

Possíveis fatores genéticos e fenotípicos que corroboram a gênese do Transtorno do Espectro Autista (TEA): uma revisão integrativa de literatura

Possible genetic and phenotypic factors that corroborate the genesis of Autism Spectrum Disorder (ASD): an integrative literature review

Posibles factores genéticos y fenotípicos que corroboran la génesis del Trastorno del Espectro Autista (TEA): una revisión integrativa de la literatura

Recebido: 16/09/2022 | Revisado: 23/09/2022 | Aceitado: 23/09/2022 | Publicado: 01/10/2022

Bárbara Queiroz de Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1630-4597>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: barbarafigueiredo@unipam.edu.br

Ana Clara Alves Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5299-2991>
Centro Universitário de Goiatuba, Brasil
E-mail: anaclara16andrade@gmail.com

Hiago Henrique de Souza Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8284-3188>
Centro Universitário de Goiatuba, Brasil
E-mail: hiago henrique009@hotmail.com

Joab Nascimento Dias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-3813>
Centro Universitário Nilton Lins, Brasil
E-mail: joabydias@gmail.com

Lucas Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4005-089X>
Centro Universitário de Goiatuba, Brasil
E-mail: lucasgomes10@alunos.unicerrado.edu.br

Keila Cristiane Batista do Valle

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2506-206X>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: adm.keila@hotmail.com

Maria Eduarda Garcia de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-2035>
Centro Universitário de Goiatuba, Brasil
E-mail: mariaeduardagc23@gmail.com

Silvia Luana Rodrigues Nava

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2573-9878>
Centro Universitário do Maranhão, Brasil
E-mail: sivialuana_nava@hotmail.com

Symonne Araújo Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2769-4228>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: symonneleoncio@hotmail.com

Yohanna Costa Araujo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5792-6259>
Centro Universitário de Goiatuba, Brasil
E-mail: yocostaraujo22@gmail.com

Resumo

O transtorno do espectro autista (TEA) é definido como uma condição comportamental em que a criança apresenta prejuízos ou alterações básicas de comportamento e interação social, dificuldades na comunicação, aquisição verbal e não verbal, alterações cognitivas e presença de comportamentos repetitivos ou estereotipados. Está cada vez mais claro que a genética é a principal responsável pela origem do autismo. Aliado a isso, fatores isolados também podem participar da origem do autismo, e componentes ambientais seriam insultos graves provocados ao cérebro fetal em desenvolvimento durante o período gestacional, bem como fatores gestacionais singulares à progenitora, como a idade avançada dos pais, diabetes mellitus gestacional, pré-eclâmpsia, infecção por rubéola e toxoplasmose. O estudo também aborda fatores protetivos, intrínsecos à mãe, como o uso do ácido fólico, vitamina D, zinco, ômega 3 e amamentação materna.

Palavras-chave: TEA; Genética; Teratógenos; Causas.

Abstract

Autism spectrum disorder (ASD) is defined as a behavioral condition in which the child presents impairments or basic changes in behavior and social interaction, difficulties in communication, verbal and non-verbal acquisition, cognitive changes and the presence of repetitive or stereotyped behaviors. It is increasingly clear that genetics is primarily responsible for the origin of autism. Allied to this, isolated factors can also participate in the origin of autism, and environmental components would be serious insults to the developing fetal brain during the gestational period, as well as gestational factors unique to the mother, such as advanced age of the parents, gestational diabetes mellitus, preeclampsia, rubella infection and toxoplasmosis. The study also addresses protective factors, intrinsic to the mother, such as the use of folic acid, vitamin D, zinc, omega 3 and maternal breastfeeding.

Keywords: ASD; Genetics; Teratogens; Causes.

Resumen

El trastorno del espectro autista (TEA) se define como una condición conductual en la que el niño presenta deficiencias o cambios básicos en el comportamiento y la interacción social, dificultades en la comunicación, adquisición verbal y no verbal, alteraciones cognitivas y presencia de conductas repetitivas o estereotipadas. Cada vez está más claro que la genética es la principal responsable del origen del autismo. Unido a esto, factores aislados también pueden participar en el origen del autismo, y los componentes ambientales serían graves agresiones al cerebro fetal en desarrollo durante el período gestacional, así como factores gestacionales propios de la madre, como la edad avanzada de los padres, diabetes mellitus gestacional, preeclampsia, infección por rubéola y toxoplasmosis. El estudio también aborda factores protectores, intrínsecos a la madre, como el uso de ácido fólico, vitamina D, zinc, omega 3 y lactancia materna.

Palabras clave: TEA; Genética; Teratógenos; Causas.

1. Introdução

A condição conhecida como transtorno autista, autismo na infância ou autismo infantil, foi inicialmente descrita pelo Dr. Leo Kanner, em 1943, embora provavelmente já tivessem sido observados casos anteriores a esse período. O médico fez relatos de 11 crianças portadoras de “um distúrbio inato do contato afetivo”; ou seja, essas crianças vinham ao mundo sem o interesse habitual nas outras pessoas e no contato com o ambiente social. Mencionou, ainda, que elas exibiam “resistência à mudança” e as identificou como portadoras de uma “insistência nas mesmas coisas”. O termo também foi utilizado para se referir a alguns dos comportamentos típicos vistos com frequência em crianças com autismo, como comportamentos motores aparentemente sem propósito (estereotípias), tais como balanço do corpo, andar na ponta dos pés e sacudir as mãos (Volkmar, 2011).

Em seu relato original, Kanner considerava que haviam duas coisas essenciais para um diagnóstico de autismo: primeiro, o isolamento social e, segundo os comportamentos anormais e a insistência nas mesmas coisas. Ademais, ele achava que as crianças com autismo provavelmente tinham inteligência normal, porque elas se saíam muito bem em algumas partes dos testes de inteligência (QI). No entanto, em outras partes, seu desempenho era muito fraco ou elas se recusavam a cooperar e, com o passar do tempo, ficou claro que, de modo geral, muitas crianças com autismo tinham deficiência intelectual (Volkmar, 2011; Volkmar, 2003).

Outrossim, ao descrever a raiz do novo quadro por ele apresentado, o psiquiatra defendeu que o problema central era afetivo, e não cognitivo, além de argumentar que o autismo era inato, o que chamou a atenção da comunidade acadêmica para a possível influência familiar no desencadeamento da síndrome (Lima, 2014). Na apresentação do perfil dos membros das famílias das crianças por ele estudadas, Kanner descreveu-as como pessoas “inteligentes”, “obsessivas” e “pouco amorosas”, que se dedicavam mais a assuntos de cunho científico e filosófico e atribuíam pouco valor ao convívio com os outros (Lopes, 2017). Posteriormente, ao final da década de 1970, houve consenso de que o autismo era caracterizado por um déficit no desenvolvimento social; déficit na linguagem e em habilidades de comunicação; resistência à mudança ou insistência nas mesmas coisas (conforme refletido na adesão inflexível a rotinas, maneirismos motores, estereotípias e outras excentricidades comportamentais) e início nos primeiros anos de vida (Araújo et al., 2014).

Hoje, o autismo faz parte dos transtornos globais do desenvolvimento, chamados de Transtornos do Espectro Autista (TEA), que incluem o autismo, transtorno desintegrativo da infância e síndromes de Asperger e Rett, sendo que o TEA pode ser identificado desde os primeiros anos de vida, e caracteriza-se por distúrbios na tríade: interação social, comunicação e reciprocidade social (Nascimento et al., 2015). Além disso, conforme Figueiredo et al., (2021), a Síndrome de Savant, caracterizada por notável grau de genialidade e habilidades relacionadas à memória, principalmente, pode apresentar-se de maneira simultânea ao TEA. Sob essa perspectiva, o presente estudo tem como objetivo rever a bibliografia atual acerca dos possíveis fatores causais que podem corroborar a gênese do TEA, bem como os possíveis fatores protetores e profiláticos.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que buscou responder quais os possíveis fatores causais que podem corroborar a gênese do TEA, bem como os possíveis fatores protetores e profiláticos. A partir do estabelecimento das palavras-chave da pesquisa, foi realizado o cruzamento dos descritores (DeCS): em inglês: "*autism*", "*causes*", "*genetics*", "*teratogens*", e em português: "autismo", "causas", "genética", "teratógenos", nas seguintes bases de dados: *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Google Scholar*, *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) e *EBSCO Information Services*, nos meses de agosto e setembro de 2022. Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2002 a 2022, em inglês e português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês ou português, que não haviam passado por processo de Peer-View e que não abordassem os possíveis fatores causais que podem corroborar a gênese do TEA, bem como os possíveis fatores protetores e profiláticos. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Assim, totalizaram-se 43 artigos científicos para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados acima.

3. Resultados e Discussão

3.1 Fatores ambientais e fármacos

3.1.1 Poluentes e pesticidas

Um estudo de caso-controle populacional com crianças da Califórnia, o qual avaliou a relação entre viver próximo de áreas agrícolas com uso de pesticidas durante a gravidez, autismo e atraso no desenvolvimento, observou-se que a proximidade residencial nessas áreas foi associada a um risco 60% maior de autismo, principalmente nas exposições do terceiro trimestre de gestação e inalação de clorpirifós no segundo trimestre (Shelton et al., 2014). Aliado a isso, Fluegge (2016), sugeriu repetidamente que a exposição ao N2O ambiental pode aumentar a suscetibilidade a distúrbios do desenvolvimento neurológico, inclusive transtornos do espectro autista (TEA) e transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH). Uma análise epidemiológica inicial revelou uma associação entre o uso do pesticida glifosato e TDAH, porém, análises posteriores de sensibilidade constataram que a associação provavelmente dependia do nível de urbanização da região e da forte associação específica do glifosato com fertilizantes nitrogenados e emissões presumíveis de N2O.

3.1.2 Metais pesados

Segundo estudo de Saghazadeh et al., (2017), vários metais tóxicos representam um risco na etiologia do autismo, em particular o mercúrio e o chumbo, no qual analisaram, por meio de revisão sistemática e meta-análise, a ligação entre metais

tóxicos e autismo em 48 estudos de caso-controle relevantes, medindo os níveis de metais tóxicos (antimônio, arsênio, cádmio, chumbo, manganês, mercúrio, níquel, prata e tálio) no total sangue, plasma, soro, glóbulos vermelhos, cabelo e urina), com concentrações de antimônio no cabelo e chumbo em casos de TEA significativamente mais elevados do que aqueles de indivíduos controle. Os casos de autismo apresentaram níveis mais elevados de chumbo eritrocitário e mercúrio, bem como níveis mais elevados de chumbo no sangue. As análises de sensibilidade revelaram que os casos de TEA em países desenvolvidos, mas não em países em desenvolvimento, tinham menores concentrações de cádmio no cabelo.

3.1.3 Uso de ácido valpróico, talidomida e misoprostol

Compreende-se que um fator de risco para o desenvolvimento do TEA é a teratogenia causada por alguns fármacos durante o desenvolvimento fetal, dentre esses fármacos com capacidade de manifestar o espectro autista encontra-se os seguintes exemplos: a talidomida, o misoprostol e o ácido valpróico (Santos, 2015). Em 2005 Miller e colaboradores revisaram o estudo sueco referente às vítimas da talidomida, sendo que entre as 86 pessoas analisadas pelo estudo houve 4 diagnósticos de TEA, outrossim todos expressavam alteração mental de moderada a grave. Também, foi apontado indicações que declaram haver uma combinação entre o uso do fármaco talidomida e o diagnóstico de TEA. Por consequência da teratogenia o fármaco encontra-se em desuso, raramente prescrito, salvo em situações específicas, como hanseníase e mieloma múltiplo (Sanches et al., 2010).

Já o misoprostol carece de mais estudos para averiguar sua relação com o TEA, uma vez que os principais achados de Santos et al., (2015), indicam a associação do fármaco com um aumento do risco de TEA. Além disso, estudos brasileiros na Universidade Federal de Pernambuco indicam que a análise de 17 pacientes relacionados ao misoprostol, quatro foram diagnosticados com TEA (Sanches et al., 2010). Por fim, o ácido valpróico é associado tanto a má formação congênita, quanto ao atraso cognitivo. Além disso, foi relatado o achado que analisou uma amostra de 655615 crianças, sendo que 508 foram expostas ao fármaco citado, por conseguinte foi constatado uma razão de probabilidade de 2.9 ($p < 0.05$) referente ao risco de TEA (Santos, 2015).

3.2 Fatores pré-natais, perinatais e neonatais

3.2.1 Epilepsia

O autismo está associado a epilepsia em aproximadamente 30% dos casos com evidências sugerindo a mesma neurofisiopatologia. O mecanismo comum em ambas doenças ainda não está bem definido, mas vários defeitos metabólicos têm sido associados a sintomas autistas e epilepsia, com uma prevalência mais elevada do que a encontrada na população geral e incluem: fenilcetonúria, deficiência de adenilsuccinase, deficiência de creatina, deficiência de biotinidase e forma infantil de lipofuscinose ceróide (Pereira et al., 2012). Ademais, as anormalidades serotoninérgicas estão presentes tanto no autismo quanto na epilepsia, haja vista que a serotonina desempenha um importante papel neurotrófico durante o desenvolvimento cerebral precoce, e evidências sugerem que as alterações no metabolismo ou transporte de serotonina no período pré-natal e durante o desenvolvimento possam levar a modificações na conectividade talamocortical e intracortical a qual resulta em uma predisposição à epilepsia e autismo (Casanova et al., 2002).

3.2.2 Obesidade e diabetes gestacional

Segundo estudo de Mengying et al., (2016), filhos de mães obesas e diabéticas (diabetes prévio ou gestacional) apresentam uma probabilidade quatro vezes maior de serem diagnosticados com transtorno do espectro autista e deficientes intelectuais, em comparação com aqueles cujas mães não têm nenhuma dessas condições. No entanto, as associações de distúrbios de diabetes materno e índice de massa corporal juntamente com distúrbios psiquiátricos entre os filhos são menos

documentadas, especialmente para diabetes tipo 2 (Kong et al., 2020). Além disso, a obesidade materna grave e a dieta rica em gordura podem impactar no neurodesenvolvimento fetal e da prole, por meio de processos que incluem neuroinflamação de baixo grau, aumento do estresse oxidativo, resistência à insulina, sinalização de glicose e leptina, sinalização serotoninérgica e dopaminérgica desregulada, perturbações na plasticidade sináptica e alteração (Rivera et al., 2015).

O diabetes mellitus gestacional foi associado também a um risco aumentado de transtorno do espectro do autismo, principalmente quando diagnosticado até as 26 semanas de gestação (Xiang, 2018). Além disso, a ativação imune materna durante a gravidez aumenta o risco de desenvolver TEA em crianças devido ao papel das citocinas pró-inflamatórias, autoanticorpos e o papel da microglia ativada durante o desenvolvimento embrionário (Venegas, 2019).

3.2.3 Pré-eclâmpsia e insuficiência placentária

A pré-eclâmpsia, doença particularmente grave, está associada ao transtorno do espectro autista e deficiência cognitiva. A placentação defeituosa se manifesta na mãe como pré-eclâmpsia com dano vascular, inflamação sistêmica aumentada e resistência à insulina; na placenta, como restrição à transferência de oxigênio e nutrientes e estresse oxidativo; e no feto como restrição de crescimento e hipoxemia progressiva. Todos estes são mecanismos potenciais para o comprometimento do neurodesenvolvimento (Walker et al., 2015).

3.2.4 Esteroides sexuais

Segundo Baron-Cohen et al., (2015), a alta exposição fetal a esteroides sexuais pode contribuir para o risco de TEA, e isso estaria ligado à teoria do autismo do cérebro masculino, que afirma que o autismo pode ser caracterizado como uma variante extrema do fenótipo masculino nos níveis cognitivo e em outros níveis. Além disso, a exposição fetal à testosterona é uma das várias hipóteses que tentam explicar a preponderância masculina dos distúrbios do neurodesenvolvimento, especialmente no TEA (Ferri et al., 2018). A síndrome do ovário policístico (SOP), uma síndrome que afeta pelo menos 5% das mulheres em idade reprodutiva, leva à exposição pré-natal de hormônios sexuais alterados, levando a um padrão de andrógenos elevados em mulheres e foi examinada no contexto de TEA (Nandi et al., 2014).

3.2.5 Infecção e ativação imunológica

De acordo com Meltzer (2017), o acúmulo de evidências sugere que o sistema imunológico e a função imunológica anormal, incluindo inflamação, desregulação de citocinas e autoanticorpos anti-cerebrais, influenciam as trajetórias do autismo, desempenhando um papel em sua etiologia em pelo menos um subconjunto de casos. Além da rubéola, há uma série de outras infecções virais e bacterianas maternas associadas ao risco de TEA. Em particular, a influenza materna apresenta um risco duplo de autismo na prole, enquanto a infecção materna na presença de febre se correlaciona com o risco de TEA. O paradigma de ativação imunológica é sustentado por descobertas de modelos de exposição a autoanticorpos maternos (Zerbo et al., 2015).

3.2.6 Infecção por toxoplasmose

Mães que foram infectadas pelo vírus da toxoplasmose anteriormente à gravidez correm menor risco de transmissão para o feto, no entanto, recomenda-se que a concepção ocorra pelo menos seis meses após a infecção inicial. Mais raramente, casos de segunda infecção congênita de irmãos são relatados a partir de gestantes que apresentam imunocomprometimento durante a gravidez, tal como a AIDS, ou que realizam tratamento a longo prazo com corticosteroides. Nestas condições de imunossupressão, pode ocorrer uma reativação da doença, que se torna ativa e, assim, favorecendo a infecção congênita (Martynowicz et al., 2019; Hampton, 2015).

Dessa forma, a infecção aguda materna por *T. gondii* durante a gravidez acarreta efeitos negativos sobre o desenvolvimento fetal. As manifestações da infecção congênita variam desde a prematuridade até a morte perinatal ou podem resultar em graves alterações cerebrais e oculares no feto em desenvolvimento. A tríade: coriorretinite, hidrocefalia e calcificações cerebrais caracteriza-se por toxoplasmose congênita ativa. No entanto, a maioria das crianças desenvolve manifestações tardias meses após o parto, como convulsões, retardo mental, disfunção motora ou cerebelar (Hampton, 2015).

3.2.7 Infecção por rubéola

Por fim, no cenário de agentes infecciosos analisa-se também a rubéola congênita, a qual foi associada ao aumento do risco de TEA em um estudo que avaliou 243 casos e dentre eles 10 crianças foram diagnosticadas com TEA e 8 delas apresentaram uma síndrome parcial com as características autistas (Fadda et al., 2016). Entende-se que por meio dessa infecção ocorra a ativação do sistema imune materno em resposta ao agente infeccioso. Posteriormente alega-se que essa ativação do sistema é capaz de alterar a codificação neurológica e comportamental do feto, representando assim um maior risco para a ocorrência de TEA (Santos, 2015), sendo considerado também que as crianças afetadas pela rubéola e sua associação com a etiologia do autismo ocorra em indivíduos geneticamente susceptíveis (Fadda et al., 2016).

3.2.8 Idade avançada dos pais e gestações múltiplas

A idade avançada dos pais é considerada um dos fatores de risco pré-natais para o diagnóstico de autismo, principalmente quando a idade materna e paterna é superior a 35 anos de idade. De fato, os gametas de pais e mães mais velhos apresentam maior possibilidade de sofrer mutações genéticas e o ambiente uterino é menos favorável em mães mais velhas (WANG et al., 2017). Além disso, segundo estudo de Wu et al., (2016), a idade materna elevada foi associada a um risco aumentado de 41% de autismo, e a idade paterna a um risco aumentado de 55%. Vários fatores genéticos também foram identificados como precursores do TEA, nesse contexto, diversos estudos em gestações múltiplas demonstraram que o diagnóstico do autismo é, muitas vezes, compartilhado entre gêmeos monozigóticos e digigóticos (Gupta, State, 2006).

3.2.9 Exposição ao tabaco

Fumar expõe o feto em desenvolvimento a muitos riscos, incluindo milhares de produtos químicos potencialmente prejudiciais e privação de oxigênio, causando, coletivamente, mudanças na atividade dos neurotransmissores no cérebro em desenvolvimento. O tabagismo materno pode influenciar o neurodesenvolvimento e o risco de TEA por meio de mecanismos como insuficiência placentária, fluxo sanguíneo reduzido e privação de oxigênio no cérebro, alterações na expressão gênica do cérebro fetal, receptores nicotínicos alterados, alterações persistentes na atividade neurotransmissora e turnover e aumento da testosterona intrauterina (Albuquerque et al., 2004).

3.2.10 Neuroinflamações

Segundo estudo de Russo et al., (2017), uma inflamação parece estar por trás da alteração na forma e no funcionamento dos neurônios, indicam os resultados dos experimentos, sendo que as evidências da inflamação vêm da análise dos astrócitos. Essas células fazem bem mais do que preencher o espaço entre os neurônios, controlam a formação de ramificações dos neurônios e regulam a concentração de compostos, como os neurotransmissores, responsáveis pela comunicação química entre as células cerebrais. Além disso, observou-se que os astrócitos gerados a partir de células de crianças com autismo produziam uma quantidade maior de uma molécula inflamatória: a interleucina 6 (IL-6). Análises anteriores, feitas em tecido cerebral post mortem, já haviam associado níveis elevados de IL-6 ao autismo, mas não permitiam saber se as altas concentrações dessa molécula seriam causa ou consequência do problema. Foram relatados alguns casos de

evidências patológicas de reações imunológicas, especialmente da resposta imune inata no SNC, como infiltração linfocitária e nódulos microgliais. Crianças autistas podem apresentar anormalidades tanto nas funções imunes humoral como celular, como por exemplo, diminuição da produção de imunoglobulinas ou disfunção de células B, T e natural killers (NK) (Russo et al., 2017).

3.3 Fatores Genéticos

A etiologia genética do TEA é sustentada, principalmente, sobre três áreas de evidência: estudos realizados com gêmeos, comparando monozigóticos e dizigóticos; estudos realizados com familiares, comparando a taxa de autismo em parentes de primeiro grau e na população geral, e estudos de síndromes genéticas com diagnóstico de autismo como comorbidade (Frare et al., 2020). Dessa forma, a arquitetura genética do TEA inclui anormalidades cromossômicas citogeneticamente visíveis, variação no número de cópias (CNV) e distúrbios de um único gene, no quais os achados neurológicos estão associados ao autismo (Louis et al., 2018).

As anormalidades cromossômicas citogeneticamente visíveis abrangem grandes deleções, duplicações e rearranjos equilibrados, responsáveis por 5% dos casos de TEA. Já as CNV contemplam as deleções e duplicações submicroscópicas e podem incluir um ou mais genes, responsáveis por 10 a 20% dos casos de TEA. As CNV mais comuns relacionadas com o autismo são as duplicações 15q11.2-11.3, microdeleções e duplicações recíprocas de 16p11.2 e a duplicação 7q11.23. Os distúrbios de um único gene, responsáveis por 5% dos casos de TEA, seguem um modelo de herança monogênica, estão incluídas nessa categoria alterações no gene MECP2 que causam Síndrome de Rett, a expansão no gene FMR1 que causa X-frágil e as alterações no gene PTEN, associado à macrocrania. Ainda há casos raros de alterações em genes que causam doenças metabólicas relacionadas ao TEA (Louis et al., 2018).

Ainda nesse viés, além dos distúrbios genéticos clinicamente identificáveis, há diversos genes de interesse, que causam especificamente ou que aumentam o risco de desenvolvimento do TEA, incluindo neurexina 3 e 4, neurexina 1, contactina 4, proteína semelhante associada à contactina 2 e SHANK 3. Além disso, há genes que desempenham papel na neurotransmissão da serotonina, do glutamato e do ácido γ -aminobutírico (GABA) relacionados com o TEA (Louis et al., 2018). Assim, as variantes deletérias dos genes associados ao TEA atuam, sobretudo, nas vias biológicas referentes às funções sinápticas, à axonogênese e ao desenvolvimento neuronal, à organização do citoesqueleto, à adesão celular, à migração neuronal, ao remodelamento da cromatina, à proliferação celular e à síntese proteica (Sánchez, 2017).

Ademais, algumas substâncias foram evidenciadas como protetivas para o desenvolvimento do TEA, como o ácido fólico (AF), que é uma vitamina encontrada principalmente em frutas e verduras, possuindo variadas funções para o corpo humano, sendo uma delas a formação de células do sangue e aumento da imunidade (Barbosa et al., 2020). A suplementação do AF é constantemente recomendada pelos profissionais de saúde para as gestantes com o propósito de auxiliar no neurodesenvolvimento do feto (Lima et al., 2020). Para Devilbiss et al., (2017), 50% a 80% dos fatores de risco do TEA não são hereditários, relatando possíveis riscos do TEA com o uso do ácido fólico no início da gravidez e no período do pré-natal. Vertentes como a de Wang et al., (2017) sugerem que a suplementação materna do AF durante a gravidez pode reduzir significativamente o risco de TEA, uma vez que o desenvolvimento neural adequado pode, em suma, favorecer a sanidade do feto em desenvolvimento. Para o abalo da solidez clínica, Gao et al., (2016) traz não só um contraponto no efeito testado, como também um fator de risco quando o AF é utilizado em altas doses.

Além disso, a deficiência gestacional de vitamina D representa, para Santos (2015), possível fator relacionado à incidência do TEA, uma vez que, em análise de períodos delimitados, a deficiência da vitamina foi associada, por Canell (2013), ao TEA, restrição de crescimento intrauterino e diabetes, reforçando hipóteses pela observação. Associado a isso, portanto, a suplementação com vitamina D durante esse período pode ser um dos fatores protetivos ao desenvolvimento do

TEA. Para muitos pesquisadores, o zinco também representa como promissor para o estudo a diminuição da ocorrência do TEA. Kirsten et al., (2015) realizaram estudos com ratos em grupos controle e intervenção com sulfato de zinco e sua exposição gestacional às endotoxinas que se relacionam a déficits cognitivos e comportamentais, consideradas, no estudo, como biomarcadores do TEA. Ao fim da pesquisa, os autores concluem que a suplementação gestacional com o mineral pode ser efetiva em tais casos de proteção.

Outrossim, a literatura sugere que a suplementação rica em ácidos graxos, como o ômega 3, mostra uma tendência de aumentar o efeito neural (Bauer et al., 2014), o que, conjuntamente ao raciocínio da etiologia do TEA, funcionaria como fator de proteção para tal. Além disso, uma pesquisa suplementou crianças com autismo por 4 semanas com os ácidos graxos do Ômega 3 e relatou que, quando comparados com um grupo de placebo, crianças com autismo suplementadas mostraram melhora significativa na hiperatividade e estereotípias. Relacionando o transtorno do espectro autista com um mecanismo de desmielinização neuronal por déficit de Insulin-growth factor (IGF) e assumindo a contribuição epigenética pós-natal, Steinman et al., (2013), sugerem que a amamentação materna será um fator protetor da PEA, por compensar este mesmo déficit de IGF. Schultz et al., (2006), descrevem uma relação positiva com este fator, afirmando que a amamentação materna é um fator protetor.

4. Considerações Finais

Diante do conhecimento dos possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento de TEA, torna-se clara a existência de algumas condições potencialmente evitáveis ou modificáveis, sobre as quais é possível atuar oferecendo informações e recursos às populações mais vulneráveis. Além disso, uma vez identificados fatores causais e/ou influenciadores para o desenvolvimento de autismo, torna-se mais rápido e seguro o diagnóstico desses transtornos, o que permite início rápido de intervenções terapêuticas que garantam um melhor desenvolvimento das crianças autistas, as quais dependem sobremaneira de estímulos. Portanto, fica clara a relevância do presente trabalho e de todos aqueles voltados para essa temática, pois é por meio de informação e conhecimento sobre os TEA que será possível diagnósticos e tratamentos cada vez mais precoces.

Referências

- Albuquerque, C. A., et al. (2004). Influência do tabagismo materno durante a gravidez em fluxos de sangue da artéria cerebral uterina, umbilical e fetal. *Early Hum Dev.*, 80 (1), 31-42.
- Araújo, A. C., et al. (2014). A Nova Classificação Americana para os Transtornos Mentais - o DSM-5. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva*, 16 (11), 67-82.
- Barbosa, D. F. R. et al. (2020). Uso do ácido fólico no pré-natal e sua associação com o transtorno do espectro autista. *Braz. J. Hea. Rev.*, 3 (6), 17663-17667.
- Baron-Cohen, S., et al. (2015). Atividade esteroidogênica fetal elevada no autismo. *Mol Psychiatry*, 20 (1), 369-376.
- Bauer, I. et al. (2014). Does omega-3 fatty acid supplementation enhance neural efficiency? A review of the literature. *Hum Psychopharmacol.*, 29 (1), 8-18.
- Canell, J. J. (2013). Autism, will vitamin D treat core symptoms? *Medical Hypotheses*, 81 (1), 195-198
- Cannell, J.J. (2017). Vitamin D and autism, what's new? *Rev Endocr Metab Disord*, 9 (1).
- Casanova, M. F., et al. (2002). Clinical and macroscopic correlates of minicolumnar pathology in autism. *Journal of Child Neurology*, 17 (9), 692-695.
- Devibiss, E. A., et al. (2017). Suplementação nutricional pré-natal e transtornos do espectro do autismo na coorte de jovens de Estocolmo: estudo de coorte de base populacional. *The BMJ*, 359 (8), 1-9.
- Fadda, G. M., et al. (2016). O enigma do autismo: contribuições sobre a etiologia do transtorno. *Psicologia em Estudo*, 21 (3), 411-423.
- Ferri, S. L., et al. (2018). Diferenças sexuais no transtorno do espectro do autismo: uma revisão. *Curr Psychiatry Rep.*, 20 (9).
- Figueiredo, B. Q., et al. (2021). Transtorno do Espectro Autista e Síndrome de Savant: Um paradoxo real entre déficit cognitivo e genialidade. *Research, Society and Development*, 10 (9).

- Fluegge, K. (2016). A exposição ambiental ao gás de efeito estufa, N₂O, contribui para fatores etiológicos em distúrbios do neurodesenvolvimento? Uma mini-revisão das evidências. *Environ Toxicol Pharmacol*, 47 (1), 6-18.
- Frare, A. B., et al. (2020). Aspectos genéticos relacionados ao Transtorno do Espectro autista (TEA). *Brazilian Journal of Development*, 6 (6), 38007-38022.
- Gao, Y. et al. (2016). New perspective on impact of folic acid supplementation during pregnancy on neurodevelopment/autism in the offspring children—a systematic review. *PloS one*, 11 (1).
- Gupta, A. R.; State, M. W. (2006). Autismo: genética. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 8 (8).
- Hampton, M. M. (2015). Congenital toxoplasmosis: a review. *Neonatal Network*. 34 (5), 274-278.
- Kirsten, T. B. et al. (2015). Prenatal zinc prevents communication impairments and BDNF disturbance in a rat model of autism induced by prenatal lipopolysaccharide exposure. *Life Sciences*, 130, 12–17
- Kong, L., et al. (2020). Associations of different types of maternal diabetes and body mass index with offspring psychiatric disorders. *JAMA Network Open*, 3 (2).
- Lima, R. C. A. (2014). Construção Histórica do Autismo (1943-1983). *Ciências Humanas e Sociais em Revista*, 36 (1), 109-123.
- Lima, R. M et al. (2020). Prevalência e fatores associados ao uso de ácido fólico e ferro em gestantes da coorte BRISA. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 20 (3), 799-807.
- Lopes, B. A. (2017). Autismo e culpabilização das mães: uma leitura de Leo Kanner e Bruno Bettelheim. *11&13th Women's Worlds Congress (Anais Eletrônicos)*.
- Louis, E. D., et al. (2018). *Merritt Tratado de Neurologia*. 13^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Martynowicz, J., et al. (2019). Guanabenz reverses a key behavioral change caused by latent toxoplasmosis in mice by reducing neuroinflammation. *Host-Microbe Biology*, 10 (2), 1-15.
- Meltzer, A., et al. (2017). O papel do sistema imunológico no transtorno do espectro do autismo. *Neuropsicofarmacologia*, 42 (7), 284-298.
- Mengying, L., et al. (2016). Associação de obesidade materna e diabetes com autismo e outras deficiências de desenvolvimento. *Official Journal of the American Academy of Pediatrics*, 137 (2), 1-12.
- Nandi, A., et al. (2014). Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, 43 (1), 132-147.
- Nascimento, P. S., et al. (2015). Comportamentos de crianças do espectro do autismo com seus pares no contexto de educação musical. *Revista Brasileira de Educação Especial*, 21 (1), 93-110.
- Pereira, A., et al. (2012). Autismo e epilepsia: modelos e mecanismos. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, 18 (3), 92-96.
- Ribeiro, S. et al. (2017). Barriers to early identification of autism in Brazil. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 34 (4), 352-354.
- Rivera, H. M., et al. (2015). O papel da obesidade materna no risco de doenças neuropsiquiátricas. *Front. Neurosci.*, 9 (14).
- Russo, F. B. et al. (2017). Modeling the interplay between neurons and astrocytes in autism using human induced pluripotent stem cells. *Biological Psychiatry*, 83 (7), 569-579.
- Saghazadeh, A., et al. (2017). A revisão sistemática e a meta-análise ligam o autismo e os metais tóxicos e destaca o impacto do status de desenvolvimento do país: níveis mais elevados de mercúrio e chumbo no sangue e eritrócitos, e antimônio, cádmio, chumbo e mercúrio mais elevados no cabelo. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 79 (1), 340-368.
- Sanches, C. P., et al. (2010). Intercorrências perinatais em indivíduos com transtornos invasivos do desenvolvimento: uma revisão. Universidade Presbiteriana Mackenzie. *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento*, 10 (1), 21-31.
- Sánchez, S. M. (2017). *Investigação dos efeitos moleculares e celulares de variantes no gene RELN identificadas em um paciente com Transtorno do Espectro Autista*. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Evolutiva) – Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Santos, M. A. S. (2015). *Perturbação do espectro do autismo: fatores de risco e protetores*. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto, Porto.
- Schultz, S. et al. (2006). Breastfeeding, infant formula supplementation, and Autistic Disorder: the results of a parent survey. *International Breastfeeding Journal*, 16 (1).
- Shelton, J. F., et al. (2014). Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environ Health Perspect*, 122 (10), 1103-1109.
- Steinman, G., et al. (2013). Breastfeeding as a possible deterrent to autism – A clinical perspective. *Medical Hypotheses*, 81 (6), 999-1001.
- Venegas, C. H. (2019). Activación inmune durante el embarazo y riesgo de Trastorno del Espectro Autista. *Revista Chilena de Pediatría*, 5 (8).
- Volkmar, F. R., et al. (2003). Autism. *The Lancet*, 362 (1), 1133-1141.
- Volkmar, F. R. (2011). Understanding the social brain in autism. *Developmental Psychobiology*, 53 (5), 428-434.

- Walker, C. K., *et al.* (2015). Preeclampsia, Placental Insufficiency, and Autism Spectrum Disorder or Developmental Delay. *JAMA Pediatrics*, 169 (2), 154-162.
- Wang, C., *et al.* (2017). Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: a meta-analysis. *Medicine*, 2 (9).
- Wu, S., *et al.* (2016). Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scandinavica*, 5 (7).
- Xiang, A. H. (2018). Maternal Type 1 Diabetes and Risk of Autism in Offspring. *Journal of the American Medical Association*, 9 (10).
- Zerbo, O., *et al.* (2015). Infecção materna durante a gravidez e transtornos do espectro do autismo. *J Autism Dev Disord.*, 45 (1), 4015-4025.