Os Variantes do Número de Cópias- deleções ou duplicações de segmentos de DNA- foram encontrados repetitivamente em 1,8%, ou 1 em 54, dos pacientes com TEA no estudo de D Moreno-de-Luca *et al* [2]. O número de CNVs por deleções deletérias superou o de duplicações em mais de duas vezes (1 em 32 versus 1 em 71), e esteve mais relacionada a comorbidades e alterações na morfologia facial. Dentre os 30 CNVs analisados, 53% das deleções e 49% das duplicações eram mutações *de novo* em gametas ou em ovo, e não herdadas dos genitores. Esses dados comprovam que é necessário analisar esses eventos genéticos independentemente do seu status de herança.

Croen *et al* [3,4] analisou a relação entre uso de imunoglobulina anti-D e o risco de TEA, uma vez que o produto utilizado no estudo para evitar sensibilização de mães Rh negativo contém timerosal. Acredita-se que essa substância, que contém etil-mercúrio e é utilizada como preservativos em vacinas e medicamentos, pode causar efeitos neurotóxicos. A Tabela 1 compila os métodos e resultados do estudo, que não comprovou relação entre exposição ao timerosal da injeção de imunoglobulina anti-D e risco aumentado para autismo, mesmo após ajuste de co-variáveis.

Especula-se também sobre a existência de riscos familiares para o desenvolvimento de TEA em crianças. Um estudo de coorte prospectivo realizado na Dinamarca [5] avaliou a incidência de autismo de crianças nascidas de 1984 a 1998, e comprovou estatisticamente um aumento do risco relativo para TEA em crianças cujas mães eram portadoras de distúrbio psiquiátrico, cujos pais tinham idade igual ou superior a 35 anos, cujos genitores tenham nascido em países diferentes ou a mãe tenha nascido fora da Europa, e também em crianças que tenham nascido em lugares altamente urbanizados. Portanto, o local de nascimento dos pais e da criança e idade parental são possíveis variáveis de causa para TEA, além dos fatores genéticos já comprovados em diversos estudos prévios.

Conclusão

Os estudos analisados demonstram que a etiologia dos Transtornos do Espectro do Autismo é múltipla e diversa, uma vez que abrange fatores ambientais e eventos genéticos. A relação entre o fator de risco e o desenvolvimento de TEA é maior quanto maior for a amostra estudada. O pequeno número de artigos encontrados neste estudo demonstra a carência de pesquisas nesta área. Dessa forma, é necessária a realização de estudos com amostras maiores para, além de abranger maior gama de fatores de risco para TEA, conseguir maior relevância e credibilidade estatística.

Referências

- [1] Center for Disease Control. Prevalence of autism spectrum disorder. Autism and Developmental Disabilities Monitoring network, United States, 2006. **Morbidity and Mortality Weekly Report Surveillance Summary**, v. 58, p. 1–14, 2009.
- [2] D MORENO-DE-LUCA *et al*. Using large clinical data sets to infer pathogenicity for rare copy number variants in autism cohorts. **Molecular Psychiatry**, v. 18, p. 1090–1095, 2013.
- [3] CROEN, L. A.; MATEVIA, M.; YOSHIDA, C.K. *et al*. Maternal Rh D status, anti-D immune globulin exposure during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders. **Am J Obstet Gynecol**. Oakland, v. 199, p. 234.e1-234.e6, 2008.
- [4] DEFRANCO, E.; GROSS, G.; SHANKS, A.; JOHNSON, T.; SHEN, T. Prenatal exposure to anti-D immune globulin and autism risk: Croen *et al*. **Am J Obstet Gynecol**. St Louis, v. 199, p. 322-3, 2008.
- [5] LAURISTEN, M. B.; PEDERSEN, C. B.; MORTENSEN, P.B. Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study. **J Child Psychol Psychiatry**, v. 46, p. 963-71, 2005.



FÓRUM ENSINO • PESQUISA
EXTENSÃO • GESTÃO

FEPEG

UNIVERSIDADE: SABERES E PRÁTICAS INOVADORAS

Trabalhos científicos • Apresentações artísticas e culturais • Debates • Minicursos e Palestras

REALIZAÇÃO:
Unimontes
Universidade Estadual de Montes Claros

APOIO:
FAPEMIG
FADENOR

24 a 27
setembro

Campus Universitário Professor Darcy Ribeiro

www.fepeg.unimontes.br

Quadro 1. Síntese dos três estudos analisados de acordo com causa estudada para TEA, objetivo, metodologia, resultado e discussão.

Artigo	Autor/ Ano/País	Causa	Objetivo	Metodologia				Resultado	Discussão
				Tipo de Estudo	Grupo de estudo	Grupo Controle	Conduta		
01	D Moreno-De-Luca <i>et al</i> (2013) Estados Unidos	Variações do Número de Cópias (CNVs).	Estabelecer a importância clínica dos CNVs recorrentes e expandir os resultados através da identificação de CNVs recorrentes em três estudos de coorte sobre TEA.	Estudo de metanálise.	Primeira linha (n= 31516). Segunda linha (n= 3955).	Primeira linha (n= 13696) Segunda linha sem GC	Foram agregados dados do genoma de 15749 pacientes do International Standards for Cytogenomic Arrays consortium data set, e 15767 pacientes do estudo de Cooper <i>et al</i> com atraso de desenvolvimento, TEA, ou anomalias congênitas múltiplas.	O número de CNVs por deleções deletérias superou o de duplicações em mais de duas vezes, e esteve mais relacionada a alterações na morfologia facial. 1,8% dos pacientes com TEA tinha CNVs deletérios recorrentes.	Os resultados podem ajudar a identificar alterações genômicas etiológicas, bem como apontar estes como responsáveis pela base molecular do TEA.
07	Croen <i>et.al.</i> (2008) Estados Unidos	Imunoglobulina anti-D (RhoGam) que contém timerosal como preservativo (10.5g de etilmercúrio).	Investigar a associação do fator Rh materno, exposição pré-natal à imunoglobulina anti-D e o risco de autismo para o bebê.	Estudo de caso-controle.	Crianças nascidas entre 1995 a 1999 (n = 400) e diagnóstico de TEA.	Crianças sem TEA, (n=410).	Informações sobre fator Rh materno e exposição à imunoglobulina anti-D durante a gravidez, características maternas e das crianças foram obtidas de prontuários e de planos de saúde.	Nenhuma diferença entre casos e controles foi observada para fator Rh materno negativo ou exposição à imunoglobulina anti-D.	Os dados confirmam descobertas anteriores de que exposição pré-natal à imunoglobulina anti-D que contém timerosal não aumenta o risco para autismo.
12	Lauritsen <i>et al.</i> (2005) Dinamarca	Local de nascimento da criança e dos pais; idade parental.	Investigar os efeitos dos potenciais fatores de risco para autismo, dos quais alguns estão relacionados a fatores familiares.	Estudo de coorte. (Populati on-based cohort).	População amostral: todas as crianças nascidas na Dinamarca entre 1 de janeiro de 1984 e 31 de dezembro de 1998. (n= 943.664).	Sem grupo controle.	As crianças foram acompanhadas desde seu primeiro aniversário ou 1 de janeiro de 1994, qual desses viesse por último; até diagnóstico de autismo, seu décimo aniversário, falecimento, emigração, ou 31 de dezembro, qual desses viesse primeiro. Membros do coorte foram registrados no estudo se diagnosticados com autismo infantil ou outro TEA em um hospital psiquiátrico (Psychiatric Central). Os dados civis do Danish Civil Registration System foram comparados aos dados psiquiátricos para estudar alguns dos fatores de risco para autismo, incluindo local de nascimento da criança e dos pais, histórico familiar de distúrbios	Das 943.664 crianças acompanhadas, 818 desenvolveram autismo. Taxas maiores de autismo foram encontradas em irmãos de crianças com TEA. O risco relativo do bruto e a mãe foi diagnosticada com transtorno psiquiátrico. Risco maior também foi encontrado quanto maior fosse o grau de urbanização da cidade natal da criança e quanto maior a idade paterna, e não materna. Para mães que nasceram fora da Europa o risco aumentou em 1,42. Para crianças cujos pais nasceram em países distintos o risco se elevou para 1,36. Crianças com pais de idade igual ou superior a 35 anos tiveram um risco de 1,39 comparado com pais de 25 a	O fator de risco mais relevante foi o histórico familiar de TEA em irmãos, confirmando o envolvimento genético na etiologia do TEA. Maior risco de TEA também teve relação com idade paterna avançada. A influência de fatores ambientais também foi observada, e variáveis como local de nascimento da criança e dos pais são possíveis



8^o

FÓRUM ENSINO • PESQUISA
EXTENSÃO • GESTÃO

FEPEG

UNIVERSIDADE: SABERES E PRÁTICAS INOVADORAS

Trabalhos científicos • Apresentações artísticas e culturais • Debates • Minicursos e Palestras

REALIZAÇÃO:
Unimontes
Universidade Estadual de Montes Claros

APOIO:
FAPEMIG

FADENOR

24 a 27
setembro

Campus Universitário Professor Darcy Ribeiro

www.fepeg.unimontes.br

							psiquiátricos e identidade paterna.	29 anos (à época do parto da criança).	fatores para o risco do TEA.
--	--	--	--	--	--	--	-------------------------------------	--	------------------------------