

## FATORES PÓS-NATAIS RELACIONADOS AO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

*Postnatal factors related to autism spectrum disorder: integrative literature review*

Liliane Marta Mendes de Oliveira<sup>1</sup>  
Fernanda Alves Maia<sup>1</sup>  
Maria Tereza Carvalho Almeida<sup>1</sup>  
Maria Rachel Alves<sup>1</sup>  
Laura Vicuna Santos Bandeira Lopes<sup>1</sup>  
Viktória Spínola Duarte de Oliveira<sup>1</sup>  
Victor Bruno da Silva<sup>1</sup>  
Andrea Maria Eleutério de Barros Lima Martins<sup>1</sup>  
Maria Fernanda Santos Figueiredo<sup>1</sup>  
Marise Fagundes Silveira<sup>1</sup>

**Resumo:** O objetivo deste trabalho foi reunir e sintetizar resultados da produção científica em inglês/espanhol/português entre 2000-2014, relacionada aos fatores pós-natais associados ao Transtorno do Espectro do Autismo (TEA). Trata-se de uma revisão integrativa de literatura com buscas nas bases LILACS, MEDLINE e PubMed. Os dados extraídos foram registrados em instrumento padronizado. Identificou-se 619 artigos e 20 satisfizeram os critérios de inclusão, sendo todos quantitativos e a maioria do tipo caso-controle. Os fatores com associação com o TEA foram: aspectos nutricionais (iodo e ácido docosahexaenóico); exposição ambiental (exposição a metais pesados); questões relacionadas à vacinação (reações adversas a vacinas com presença de mercúrio); doenças e complicações do recém-nascido (RN) (fenilcetonúria e níveis de bilirrubina); e infecções na criança. Os fatores pós-natais são preveníveis e modificáveis e o conhecimento desses fatores é essencial para a prevenção do TEA e para a elaboração de políticas públicas com o desenvolvimento de ações que favoreçam o diagnóstico e intervenção imediata, e, conseqüentemente, um melhor prognóstico para as pessoas com esse transtorno.

**Palavras-chave:** Transtorno Autístico. Autismo. Pós-natal. Fatores de Risco.

---

Autor para correspondência: Fernanda Alves Maia  
Fernanda Alves Maia <falvesmaia@gmail.com>

Artigo recebido em: 2017/11/11.

Artigo aceito em: 2017/12/15.

Artigo publicado em: 09/01/2019.

---

**Abstract:** The objective of this work was to gather and synthesize the results of a scientific production in English/Spanish/Portuguese between 2000-2014 about postnatal factors associated with Autism Spectrum Disorder (ASD). This is an integrative literature review with searches in the LILACS, MEDLINE and PubMed databases. The extracted data were registered on a standardized instrument. 619 papers were identified, but only 20 met the criterias, all quantitative and mainly case-control studies. The factors associated with ASD were: nutritional aspects (iodine and docosahexaenoic acid); environmental exposure (exposure to heavy metals); issues related to vaccination (adverse reactions to vaccines with mercury presence); diseases and complications of the newborn (phenylketonuria and bilirubin levels); and infections in the child. Postnatal factors are preventable and modifiable and the knowledge of these factors is essential for the prevention of ASD and the elaboration of public policies with the development of actions that favor the diagnosis and immediate intervention and, consequently, a better prognosis for people with this disorder.

**Keywords:** Autistic Disorder. Autism. Postnatal. Risk Factors.

OLIVEIRA, L. M.; MAIA, F. A.; ALMEIDA, M. T. C.; ALVES, M. R.; LOPES, L.V .S. B; OLIVEIRA, V. S. D; SILVA, V. B.; MARTINS, A. M. E. B. L.; FIGUEIREDO, M. F. S.

## INTRODUÇÃO

---

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) envolve um conjunto de distúrbios neurológicos, clinicamente heterogêneos, caracterizado por *déficit* de reciprocidade social e de linguagem e por comportamentos repetitivos e interesse restrito em atividades incomuns. A noção de espectro é devido à diversidade dos sintomas, que variam em severidade, conforme a idade cronológica e o nível de desenvolvimento.<sup>1</sup>

A etiologia desse transtorno é definida pela interação entre vários genes e fatores ambientais.<sup>2</sup> Sua prevalência tem aumentado de forma significativa durante as últimas décadas, passando de quatro a cinco casos de autismo infantil por 10.000 nascimentos na década de 60 para cerca de 40 e 60 casos a cada 10.000 no ano de 2009.<sup>3</sup> Em 2010, a prevalência do TEA foi estimada de um em 68 (14,7 por 1.000) crianças com oito anos.<sup>4</sup> Em 2012, a prevalência manteve-se como 2010, contudo, foi significativamente maior entre meninos (23,6 por 1.000) que entre meninas de oito anos (5,3 por

1.000).<sup>5</sup>

Muito embora o aumento aparente na prevalência do TEA possa ser devido, em parte, à mudança de práticas diagnósticas e ao aumento da conscientização sobre esse transtorno, dois estudos independentes concluíram que o aumento na incidência do TEA não pode ser explicado em sua totalidade por esses fatores.<sup>6,7</sup> Assim, o aumento na prevalência, observado nas últimas décadas, é preocupante e reforça a necessidade de se investigar os seus principais fatores de risco.<sup>8</sup>

Nesse contexto, considerando que a etiologia do TEA não é totalmente esclarecida e que os fatores pós-natais associados a esse transtorno não são plenamente conhecidos, torna-se necessária a realização de estudos que investiguem esse tema para que ações direcionadas possam ser elaboradas e executadas. Desse modo, o objetivo do presente estudo foi reunir e sintetizar resultados da produção científica relacionada aos fatores pós-natais associados ao TEA.

## METODOLOGIA

---

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura em que, após a assimilação do tema e elaboração da questão de pesquisa, procedeu-se às etapas: investigação dos descritores temáticos, seleção dos estudos e delimitação das informações a serem extraídas, definição dos critérios para inclusão e exclusão dos estudos, leitura e análise dos estudos incluídos, interpretação dos resultados e condensação do conhecimento.

Após definir a questão norteadora: “Quais os fatores pós-natais possivelmente associados ao TEA?”, fez-se busca preliminar, exploratória, na literatura pertinente para rastrear os descritores a serem usados no levantamento das referências temáticas, e, posteriormente, fez-se busca no vocabulário estruturado dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), empregando a ferramenta “descriptor exato”. Selecionaram-se, então, os termos afins: *Autistic disorder*, *pregnancy*, *prenatal*, *perinatal*, *postnatal*, *neonatal*. Em um grupo foi

incluído o descritor: *Autistic disorder*; e no outro grupo: *pregnancy*, *prenatal*, *perinatal*, *postnatal*, *neonatal*. Fez-se busca de trabalhos envolvendo todos esses descritores e os arquivos selecionados foram, posteriormente, separados por fatores pré-natais, perinatais e pós-natais, visando a melhor compreensão dos fatores envolvidos no TEA. Por fim, foram incluídos apenas os artigos relacionados aos fatores pós-natais, associados ao TEA.

A coleta de dados ocorreu de agosto a outubro de 2015 nas bases Lilacs, Medline e Pubmed. Para a pesquisa no Lilacs e Medline, foi consultado o descritor: *Autistic disorder*, no campo descritor de assunto e associado por meio do operador booleano AND com “*pregnancy*” OR “*prenatal*” OR “*perinatal*” OR “*postnatal*” OR “*neonatal*”, inseridas no campo palavras do resumo.

Para o levantamento na PubMed, no primeiro campo de busca, foi selecionada a opção “busca avançada” e depois “All Fields”, digitado como descritor a palavra “*autism*”. Então, a expressão foi selecionada no campo de

OLIVEIRA, L. M.; MAIA, F. A.; ALMEIDA, M. T. C.; ALVES, M. R.; LOPES, L.V .S. B; OLIVEIRA, V. S. D; SILVA, V. B.; MARTINS, A. M. E. B. L.; FIGUEIREDO, M. F. S.

índice. No segundo campo, foi escolhida a opção “*Title/Abstract*” e pesquisados os termos: “*Pregnancy*”, “*Postnatal*”, “*Perinatal*”, “*Prenatal*”, “*Neonatal*”, sempre com o termo “OR” entre cada um deles. No terceiro campo, optou-se por “*Date-Publication*”, assinalando anos de 2000 a 2014. No quarto campo, foi designado “*Language*” e escolhidas as seguintes: “*English*”, “*Spanish*” e “*Portuguese*”. No quinto campo, foi selecionada a opção “*NOT*”, e então “*Publication Type*”, e, a partir do índice, foram eleitos os tipos de publicação para exclusão da busca: “*biography*”, “*bibliography*”, “*case reports*”, “*editorial*”, “*review*” e “*scientific integrity review*”, com o termo “OR” entre cada um deles. Por fim, no sexto campo selecionou-se “*NOT*” e “*Filter*”, e, a partir dos resultados, foi assinalado “*Medline*”, para excluir artigos em comum nas duas bases.

A seleção dos artigos e a extração dos dados foram realizadas por três revisores, de forma independente. Os dados extraídos dos artigos foram registrados em instrumento padronizado que contemplou as seguintes informações: identificação do artigo,

autor, país e local de realização do estudo; ano de publicação; objetivo do estudo; desenho/tipo do estudo; tamanho da amostra; técnica de análise estatística utilizada; variável estudada; tipo de instrumento utilizado; se houve pré-teste e pós-teste; se houve grupo controle e se foi randomizado; principais resultados e limitações relatadas pelos autores.

Quanto aos critérios de inclusão, foram aplicados os seguintes: artigo original publicado no período de 2000 a 2014 em periódicos nacionais e internacionais, nos idiomas inglês, espanhol e português; estudos realizados com humanos e do tipo epidemiológico/observacional; com texto completo ou com resumos disponíveis *online*.

Foram excluídos os estudos genéticos e os feitos com animais, artigos do tipo *Med Hypotheses*, *Case Reports*, *Short Report*, *Brief Report*, aqueles cujos títulos e resumos não contemplavam o eixo temático desta pesquisa e, também, os que, embora os títulos e resumos fizessem referência à temática proposta, não houve avaliação do fator de interesse.

Após seleção, fez-se a análise do

conteúdo dos artigos, interpretação dos resultados convergentes e divergentes à luz de diferentes autores.

Realizou-se um agrupamento dos dados na perspectiva de uma melhor compreensão dos resultados. As variáveis encontradas nos estudos foram assim agrupadas: aspectos nutricionais (iodo e ácido docosahexaenóico-DHA); exposição ambiental (poluição atmosférica, presença de perclorato em água potável e exposição a metais pesados); questões relacionadas à

## RESULTADOS

---

A estratégia de seleção dos artigos gerou um total de 619 publicações, destes 431 (69,6%) cumpriram os critérios de idioma, presença de resumo e não ser de revisão. Ao aplicar o critério de elegibilidade dos títulos e resumos, 321

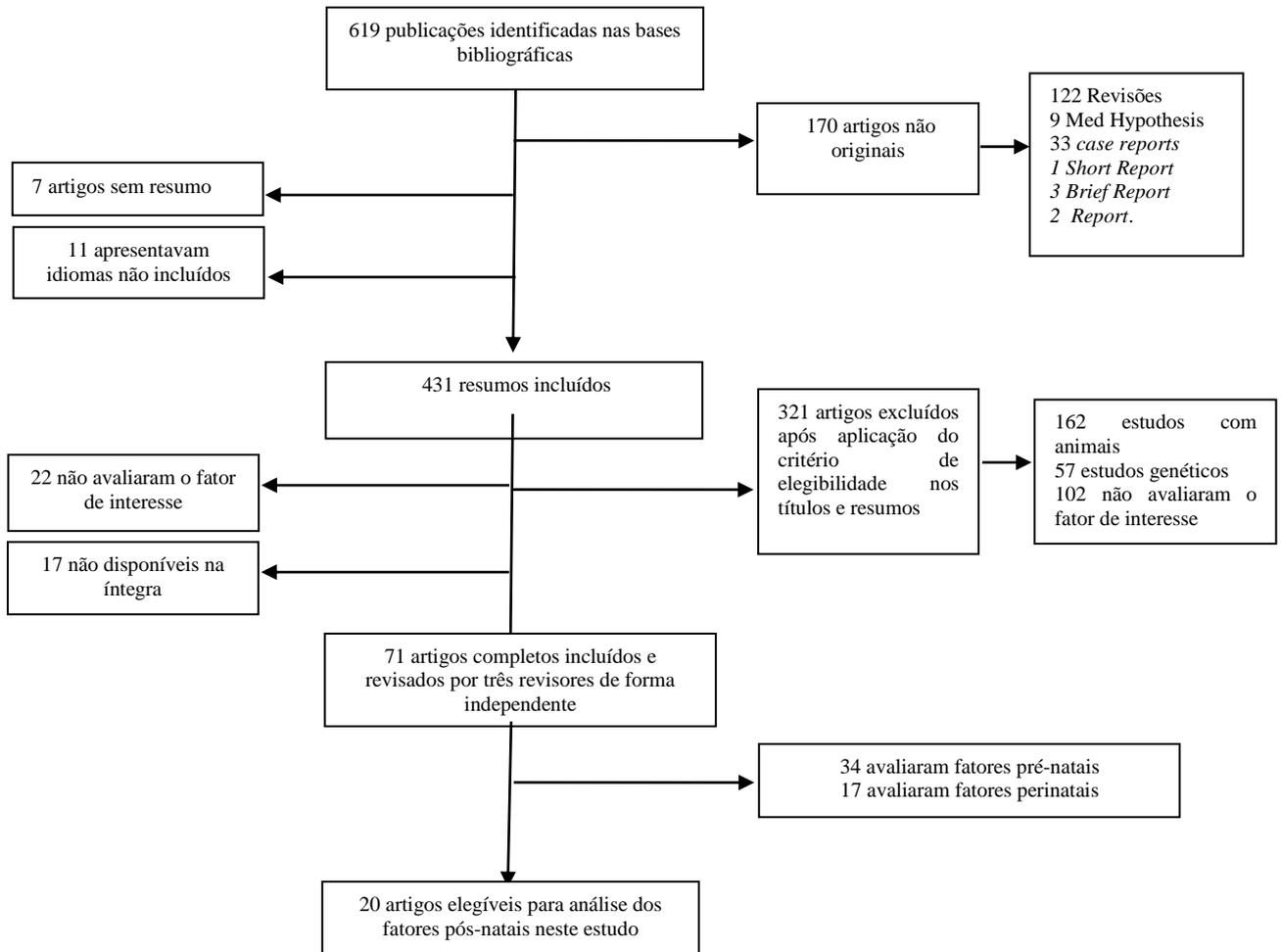
vacinação (tríplice viral, imunização contra sarampo e reações adversas a vacinas com presença de mercúrio); doenças e complicações do recém-nascido-RN (níveis de fenilcetonúria e de bilirrubina e efeito do suporte ventilatório); e, infecções na criança.

A ferramenta PRISMA (*Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses*) foi utilizada para orientar a redação deste estudo.

estudos foram excluídos, resultando em 110 (17,8%) artigos, dos quais 17 foram dispensados por não terem o texto completo disponível ou por falta de acesso. Assim, dos 71 artigos completos (11,5%) selecionados para análise, 20 (3,2%) artigos satisfizeram os critérios e foram incluídos neste estudo. A Figura 1 apresenta o fluxograma completo de seleção dos estudos.

OLIVEIRA, L. M.; MAIA, F. A.; ALMEIDA, M. T. C.; ALVES, M. R.; LOPES, L.V .S. B; OLIVEIRA, V. S. D; SILVA, V. B.; MARTINS, A. M. E. B. L.; FIGUEIREDO, M. F. S.

**Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos incluídos na análise**



Quanto aos locais de realização dos estudos, destacaram-se os seguintes cenários: Estados Unidos (33,3%), Índia (9,5%) e Polônia (9,5%). O número de autores por artigo variou entre três e treze e quanto ao ano de publicação, observou-se uma variação no número de artigos durante o período investigado, apresentando uma tendência ascendente

de 2007 a 2010 e de 2012 a 2013. Entre 2000 e 2004 não foi encontrado nenhum artigo referente ao tema. No que concerne ao delineamento de pesquisa e ao método de estudo, todos os artigos foram quantitativos. Os tipos de estudos adotados foram principalmente: caso-controle (66,7 %) e coorte (19,0 %) (Quadros 1, 1a e 1b).

**Quadro 1a. Características dos artigos incluídos na revisão integrativa – aspectos relacionados à vacinação.**

<b>VACINAÇÃO</b>	<b>Vacina tríplice viral</b> Price <i>et al</i> <sup>17</sup> 2010 - Estados Unidos	Caso Controle n <sub>CA</sub> = 256 n <sub>CON</sub> = 256 n <sub>T</sub> =752	<b>Exposição cumulativa ao etilmercúrio</b> – médias semelhantes para caso e controle <b>Exposição ao etilmercúrio (timersal) pré-natal ou primeiro mês de vida</b> - não associado significativamente com TEA <b>Análises ajustadas</b> - Aumento cumulativo a exposições de zero a 7 meses e nascimento até 20 meses: associado com diminuição do risco de TEA; Efeitos da exposição entre meninos e meninas: não houve diferenças significativas; Exposição ao etilmercúrio concorrente e uso de antimicrobianos: Não houve associação com risco de TEA.	Ausente
	<b>Vacina tríplice viral</b> Mrozek-Budzyn <i>et al</i> <sup>18</sup> 2010 – Polônia	Caso Controle pareado n <sub>CA</sub> = 96 n <sub>CON</sub> =192 n <sub>T</sub> = 288	<b>Vacinadas (MMR) antes do diagnóstico TEA</b> - Risco TEA menor que em não vacinados OR= 0.17, IC <sub>95%</sub> = 0.06–0.52; Risco TEA menor que vacinados com monovalente contra sarampo OR= 0.44, IC <sub>95%</sub> = 0.22– 0.91; Risco para vacinados x não vacinados (independente do tipo de vacina) OR= 0.28 (IC <sub>95%</sub> = 0.10–0.76); Risco da vacinação antecedendoprimeiros sintomas: significativamente menor para a MMR em relação a vacina monovalente OR= 0.47, IC <sub>95%</sub> = 0.22– 0.99.	Ausente
	<b>Vacina</b> Hamadé <i>et al</i> <sup>15</sup> 2013 – Líbano	Caso Controle n <sub>CA</sub> = 86 n <sub>CON</sub> =172 n <sub>T</sub> = 258	Casos foram menos vacinados contra a caxumba (p= 0,017) e sarampo (p= 0,002); Vacina contra a rubéola sem diferença significativa (p= 0,109). <b>Análise multivariada:</b> vacinação contra sarampo, rubéola e caxumba não fez parte do modelo.	Ausente
	<b>Vacina (Sarampo)</b> Chen <i>et al</i> <sup>19</sup> 2004 - Reino Unido	Caso Controle n <sub>CA</sub> = 2407 n <sub>CON</sub> =4640 n <sub>T</sub> = 7.047	<b>Relação com o TEA</b> - Infecção sarampo (pré e pós-natal até 18 meses de idade) sem associação significativa. Introdução vacina monovalente Sarampo e MMR e mudança nos tipos de caxumba: sem aumento intenso nascimentos com redução do TEA (coortes de nascimento pós-1987) 21% (p = 0,005, IC <sub>95%</sub> = 6,9-33,3%). <b>Após correção Bonferroni</b> - efeitos sem significância estatística.	Ausente
	<b>Vacinas – Reações adversas (Mercúrio)</b> Majewska <i>et al</i> <sup>16</sup> 2010 – Polônia	Caso Controle pareado n <sub>CA</sub> = 91 n <sub>CON</sub> =75 n <sub>T</sub> = 166	<b>Número vacinas até 24º mês</b> - meninas com TEA grupo II (7-9 anos) receberam menos vacinas (p <0,001). <b>Complicações vacinais</b> - Mais comuns no grupo combinados I (3-4 anos) e II (20,4%) que nos controles (6,5%) diferença estatisticamente significativa ( $\chi^2 = 6,75$ ; p= 0,009); Reações mais pronunciadas no gênero masculino grupo I (38,5%) que nos controles (4,5%) (p= 0,03); Vacinas mais associadas aos eventos: DTP, DTP-pólio, DTP-Hib, DTP-pólio-Hib, MMR, pneumocócica.	Presente

n<sub>CA</sub>= número de indivíduos do grupo caso; n<sub>CON</sub>= número de indivíduos do grupo controle; n<sub>T</sub>= número de indivíduos total da amostra; TEA= Transtorno do Espectro do Autismo; OR= *odds ratio*; IC= intervalo de confiança; IRR= incidence rate ratio.

OLIVEIRA, L. M.; MAIA, F. A.; ALMEIDA, M. T. C.; ALVES, M. R.; LOPES, L.V .S. B; OLIVEIRA, V. S. D; SILVA, V. B.; MARTINS, A. M. E. B. L.; FIGUEIREDO, M. F. S.

**Quadro 1b. Características dos artigos incluídos na revisão integrativa – abordagem das complicações do recém-nascido (RN) e infecções ocorridas nas crianças.**

		<b>Crítérios para TEA</b> - PKU clássica com diagnóstico precoce (62 pacientes): nenhum paciente com esse diagnóstico preencheu os critérios para o TEA com base no ADI-R e CARS; PKU clássica com diagnóstico tardio (35 pacientes): 2 meninos (5,71%) entre 16 e 13 anos preencheram os critérios para o TEA.	
<b>COMPLICAÇÕES DO RN</b>	<b>Fenilcetonúria</b> Bailei <i>et al</i> <sup>20</sup> 2003 – Itália	Coorte Prospectivo n <sub>T</sub> = 243	Presente
	<b>Bilirrubina</b> Croen <i>et al</i> <sup>21</sup> 2005 - Estados Unidos	Caso Controle aninhado a coorte n <sub>CA</sub> = 338 n <sub>CON</sub> = 1.817 n <sub>T</sub> = 2.155	Ausente
	<b>Bilirrubina</b> Jangaard <i>et al</i> <sup>22</sup> 2008 – Canadá	Coorte Retrospectiva n <sub>T</sub> = 56.019	Ausente
	<b>Bilirrubina</b> Maimburg <i>et al</i> <sup>23</sup> 2008- Dinamarca	Estudo de base populacional – caso controle pareado n <sub>CA</sub> = 473 n <sub>CON</sub> =473 n <sub>T</sub> = 946	Presente
	<b>Bilirrubina</b> George <i>et al</i> <sup>24</sup> 2014 - Índia	Caso Controle n <sub>CA</sub> = 143 n <sub>CON</sub> = 200 n <sub>T</sub> = 243	Ausente
	<b>Suporte ventilatório</b> Tsai <i>et al</i> <sup>25</sup> 2014 –Taiwan	Coorte Retrospectiva n <sub>T</sub> = 728	Ausente
	<b>INFECÇÕES NAS CRIANÇAS</b>	<b>Infecções</b> Rosen <i>et al</i> <sup>26</sup> 2007 – EUA (Califórnia)	Caso Controle pareado e aninhado em coorte n <sub>CA</sub> = 403 n <sub>CON</sub> = 2.100 n <sub>T</sub> = 2.503
<b>Infecções</b> Atladóttir <i>et al</i> <sup>27</sup> 2010 – Dinamarca		Coorte n <sub>T</sub> = 1.418.152	Ausente
<b>Infecções</b> Hamadé <i>et al</i> <sup>28</sup> 2013 – Líbano		Caso Controle n <sub>CA</sub> = 86 n <sub>CON</sub> = 172 n <sub>T</sub> = 258	Presente

n<sub>CA</sub>= número de indivíduos do grupo caso; n<sub>CON</sub>= número de indivíduos do grupo controle; n<sub>T</sub>= número de indivíduos total da amostra; TEA= Transtorno do Espectro do Autismo; CARS= Childhood Autism Rating Scale; r= correlação; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança; t= Teste t de Student; PKU= fenilcetonúria; ADI-R= Autism Diagnostic

Interview-Revised; RR= Risco Relativo; HR = hazard ratio.

Os fatores mais estudados foram os relacionados à vacinação (n=5), seguidos de exposição aos metais pesados (n=4), aos níveis de bilirrubina (n=4) e às infecções nas crianças (n=3). Os fatores nível nutricional de iodo e do DHA, exposição à poluição atmosférica, presença de perclorato em água potável e fenilcetonúria foram avaliados em apenas um estudo.

Os principais aspectos dos estudos analisados (fator pós-natal, autor, ano de publicação, país de

origem, base de dados, periódico publicado, título do trabalho, delineamento, tamanho da amostra, principais resultados e associação com o TEA) estão apresentados no Quadro 1. A distribuição dos estudos, conforme fator e descrição de associação com o TEA, de acordo com os artigos estudados, estão apresentados no Quadro 2.

**Quadro 2. Distribuição dos estudos, conforme fator e descrição de associação com o TEA**

	<b>Fator</b>	<b>Descrição do fator</b>	<b>Citação dos estudos em que houve associação</b>
1	Níveis nutricionais do Iodo	Níveis nutricionais de iodo geram disfunção na tireoide e podem estar relacionados a alterações permanentes no funcionamento neuronal podendo ocasionar o TEA.	Hamza <i>et al</i> (2013) <sup>9</sup>
2	Níveis Nutricionais do Ácido Docosahexaenóico (DHA)	O DHA tem função essencial no SNC, pois é um de seus componentes estruturais, repercutindo em funções emocionais, cognitivas e comportamentais. Este nutriente é obtido pelo recém-nascido através da amamentação. Porém, caso a dieta de suas mães seja desprovida ou insuficiente do DHA, este déficit será transmitidos ao lactente, o que pode estar associado ao desenvolvimento do TEA.	Al-Farsi <i>et al.</i> (2013) <sup>10</sup>
3	Metais Pesados	Metais como mercúrio, chumbo e manganês são neurotóxicos, possuindo a capacidade de alterar o desenvolvimento típico cerebral	Majewska <i>et al</i> (2010) <sup>16</sup> ; El-Ansary <i>et al</i> (2011) 14; Holmes <i>et al.</i> (2003) <sup>15</sup>
4	Vacina Tríplice Viral	A exposição à vacina Tríplice Viral, com presença do componente Timerosal (mercúrio) pode estar associada ao TEA	Majewska <i>et al</i> (2010) <sup>16</sup>
5	Fenilcetonúria	A fenilcetonúria é um distúrbio genético que causa disfunção da enzima fenilalanina hidroxilase, levando, conseqüentemente, a um acúmulo da fenilalanina com potenciais danos neurais, o que poderia estar relacionado ao TEA.	Baieli <i>et al.</i> (2003) <sup>20</sup>
6	Bilirrubina	Níveis séricos elevados de bilirrubina são potencialmente tóxicos para o desenvolvimento do SNC, causando lesões cerebrais que podem estar associadas ao TEA	Maimburg <i>et al</i> (2008) 2 <sup>3</sup> ;
7	Infecções	Infecções no início da infância podem afetar negativamente o desenvolvimento cerebral e resultar em distúrbios neuropsiquiátricos, podendo, assim estar relacionada ao TEA	Hamadé <i>et al</i> (2013) <sup>28</sup>

OLIVEIRA, L. M.; MAIA, F. A.; ALMEIDA, M. T. C.; ALVES, M. R.; LOPES, L.V .S. B; OLIVEIRA, V. S. D; SILVA, V. B.; MARTINS, A. M. E. B. L.; FIGUEIREDO, M. F. S.

## DISCUSSÃO

---

O número de artigos incluídos, nesta revisão, mostra que a avaliação dos fatores pós-natais associados ao TEA tem sido considerada relevante. Entretanto, a produção de artigos, durante o período investigado, apresentou uma tendência ascendente, sendo que a maioria das publicações ocorreu a partir de 2010 (60%). Observa-se que o interesse pelos fatores pós-natais aumentou quando os estudos de prevalência mostraram que o TEA tem aumentado ao longo dos anos, chamando atenção, principalmente, dos pesquisadores norte-americanos e europeus, pois a maioria dos estudos analisados foi realizada nestas regiões. A falta de uma estimativa de prevalência conclusiva, na América Latina<sup>29-31</sup> e no Brasil<sup>32</sup>, pode explicar a ausência de produção científica em nosso país e na América Latina.

Nessa revisão, emergiram nove fatores pós-natais que poderiam estar relacionados ao TEA. Destes, sete apresentaram associação significativa

com o TEA: nível nutricional do iodo<sup>9</sup> e do DHA<sup>10</sup>, exposição a metais pesados<sup>14-16</sup> e à vacina tríplice viral,<sup>16</sup> fenilcetonúria,<sup>20</sup> níveis séricos de bilirrubina,<sup>23</sup> e infecções nas crianças.<sup>28</sup> Entretanto, vale ressaltar que três desses fatores foi avaliado em apenas um estudo (nível nutricional de iodo e do DHA, e fenilcetonúria).

Estudos epidemiológicos têm apontado que os fatores ambientais, independentes ou em conjunto com os fatores genéticos, aumentam o risco do TEA e as evidências têm dado atenção para os fatores pós-natais.<sup>33</sup> Ademais, estudos moleculares têm destacado o papel da epigenética no desenvolvimento cerebral como um processo susceptível a influências ambientais e potencialmente causador do TEA.<sup>2</sup> Mecanismos epigenéticos são hereditários e estavelmente mantidos após exposições ambientais.<sup>33</sup> Modificações epigenéticas incluem metilação do DNA,<sup>2</sup> que pode ser influenciada por fatores ambientais, tais como dieta ou exposição a substâncias químicas ambientais.<sup>8</sup>

Dos aspectos nutricionais

estudados, tanto a condição nutricional do iodo<sup>9</sup> como a do DHA<sup>10</sup> apresentaram associação significativa com o TEA.

Hamza *et al.* (2013)<sup>9</sup> verificaram, em seus estudos, que crianças egípcias com o TEA eram deficientes em iodo e que essa deficiência foi inversamente relacionada à gravidade do transtorno, podendo estar relacionada à sua etiologia. Após relacionar o estado nutricional do iodo na infância com as características do transtorno (severidade, quociente de inteligência - QI, anormalidades no eletroencefalograma, comportamento auto agressivo e disfunção alimentar), esses autores observaram-se que as crianças com o TEA apresentaram menores níveis de iodo na urina, com níveis ainda menores em casos mais severos do transtorno.

A investigação do iodo se justifica por relacionar ao fato de que o hipotireoidismo altera a migração neuronal, similar ao que ocorre em pessoas com o TEA. Assim, a falta de nutrientes essenciais, tais como o iodo, podem gerar consequências para o feto, desde leve decréscimo no QI até retardo mental grave.<sup>9</sup>

Al-Farsi *et al.* (2013)<sup>10</sup> mostraram que crianças de Omã (Oriente Médio) com o TEA, após

dosagem plasmática do DHA e avaliação da dieta, apresentavam menor consumo dietético de alimentos, contendo DHA, bem como menores níveis séricos desse ácido, quando comparado com os de controles. Esses autores sugerem que a subnutrição do DHA foi resultante da baixa ingestão pós-natal.<sup>10</sup>

O DHA pode estar relacionado ao TEA, devido a sua função essencial no sistema nervoso central (SNC). Por ser um dos componentes estruturais do SNC o DHA pode estar relacionado a alterações nas funções emocionais, cognitivas e comportamentais das pessoas.<sup>10</sup> A obtenção do DHA pelos RN ocorre via amamentação, conseqüentemente, a dieta materna desprovida desse composto leva ao *déficit* no lactente, podendo gerar estresse fisiológico e o desenvolvimento do TEA em crianças suscetíveis.

Dos aspectos relacionados à exposição ambiental, não foi observada associação entre o TEA e a exposição à poluição atmosférica<sup>19</sup> e a presença de perclorado em água potável<sup>36</sup>. Por outro lado, o fator mais estudado foi a exposição aos metais pesados, sendo avaliados em quatro estudos<sup>13-16</sup> e com associação positiva com o TEA em três.<sup>14-16</sup> Os metais pesados estudados foram chumbo,<sup>13,14</sup> mercúrio<sup>13, 15, 16</sup> e

OLIVEIRA, L. M.; MAIA, F. A.; ALMEIDA, M. T. C.; ALVES, M. R.; LOPES, L.V .S. B; OLIVEIRA, V. S. D; SILVA, V. B.; MARTINS, A. M. E. B. L.; FIGUEIREDO, M. F. S.

manganês.<sup>13</sup>

Abdullah *et al.* (2012)<sup>13</sup> analisaram as concentrações de chumbo, mercúrio e manganês nas regiões (pré-natal e pós-natal) do esmalte dos dentes decíduos de crianças com TEA e neurotípicas e não encontraram diferenças significativas em relação às referidas substâncias nos grupos observados. Entretanto, houve uma significância limítrofe em relação ao manganês, indicando que as crianças com o TEA têm níveis mais baixos de manganês na região do esmalte no período pós-natal em comparação com os controles. Esses autores<sup>13</sup> ressaltaram que tais metais são neurotóxicos, devido a sua capacidade de alterar o desenvolvimento cerebral, uma vez que nos períodos pré-natal e no início do pós-natal, a barreira hematoencefálica não está totalmente funcional.

El-Ansary *et al.* (2011)<sup>14</sup> investigaram a relação entre a concentração de chumbo e neurotransmissores plasmáticos como parâmetros bioquímicos para a função cerebral de pessoas com o TEA e observaram níveis elevados de chumbo no sangue de pessoas com o TEA, indicando possível relação do chumbo

com sua patogênese.<sup>14</sup>

Holmes *et al.* (2003)<sup>15</sup> avaliaram a concentração de mercúrio nas primeiras amostras de corte de cabelo do bebê e verificaram que os níveis de mercúrio nos cabelos do grupo de crianças com o TEA foi significativamente maior do que no grupo controle e que os níveis de mercúrio no cabelo variaram significativamente em crianças com níveis leve, moderado e grave desse transtorno, com níveis médios de grupo de 0,79; 0,46 e 0,21 partes por milhão, respectivamente.

Esses autores,<sup>15</sup> coletaram, ainda, informações sobre dieta, presença de amálgama dentária, história de vacinação, administração de imunoglobulina Rho D e a gravidade dos sintomas do TEA. Eles concluíram que mães do grupo caso apresentaram níveis significativamente maiores de exposição ao mercúrio por meio de injeções de imunoglobulina Rho D e presença de amálgama quando comparadas a mães do grupo controle.

Majewska *et al.* (2010)<sup>16</sup> também avaliaram a concentração de mercúrio no cabelo de crianças com o TEA e observaram que crianças com

TEA diferiram significativamente das sem o TEA em relação às concentrações de mercúrio nos cabelos. Crianças com o TEA mais jovens (3-4 anos) apresentaram níveis mais baixos, enquanto as mais velhas (7-9 anos), os níveis foram mais altos do que os respectivos controles. Os autores sugerem que crianças com o TEA diferem de crianças saudáveis em relação ao metabolismo do mercúrio.

Outro fator avaliado e que tem relação com a toxicidade do mercúrio é a administração de vacinas. Cinco estudos avaliaram questões relacionados à vacinação,<sup>16-19,28</sup> mas em apenas um deles houve associação positiva com o TEA.<sup>16</sup>

Price *et al.* (2010)<sup>17</sup> verificaram a exposição ao timerosal (conservante contendo mercúrio) em vacinas e preparações de imunoglobulina, de crianças com o TEA e controles, a partir de registros eletrônicos de imunização, prontuários médicos e entrevistas dos pais. Esses autores verificaram que o grupo caso e controle foram expostos a níveis semelhantes de etilmercúrio, e, portanto, essas substâncias não estavam relacionadas ao aumento do risco do TEA.

Mrožek-Budzyn *et al.* (2010)<sup>18</sup> verificaram se existe uma relação entre a vacinação contra o sarampo-caxumba-

rubéola (MMR) e o TEA. Eles verificaram que crianças vacinadas com a MMR tiveram risco menor de desenvolver o transtorno do que as não vacinadas. Além disso, o número de não vacinados foi maior entre os casos. Esses autores sugeriram que tanto a vacina MMR quanto a monovalente contra o sarampo possuem um nível de segurança semelhante em relação ao risco do TEA.<sup>18</sup>

Hamadé *et al.* (2013)<sup>28</sup> investigaram a associação do TEA com vários fatores, entre eles a vacina tríplice viral e verificaram que as crianças do grupo caso foram menos vacinadas contra sarampo e caxumba quando comparadas com as do grupo controle, porém, na análise multivariada essas variáveis não foram incluídas. Chen *et al.* (2004)<sup>19</sup> verificaram se existe um risco aumentado do TEA após exposições ao sarampo selvagem, sarampo vivo atenuado, sozinho ou em combinação com o MMR e não encontraram associação positiva com o TEA.

Majewska *et al.* (2010)<sup>16</sup>, além de verificarem a concentração de mercúrio no cabelo de crianças com o TEA, avaliaram também as reações adversas que essas crianças tiveram após as vacinações. Eles verificaram que crianças com o TEA tiveram uma

OLIVEIRA, L. M.; MAIA, F. A.; ALMEIDA, M. T. C.; ALVES, M. R.; LOPES, L.V .S. B; OLIVEIRA, V. S. D; SILVA, V. B.; MARTINS, A. M. E. B. L.; FIGUEIREDO, M. F. S.

prevalência significativamente maior de reações adversas após vacinações e desenvolvimento anormal do que os controles. Entre 45 e 80% das crianças com o TEA experimentaram regressão do desenvolvimento. Verificaram, ainda, que as reações adversas mais pronunciadas foram em meninos com idade de 3-4 anos, do que em seus controles e que as vacinas mais associadas aos eventos foram: tríplice bacteriana (DTP), DTP-polio, Tetravalente (DTP-Hib), DTP-polio-Hib, MMR e pneumocócica.<sup>16</sup>

Dentre os fatores relacionados com as doenças e complicações do RN, a fenilcetonúria<sup>20</sup> foi a única doença apontado por um dos estudos e apresentou associação positiva com o TEA. Entre as complicações do RN, o suporte ventilatório foi avaliado em apenas um estudo<sup>25</sup> e não mostrou associação com o transtorno e o fator mais estudado foi a bilirrubina, avaliada em quatro,<sup>21-24</sup> e em apenas um<sup>23</sup> esse fator teve associação com o TEA.

Baieli *et al.* (2003)<sup>20</sup> avaliaram pacientes com fenilcetonúria clássica, identificados por triagem neonatal e por diagnóstico tardio e verificaram que a associação entre a fenilcetonúria e o

TEA não foi significativa entre pacientes com diagnóstico precoce, mas uma porcentagem de 5,7% pacientes diagnosticados tardiamente preencheu os critérios para o TEA. Os autores recomendaram que a detecção da fenilcetonúria deve ser realizada ainda nos primeiros dias de vida, o que pode ser um fator positivo para reduzir o risco de desenvolver o TEA ou de minimizar a gravidade dos sintomas.<sup>20</sup>

O alto nível sérico de bilirrubina (hiperbilirrubinemia), a qual é potencialmente tóxica para o SNC, ocasionando lesões cerebrais<sup>23</sup> foi um dos fatores mais avaliados. Porém, apenas o estudo realizado por Maimburg *et al.* (2008)<sup>23</sup> apresentou associação significativa com o TEA e apontou um risco de quase quatro vezes. Neste estudo, observou-se, ainda, uma frequência maior de hipertonia (sinal de lesão no SNC) em pessoas com esse transtorno, o que pode tanto indicar lesão cerebral pré-existente, como evidenciar a neurotoxicidade da hiperbilirrubinemia.<sup>23</sup>

Outro fator avaliado em três estudos,<sup>26-28</sup> com possível associação com o TEA, foi a ocorrência de infecções na infância. Rosen *et al.*

(2007)<sup>26</sup> investigaram a associação entre infecções nos primeiros dois anos de vida e subsequente diagnóstico do TEA e verificaram que indivíduos com o TEA não apresentaram mais infecções globais do que as sem TEA. Porém, podem ter taxas ligeiramente mais elevadas de infecções nos 30 primeiros dias de vida e, durante os dois primeiros anos, podem apresentar maior risco para certas infecções (geniturinária e gastrointestinais) e menor para outras (respiratórias e de ouvido). Já Atladóttir *et al.* (2010)<sup>27</sup> investigaram a associação entre hospitalização por infecção no período perinatal, neonatal ou na infância e o TEA e verificaram que a associação entre hospitalização por infecção e o TEA não sugere causalidade porque uma associação geral foi observada em diferentes

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

Nos estudos incluídos, nesta revisão, foram identificados sete fatores pós-natais, reunidos em cinco grupos, com possível relação com o TEA, e alguns desses fatores foram avaliados em apenas um estudo. Os fatores com associação com o TEA foram: aspectos nutricionais (iodo e ácido

grupos de infecção. Entretanto, Hamadé *et al.* (2013)<sup>28</sup> em seu estudo, também investigaram a ocorrência de infecções prévias na infância e verificaram associação positiva com o TEA com um risco de 8,85 vezes.

O presente estudo não analisou a qualidade do conteúdo das publicações. Portanto, o rigor metodológico dos estudos, aqui citados, não está sob questionamento e mediante a restrição do idioma e das bases de dados escolhidas para a busca de artigos, há a possibilidade de algum estudo relevante ter sido ignorado. Entretanto, todos os artigos analisados foram referentes a estudos primários e a análise desses pode ser adotada para estudos futuros, e ser estímulo às novas pesquisas sobre fatores pós-natais.

docosa-hexaenóico); exposição ambiental (exposição a metais pesados); questões relacionadas à vacinação (reações adversas a vacinas com presença de mercúrio); doenças e complicações do recém-nascido (fenilcetonúria e níveis de bilirrubina); e infecções na criança.

Esses achados mostraram a complexidade dos fatores pós-natais sobre a etiologia do TEA, uma vez que

OLIVEIRA, L. M.; MAIA, F. A.; ALMEIDA, M. T. C.; ALVES, M. R.; LOPES, L.V .S. B; OLIVEIRA, V. S. D; SILVA, V. B.; MARTINS, A. M. E. B. L.; FIGUEIREDO, M. F. S.

alguns fatores foram estudados por vários autores com conclusões diferentes. Assim, vê-se a necessidade de realização de novas pesquisas que gerem resultados mais claros. É preciso considerar que cada país possui diferentes graus de desenvolvimento da saúde e que os fatores sociais, políticos, econômicos e de desenvolvimento das profissões de saúde também devem ser considerados, pois podem influenciar a produção científica.

## AGRADECIMENTOS

---

À Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais – Fapemig, pelo financiamento da pesquisa. Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Capes. À Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes. Aos estudantes de

É importante destacar, ainda, que os fatores pós-natais são passíveis de prevenção e modificáveis, sendo que o conhecimento desses fatores é essencial para a prevenção do TEA e para a elaboração de políticas públicas com o desenvolvimento de ações que favoreçam o diagnóstico e intervenção imediata, e, conseqüentemente, um melhor prognóstico para as pessoas com o TEA.

iniciação científica e aos demais membros do grupo de pesquisa extensão, ensino SAMTEA.

Fonte financiadora: Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais – Fapemig.

Trabalho resultado de dissertação de mestrado.

Conflito de interesse: nada a declarar.

## REFERÊNCIAS

---

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and*

- statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. TORDJMAN, S. *et al.* Gene x Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Frontiers in psychiatry*, v. 5, n.53, 2014.
  3. FOMBONNE, E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric research*, v. 65, p. 591-8, 2009.
  4. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *Morbidity a*
  5. CHRISTENSEN, D. L. *et al.* Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2012. *MMWR - Surveillance Summaries*, v. 65, 2016.
  6. GREYER, J.K., ROSEN, N.J., SMITH, K.S., CROEN, L.A. Investigation of shifts in autism reporting in the California Department of Developmental Services. *Journal of autism and developmental disorders*, v.39, p.1412-9, 2009.
  7. HERTZ-PICCIOTTO, I., DELWICHE, L. The rise in autism and the role of age at diagnosis. *Epidemiology*. v. 20, n. 1, p.84-90, 2009.
  8. KEIL, K.P., LEIN, P.J. DNA methylation: a mechanism linking environmental chemical exposures to risk of autism spectrum disorders? *Environmental epigenetics*. 2016.
  9. HAMZA, R. T., HEWEDI, D. H., SALLAM, M. T. Iodine deficiency in Egyptian autistic children and their mothers: relation to disease severity. *Archives of medical research*, v. 44, n. 7, p. 555-561, 2013.
  10. AL-FARSI, Y. *et al.* Impact of nutrition on serum levels of docosahexaenóico acid among Omani children with autism. *Nutrition*, v. 29, n. 9, p. 1142-1146, 2013.
  11. 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.

OLIVEIRA, L. M.; MAIA, F. A.; ALMEIDA, M. T. C.; ALVES, M. R.; LOPES, L.V .S. B; OLIVEIRA, V. S. D; SILVA, V. B.; MARTINS, A. M. E. B. L.; FIGUEIREDO, M. F. S.

*Environ Health Perspect*, v. 123, n. 3, p. 264-70, 2015.

12. CHANG, S., CROTHERS, C., LAI, S., LAMM, S. Pediatric neurobehavioral diseases in Nevada counties with respect to perchlorate in drinking water: an ecological inquiry. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, v. 67, n. 10, p. 886-892, 2003.

13. ABDULLAH, M. M. *et al.* Heavy metal in children's tooth enamel: related to autism and disruptive behaviors?. *Journal of autism and developmental disorders*, v. 42, n. 6, p. 929-936, 2012.

14. EL-ANSARY, A. K. *et al.* Relationship between chronic lead toxicity and plasma neurotransmitters in autistic patients from Saudi Arabia. *Clinical biochemistry*, v. 44, n. 13, p. 1116-1120, 2011.

15. HOLMES, A. S., BLAXILL, M. F., HALEY, B. E. Reduced levels of mercury in first baby haircuts of autistic children. *International journal of toxicology*, v. 22, n. 4, p. 277-285, 2003.

16. MAJEWSKA, M. D. *et al.* Age-dependent lower or higher levels of hair mercury in autistic children than in healthy controls. *Acta neurobiologiae experimentalis*, v. 70, n. 2, p. 196-208, 2010.

17. PRICE, C. S. *et al.* Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics*, 2010.

18. MROZEK-BUDZYN, D., KIELTYKA, A., MAJEWSKA, R. Lack of association between measles-mumps-rubella vaccination and autism in children: A case-control study. *The Pediatric infectious disease journal*, v. 29, n. 5, p. 397-400, 2010.

19. CHEN, W., LANDAU, S., SHAM, P., FOMBONNE, E. No evidence for links between autism, MMR and measles virus. *Psychological medicine*, v. 34, n. 3, p. 543-553, 2004.

20. BAIELI, S. *et al.* Autism and phenylketonuria. *Journal of autism and developmental disorders*, v. 33, n. 2, p. 201-204, 2003.

21. CROEN, L. A., YOSHIDA, C. K., ODOULI, R., & NEWMAN, T. B. Neonatal hyperbilirubinemia and risk of autism spectrum disorders. *Pediatrics*, v. 115, n. 2, p. 135-138, 2005.
22. JANGAARD, K. A., FELL, D. B., DODDS, L., & ALLEN, A. C. Outcomes in a population of healthy term and near-term infants with serum bilirubin levels of  $\geq 325 \mu\text{mol/L}$  ( $\geq 19 \text{ mg/dL}$ ) who were born in Nova Scotia, Canada, between 1994 and 2000. *Pediatrics*, v. 122, n. 1, p. 119-124, 2008.
23. MAIMBURG, R. D. *et al.* Neonatal jaundice: a risk factor for infantile autism? *Pediatric and perinatal epidemiology*, v. 22, n. 6, p. 562-568, 2008.
24. GEORGE, B. *et al.* CDC Kerala 13: Antenatal, Natal and Postnatal Factors Among Children (2–6 y) with Autism—A Case Control Study. *The Indian Journal of Pediatrics*, v. 81, n. 2, p. 133-137, 2014.
25. TSAI, W. H. *et al.* Association between mechanical ventilation and neurodevelopmental disorders in a nationwide cohort of extremely low birth weight infants. *Research in developmental disabilities*, v. 35, n. 7, p. 1544-1550, 2014.
26. ROSEN, N. J., YOSHIDA, C. K., CROEN, L. A. Infection in the first 2 years of life and autism spectrum disorders. *Pediatrics*, v. 119, n. 1, p. 61-69, 2007.
27. ATLADÓTTIR, H. Ó. *et al.* Association of hospitalization for infection in childhood with diagnosis of autism spectrum disorders: a Danish cohort study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, v. 164, n. 5, p. 470-477, 2010.
28. HAMADÉ, A. *et al.* Autism in children and correlates in Lebanon: a pilot case-control study. *Journal of research in health sciences*, v. 13, n. 2, p. 119-124, 2013.
29. LEJARRAGA, H. *et al.* Screening for developmental problems at primary care level: a field programme in San Isidro, Argentina. *Paediatric and perinatal epidemiology*. v. 22, n. 2, p. 180-7, 2008.
30. MONTIEL-NAVA, C., PENA, J. A. Epidemiological findings of pervasive developmental disorders in a Venezuelan study. *Autism: the*

OLIVEIRA, L. M.; MAIA, F. A.; ALMEIDA, M. T. C.; ALVES, M. R.; LOPES, L.V .S. B; OLIVEIRA, V. S. D; SILVA, V. B.; MARTINS, A. M. E. B. L.; FIGUEIREDO, M. F. S.

*international journal of research and practice*. v. 12, n. 2, p. 191-202, 2008.

31. VAN-BALKOM I. D. *et al.* Prevalence of treated autism spectrum disorders in Aruba. *Journal of neurodevelopmental disorders*. v. 1, n. 3, p. 197-204 2009.

32. PAULA, C. S. *et al.* Brief report: prevalence of pervasive developmental

disorder in Brazil: a pilot study. *Journal of autism and developmental disorders*. v. 41, n. 12, p.1738-42, 2011.

33. LA SALLE, J. M. Epigenomic strategies at the interface of genetic and environmental risk factors for autism. *Journal of humangenetics*. v. 58, p. 396-401, 2013.