

Fatores de Risco Para o Desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista

Susimar Santos Vieira
Unesc-Vilhena

Resumo: O transtorno do espectro autista (TEA) é caracterizado por uma incapacidade significativa na comunicação interpessoal, interações sociais e padrões de comportamento incomum. A definição etiológica do autismo pode ser derivada de causas genéticas e/ou ambientais, sendo considerada uma síndrome congênita com estimativa de acometimento em uma a cada 160 pessoas. O objetivo foi verificar uma revisão não-sistemática sobre os possíveis fatores de risco para o surgimento do TEA. Tem-se destacado o fator epigenético no desenvolvimento do cérebro como um processo suscetível a influências ambientais potencialmente causadoras de TEA. A ciência vem avançando em suas tecnologias na área da saúde, principalmente em habilidades adquiridas pelos profissionais na realização de diagnóstico de TEA de forma mais precisa, e consequentemente aumentando o número de indivíduos diagnosticados com TEA. Percutando os estudos, observa-se o quão abrangente são os que procuram definir as causas desse transtorno, necessitando um maior aprimoramento em pesquisas.

Palavras-Chave: Fatores de Risco; Genéticos; Imunogênica; Poluentes químicos.

Risk Factors for The Development of Autistic Spectrum Disorder

Abstract: Autistic Spectrum Disorder (ASD) is characterized by a significant inability for interpersonal communication, social interactions and by unusual behavior patterns. The etiological definition of autism can be derived both from genetical and environmental reasons, being considered a congenital syndrome with estimated involvement for one to every 160 people. The objective of the research was to perform a non-systematic review on the possible risk factors for the development of ASD. We highlight the epigenetic factor in the development of the brain as a sensible process to environmental influences, which may cause ASD. Science has been advancing in its technologies for health care areas, mainly in abilities that professionals acquire for the performance of a more accurate ASD diagnosis, and consequently, increasing the number of individuals diagnosed with ASD. Analyzing the studies, it can be observed how comprehensive are those who try to define the causes of this disorder, requiring a further improvement in researches.

Key-Words: Risk Factors; Genetics; Immunogenic; Chemical pollutants.

Introdução

O Transtorno do Espectro Autista TEA, tem sido observado por uma ampla análise, sendo admissível a sua obtenção por vários fatores, clinicamente por uma desordem de desenvolvimento neurológico. Sendo que sua heterogeneidade genética é visível, com mais de 800 genes do TEA, tendo a participação de vários processos biológicos, envolvendo a modificação da cromatina e regulação de transcrição do gene (Ying, 2016). Fisiopatologicamente há uma perda constante na comunicação e na interação social da criança, apresentando um comportamento de interesse árduo num padrão de atividade, sendo constatado desde a infância, que pode limitar ou comprometer o bom funcionamento diário do indivíduo (Onzi & Gomes, 2016).

A área da psicopatologia é inumerada por uma ampla escala de fenômenos especiais do ser humano, que caracterizou historicamente com o passar do tempo como doença mental. Devido as obras dos grandes clínicos e alienistas, obteve-se uma forte contribuição observacional no ramo psíquico, tornando-se uma tradição médica. Possibilitando assim nos dois últimos séculos uma análise prolongada e contínua da doença mental. Sendo que a psicopatologia segue também uma direção que se sustenta por um olhar humanístico que tem por base a filosofia, a literatura, as artes e a psicanálise (Dalgallarrondo, 2008). Ao decorrer das duas últimas décadas, tem ampliado os fomentos de interesse em distúrbios do autismo e do espectro do autismo. O nível de conhecimento e consciência sobre o autismo vem crescendo entre o público em geral, os pais, profissionais de saúde, a comunidade científica e, mais recentemente a nível parlamentar (Dover & Le Couteur, 2007).

Tradicionalmente, as diferentes formas do Transtorno do Espectro Autista (TEA) foram aprovadas como Clássico ou Kanner - que pode acarretar deficiência intelectual geral e atraso de linguagem-; Síndrome de Asperger - que não causa atraso do desenvolvimento da linguagem ou deficiência intelectual - e formas sindrômicas de autismo, como síndrome de Ret, síndrome do X frágil, esclerose tuberosa complexa e síndrome de Timothy. Para simplificar estes transtornos ou síndromes, no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), estes são associados sob um único termo guarda-chuva do (TEA) (Young, *et al*, 2014).

Estudos Neurológicos

Estudos tem evidenciado que o autismo é um distúrbio neurológico expresso por anormalidades singulares no cérebro. Surge precocemente, antes dos 3 anos de idade, caracterizada principalmente por desvios na comunicação, socialização e linguagem (Pavin Sguarezi & Batista, 2019). Como os estudos de autopsia cerebral realizados mostraram que indivíduos com autismo e transtornos desintegrativo apresentam o desenvolvimento do cerebelo imaturo e do sistema límbico, há observações no atraso da maturação do cérebro que são analisadas em exames de ondas cerebrais de crianças autistas (Grandin, 2005).

A literatura vem abordando várias definições para o autismo, estes que pode ser advinda de fatores genéticos ou de uma síndrome gerada no decorrer do desenvolvimento do feto, criando assim um enigma a ser estudado, acarretando várias pesquisas, e dificultando um diagnóstico precoce (Soares; Neto & Lopes, 2016).

O DSM-5 (2013) apresenta que o autismo está na classe denominada de transtorno neurodesenvolvimental, passando a aderir o nome de transtorno de Espectro do Autismo (TEA). Portanto o transtorno é conhecido como um distúrbio do desenvolvimento neurológico sendo existente desde a infância do indivíduo, que manifesta déficit em dois setores: sociocomunicativo e comportamental fixo ou repetitivos (Young, *et al*, 2014). Como é relatado no DSM-5 o diagnóstico do TEA envolve déficits no funcionamento cerebral da criança, que ao estar em seu pleno desenvolvimento, eventualmente, originará consequência apresentando um atraso na fala, na aprendizagem e na obtenção de seus gestos motores (Soares; Neto, & Lopes, 2016).

Mediadores Extracelulares: Transferência Materno-Fetal

Estudos realizados durante o período gestacional apresentaram evidências de que as expressões atípicas de marcadores moleculares no líquido amniótico, soro, líquido cefalorraquidiano e o parênquima cerebral compõem um fator primordial para a inflamação no surgimento do TEA, sendo que a transferência dos anticorpos é de aspecto congênito. Isso teve início em mães de crianças com TEA, sendo que auto-anticorpos contra os componentes neurais do tecido cerebral fetal foram detectados, considerando que estas proteínas são de transferência específicas neuro-materna (Young *et al*, 2014). Durante o desenvolvimento cortical, os fatores ambientais podem se tornar um risco que atuam no útero relacionados com estresse, autoimunidade materna, infecção durante a gravidez, idade,

obesidade materna, diabetes gestacional, assim como produtos farmacêuticos, álcool e drogas de abuso, podendo exercer uma influência heterogênea sobre a constituição das partes corticais (Gottfried *et al*, 2015).

Fatores Genéticos

Há estudos que destacam que os fatores etiológicos do TEA são desconhecidos, porém, há vários pesquisadores que supõem que resultam de fatores ambientais que interagem com predisposição genética (Hernandez, Licourt & Cabrera, 2015). Apesar de existirem poucos biomarcadores epigenéticos ambientais replicáveis, a irregularidade epigenética de genes sinápticos seria capaz de contribuir para o TEA, e vários estudos sugeriram que fatores externos podem modificar os genes epigeneticamente, encaminhando para disfunções neuronais (Silva *et al.*, 2016).

Johnson, et al (2007) ressalta que pode existir predominância do sexo masculino por genes causadores de TEA localizados no cromossomo X, mas a causa de predomínio do sexo masculino não é absolutamente compreendida. Na última década houve avanços em pesquisas para compreender os fatores genéticos que interferem no autismo. Os pesquisadores evidenciam que atualmente a investigação concentra-se em regiões específicas de cromossomos, na qual podem encontrar genes relacionados ao autismo (Hernandez, Licourt & Cabrera, 2015).

Fatores epigenéticos são um processo natural biológico, fundamental para a vida celular e ao indivíduo, em particular ao desenvolvimento embrionário. Podendo ocorrer alterações no código genético, na sequência de DNA (Ácido Desoxirribonucleico) que causam uma desordem do espectro autista, fenômenos que incluem epimutações, ou seja, alteração que modifica a função de um gene sem modificar a sequência de DNA e tem relevância na nosogenia da desordem do neurodesenvolvimento (Arberas *et al*, 2013). Acredita-se que o imprinting genômico, metilação do DNA e alterações nas histonas são exemplos de mecanismos epigenéticos ligados ao progresso de diversas desordens, alterando nucleotídeos ou cromossomos que modificam a sequência (Silva *et al.*, 2016).

Cientistas estudaram o autismo em gêmeos monozigóticos (genes idênticos) e gêmeos dizigóticos (são semelhantes, mas não idênticos). A investigação incidiu a busca de marcadores genéticos que resultou em múltiplos genes em diferentes cromossomos e em posições diferentes dentro do

mesmo cromossomo, mas com uma considerável ausência de reprodutibilidade. Demonstrou hereditariedade significativa do TEA, motivando assim, estudos genéticos em grande proporção (Hernandez, Licourt & Cabrera, 2015).

A genética do autismo envolve genes que fazem parte do desenvolvimento neurológico, interferências no desenvolvimento social e da linguagem. Há novos métodos de identificação da variação no número de cópias de mutações, o termo de Microarrays que permite investigar centenas de genes, a sequência possibilita explorar casos relacionados ao autismo (Oviedo, et al., 2015). Há manifestações clínicas que podem relacionar a expressão de retardo mental ao autismo, na qual exista variabilidade fenotípica em cada uma delas e etiologias que as caracterizam que são necessárias para diferenciá-las no diagnóstico (Veiga & Toralles, 2002).

Fatores Imunológicos

Conquanto não se conhece ao certo a etiologia do autismo, é admissível que alguns estudos vêm relatando a participação de fatores genéticos, ambientais e imunológicos. Dentre os aspectos envolvidos a respostas imune, estão relatadas anormalidades nas atividades funcionais e números de células T e Natural Killer e participação de auto anticorpos em combate com as células endoteliais cerebrais (Alves *et al*, 2006).

Há estudo que considera o aumento dos níveis de citocina pró-inflamatórias observadas em cérebro post morte de pacientes, com a produção de anticorpos. Porém estudos epidemiológicos forneceram uma similaridade do TEA com história familiar portadora de doenças autoimunes, associando-se principalmente com complexo haplótipos de histocompatibilidade e níveis anormais de marcadores imunológicos do sangue (Gottfried *et al.*, 2015). Além disso, alguns estudos apresentaram uma maior regularidade em distúrbios autoimunes, como diabetes mellitus tipo 1, artrite reumatoide, lúpus eritematosos sistêmicos e hipotireoidismo em mães e familiares de primeiro grau de pacientes autistas (Alves *et al*, 2006).

Embora não tenha sido confirmado que fatores imunogenéticos poderiam estar comprometendo a etiopatogenia do autismo, diversos estudos evidenciam que há uma influência dos complexos humanos dos genes leucocitários antigênicos HLA, DR4, DR13, DR11, A2 dentre outros. Sendo que a falta de literatura requer mais pesquisas envolvendo as diversas classes étnicas e a atuação da HLA, sendo de importância deste complexo na patogênese da doença psiquiátrica (Pardo-Govea & Solís-Añez,

2009). Algumas das investigações na área de imunogenética encontraram evidências sobre a associação da doença com genes presentes no cromossomo 641 entre eles, os genes do complexo HLA (Alves *et al.*, 2006).

Vacinas

Estudos relatam que nos últimos anos tem se observado a apreensão da população em relação à associação da vacinação infantil com o desenvolvimento do TEA. Apesar de as taxas de vacinação permanecerem elevadas, persiste a preocupação com o possível desencadeamento da doença. Três fatores hipotéticos foram considerados: combinação entre sarampo-papeira-rubéola causaria o autismo por danificar o revestimento intestinal, permitindo a entrada de proteínas de encefalopatia; tiomersal, por ser um conservante que tem em sua composição etilmercúrio, sendo tóxico para o sistema nervoso central; administração de múltiplas vacinas, fazendo com que sobrecarregue ou enfraqueça o sistema imunológico. Todavia, estudos epidemiológicos e biológicos não sustentam estas alegações. (Plotkin *et al.*, 2009).

Uma provável ligação entre o autismo e a exposição do sistema imunológico em recém-nascidos através das vacinas, comprovou que os mesmos são capazes de receber e assimilar um elevado número de estímulos imunológicos sem afetar o sistema de defesa (Destefano *et al.*, 2013). A administração de vacinas não sobrecarrega ou altera o sistema imunológico, pois apesar de relativamente frágil é imediatamente capacitado para gerar resposta imune. As múltiplas vacinações não afetam o sistema imunológico de uma forma clinicamente relevante (Plotkin *et al.*, 2009).

Estudos relacionados ao desenvolvimento do TEA tem pesquisado a substância tiomersal encontrada na composição das vacinas que possui ação antisséptica, antifúngica e antibacteriana, geralmente utilizada em produtos farmacêuticos e substâncias biológicas injetáveis. Estudos estes publicados em vários países não constataram qualquer possibilidade de haver interação entre vacinas contendo tiomersal e alterações neurológicas. Todavia, apesar da confirmação através de pesquisas, recentes discussões sobre a questão ainda circulam na mídia, o que culmina em dúvidas da população acerca da segurança na administração de vacinas contendo a substância (Golós, 2015).

Há em destaque na mídia, desde algumas décadas, episódios ligados à vacinação e surgimento de eventos adversos relacionados à imunização contra algumas doenças como difteria, tétano, coqueluche e

hepatite B, principalmente a vacina tríplice (sarampo, rubéola e caxumba). Mediante a polêmica gerada em torno da incerteza, é afetada a decisão de pais em vacinar ou não seus filhos, uma vez que a vacinação estava sendo associada ao desenvolvimento do TEA (Vasconcellos-Silva, Castiel & Griep, 2015).

Mediante estes fatos, iniciou-se um movimento anti-vacina, remetendo em um declínio nas taxas de vacinação infantil, apesar da retratação em jornais acerca do erro em publicações, as taxas de imunização continuam abaixo dos níveis satisfatórios. As crianças devem ser submetidas às vacinas logo no início da vida, pois a imunização representa um dos grandes avanços da ciência em termos de erradicação de doenças, salvando milhares de vidas em todo o mundo (Mcguinness, 2015).

Fatores Externos

Poluentes

Há maior concordância entre os autores de que as causas do autismo são genéticas. Porém, cada vez mais estudos apontam uma nova possível causa, a exposição ambiental a poluentes atmosféricos, que são produtos residuais de procedimentos industriais, gases expelidos dos veículos, produtos de combustão entre outros (Weisskopf, Kioumourtoglou & Roberts, 2015). Esses estudos sugerem que há o envolvimento de fatores tanto genéticos como ambientais na causa do autismo, tendo em vista que em gêmeos monozigóticos (que dividem os mesmos genes) o fenótipo interfere no diagnóstico. Apesar disso, estabelecer quais são esses fatores e como eles agem ainda é um desafio para a ciência (Wong, Wais & Crawford, 2015).

Ainda não há evidência de qual ou quais poluentes ambientais podem ser considerados como agentes causadores do autismo. Porém sabe-se que a exposição ao cádmio, níquel, tricloroetileno podem estar relacionados com anormalidade das funções do cérebro (LEI, *et al.*, 2015). E alguns fatores ambientais são considerados, como a poluição, representada por um complexo de substâncias químicas, pesticidas e produtos de consumo (Wong, Wais, Crawford & 2015).

O ar poluído é uma mistura heterogênea de vários componentes tóxicos que inclui material particulado (PM); ozônio, monóxido de carbono, óxidos de enxofre, azoto óxidos, metano e outros gases, compostos orgânicos voláteis (por exemplo, benzeno, tolueno e xileno), e metais (por exemplo, chumbo, manganês, vanádio, ferro) (Block *et al.*, 2012). A exposição a esses componentes, incluindo o fumo do

tabaco, podem influenciar negativamente o desenvolvimento cerebral.

Porém, há autor que defende que não se pode incumbir efeitos a apenas um poluente isolado, tendo em vista que a poluição engloba um complexo de componentes (Raz et al., 2015) e análises diretas podem resultar em dados errôneos, pois podem haver outros fatores nos poluentes atmosféricos que estão associados e não foram medidos (Ornoy et al., 2015).

Ainda assim, a exposição materna a fatores poluentes durante o desenvolvimento tem sido descrita como um grande fator de risco, que resulta em alterações neurológicas. Wong, Wais e Crawford (2015) ressaltam o papel da barreira hematoencefálica durante o desenvolvimento fetal, e procura analisar quais e como substâncias nocivas são capazes de atravessar essa barreira e acarretar danos, permitindo assim conhecer e evitar a exposição materna a tais riscos.

A formação cerebral se inicia na terceira semana e o seu desenvolvimento se estende até a idade adulta. O feto recebe nutrientes maternos a partir do sangue que encontra a placenta. O cérebro depende de alto teor de lipídeos para ter o desenvolvimento correto e poluentes do ar, componentes químicos alimentares, produtos de higiene pessoal contêm compostos que podem atravessar a barreira hematoencefálica, assim como qualquer tipo de resíduos de produtos que estiverem no sangue também poderão entrar em contato com o feto, afetando o desenvolvimento (Wong, Wais & Crawford, 2015).

No terceiro trimestre, há um intenso aumento do fluxo sanguíneo na placenta, contribuindo para o aumento do fornecimento de nutrientes bem como o de toxinas que podem estar presentes na circulação. Esta fase do desenvolvimento representou um risco maior quando comparado com o primeiro e o segundo trimestre (Weisskopf, Kioumourtoglou & Roberts, 2015). Já o estudo de Talbott, (2015) indicou que não só em determinado período da gestação como as exposições durante o pré-natal e após o nascimento representaram um aumento no risco de autismo.

Há também estudos que não encontraram associação entre exposição à poluição do ar durante a gravidez e traços autistas. (Nicole, 2016); (Schelly, González & Solís, 2015); (Guxens et al., 2016). Os resultados foram obtidos a partir de análise de todos os poluentes do ar avaliados, em todos os países, examinando traços autistas e todas as variáveis.

Monóxido de carbono (CO)

Há estudos voltados para a emissão de CO no ar. O CO está associado a um desenvolvimento neurológico deficiente quando a mãe é exposta

durante a gestação (Raz et al., 2015). O CO é um gás que pode ser tóxico para o corpo humano e o resultado da queima incompleta de óleo, gasolina, carvão, madeira e fumo contribuem para a geração deste componente.

Pelo fato deste produto não ser perceptível durante a respiração, não é muito considerado sua toxicidade, porém pode afetar significativamente crianças por possuírem um nível muito maior de hemoglobina fetal que os adultos. Esta hemoglobina se associa mais facilmente ao CO. A exposição da criança ao CO pode afetar órgãos de maior atividade aeróbica, como o coração e o cérebro. O contato elevado do cérebro a esse componente pode acarretar em danos neurológicos, contribuindo assim para traços autista (Levy, 2015).

Produtos de uso diário

O consumo de produtos químicos também tem se tornado uma preocupação, por ter afinidade ao tecido adiposo e se acumularem no corpo, podendo atravessar as barreiras de proteção e atingirem o feto. Como por exemplo, o uso prolongado de lubrificantes, embalagens plásticas, materiais de construção, cosméticos, fragrâncias, entre muitos outros podem ser um risco quando utilizados de forma exacerbada (Wong, Wais & Crawford, 2015).

A exposição a componentes químicos ocorre diariamente por vários meios como pelo ar, solo e alimentos. O aumento de toxinas na mãe aumenta proporcionalmente o risco de afetar o feto. Alguns compostos como antimônio, arsênio, cromo, manganês, estireno, cloreto de metileno, cloreto de vinilo, estireno, tri-cloroetileno, metais como mercúrio, chumbo e cádmio, estão associados com TEA e representam um risco por ficarem por longos períodos acumulados no corpo (Wong, Wais & Crawford, 2015).

Pesticidas

Há também estudo que analisa a exposição a pesticidas. Apesar de serem poucos, todos relacionaram positivamente como causa de autismo (Roberts, et al., 2007); (Shelton et al., 2014). A exposição materna a pesticidas tem representado um risco de autismo aumentado em crianças cujas mães viviam perto dos locais onde se utilizavam tais produtos, principalmente durante o terceiro trimestre e que esta associação como causa diminuiu conforme a distância aumentava (Ornoy et al., 2015).

Consumo paterno de peixe de água doce

Pais que se alimentavam de peixe de água doce antes da gravidez da mãe colaborou para que diminuísse o risco de apresentar a síndrome ao contrário dos pais que não consumiam frequentemente peixes de água doces, que estavam mais propensos a gerarem filhos com autismo. Isso, no estudo, é justificado pelas propriedades nutricionais que o peixe de água doce possui, sendo rico em proteína, vitamina, ômega-3 e ácidos graxos de alta qualidade. Enquanto que há estudos controversos a esse aspecto, evidenciando que os mesmos peixes possuem produtos químicos neurotóxicos, como o metil mercúrio (Lei *et al.*, 2015).

Óxido nitroso (N2O)

O N2O foi por tempos utilizado na área médica por possuir função paliativa, porém foi verificado que prejudica a mielinização neuronal, quando o feto é exposto durante a gestação, colaborando para ser considerado uma causa para o autismo, já que este é o resultado de alterações neurológicas. Além disso, o N2O faz parte das substâncias poluentes resultantes do uso de fertilizantes na agricultura e podem estar relacionados a exposição através da nutrição (Fluegge, 2016).

Método

O estudo bibliográfico conforme o procedimento metodológico de Lima; Mito (2007), disponibiliza aos pesquisadores meios de buscas que venham esclarecer a pesquisa literária, tendo por objetivo estruturar o desenvolvimento do conhecimento por meios de relatos e estudos científicos, realizados por bases concretas de tal assunto, fazendo assim alguns levantamentos reflexivos, com propósito de tornar explícita a consulta.

Os procedimentos de coleta do material foram realizados por meio da identificação de artigos de pesquisa que atendessem o seguinte requisito ou critério de inclusão, verificando os possíveis fatores de risco para o surgimento do TEA, através de revisão não sistemática em artigos indexados em banco de dados como PubMed, Google Acadêmico, além de livros da área.

Resultados e Discussão

A atuação das pesquisas científicas vem aprimorando em prol de elucidar as bases biológicas das perturbações do espectro autismo. Isso evidencia

a determinação dos profissionais envolvidos na área da saúde, corroborando assim com o avanço da biotecnologia, tendo como parcela de contribuição as habilidades adquiridas pelos profissionais na realização de diagnóstico de TEA de forma mais precisa, e consequentemente aumentando o número de indivíduos diagnosticados com esta doença. Isso contribui para um aumento nas taxas de incidências deste transtorno (Ribeiro, Freitas & Oliva, 2013).

Essa incidência teve como a contribuição na precaução da possível etiologia desses novos casos relatados, mas observamos que os estudos cada vez estão mais amplos, primordialmente nas pesquisas moleculares.

Quando os pesquisadores perscrutam que os genes podem ser modificados pelo polimorfismo congênito devido os fatores externos, tanto os físicos e psíquicos, podemos alegar através dos estudos realizados pelos os pesquisadores que a etiologia do TEA pode está cada vez mais próximo de ser diagnosticado. Sendo que, por ser uma patologia desenvolvimental congênito, torna-se uma patologia mais complexa por devidos fatores externos (Hamza *et al.*, 2016).

Considerações Finais

Com as análises realizadas através de estudo, efetuado conforme a metodologia citada, teve-se como esclarecimento durante a realização desta pesquisa, que os diagnósticos efetuados do TEA de forma mais precisa, é considerado como consequência do aumentando de números de indivíduos diagnosticados com esta doença, elevando assim o motivo a incidência do TEA.

Com a finalidade de precaver as possíveis etiologias desses novos casos relatados, observa-se que os estudos cada vez estão mais amplos, primordialmente nas pesquisas moleculares. Hoje os casos de transtorno estão sendo diagnosticados com mais precisão, podendo assim contribuir com tal incidência.

No entanto é possível observar que são muito controversos os resultados obtidos nos estudos atuais realizados. Seja por falha na pesquisa, seja por interferentes individuais de cada caso, o consenso de um único fator comum como causa, encontra-se distante, demonstrando que há a necessidade de estudos mais complexos e de análise integral dos fatores.

Referências

- Alves, C., Souza, T., Toralles, M. B. P., & Oliveira, I. (2006). Influência dos antígenos de histocompatibilidade humanos na susceptibilidade e expressão clínica de doenças psiquiátricas. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, 28(2), 178-185.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub,
- Arberas, C., & Ruggieri, V. (2013). Autismo e Epigenética: Um Modelo Explicativo para a Compreensão da Gênese em Distúrbios do Espectro do Autismo. *Medicine*, 73 (1), 20-29.
- Block, M. L., Elder, A., Auten, R. L., Bilbo, S. D., Chen, H., Chen, J. C., ... & Gold, D. R. (2012). The outdoor air pollution and brain health workshop. *Neurotoxicology*, 33(5), 972-984.
- Dalgalarondo, P. (2008). *Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais*. Porto Alegre: Artmed,
- DeStefano, F., Price, CS e Weintraub, ES (2013). O aumento da exposição a proteínas e polissacarídeos estimulantes de anticorpos em vacinas não está associado ao risco de autismo. *The Journal of pediatrics*, 163 (2), 561-567.
- Dover, CJ, & Le Couteur, A. (2007). Como diagnosticar o autismo. *Arquivos de doenças na infância*, 92 (6), 540-545.
- Fluegge, K. (2016). The role of air pollution exposures in mediating nutritional biochemical profiles in autism: a reply to Jory (2015). *Nutrition*, 32(10), 1163.
- Gerber, J. S., & Offit, P. A. (2009). Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 48(4), 456.
- Grandin, T. (2011). *Mistérios de uma mente autista*. Clube de Autores (MANAGED).
- Gołoś, A. & Lutyńska, A. (2015). Vacinas contendo tiomersal - uma revisão do estado atual do conhecimento. *Przegl Epidemiol*, 69 (1), 59-64.
- Gottfried, C.J. S, Bambini Júnior, V., Francis, F., Riesgo, R.D. S & Savino, W. (2015). O impacto de alterações neuroimunes no transtorno do espectro autista. *Fronteiras em psiquiatria. Lausanne*. 6 (setembro de 2015), 121, [16 p.] .
- Guxens, M., Ghassabian, A., Gong, T., Garcia-Esteban, R., Porta, D., Giorgis-Allemand, L., ... & Cesaroni, G. (2016). Air pollution exposure during pregnancy and childhood autistic traits in four European population-based cohort studies: the ESCAPE project. *Environmental health perspectives*, 124(1), 133-140.
- Hamza, M., Halayem, S., Mrad, R., Bourgou, S., Charfi, F. e Belhadj, A. (2017). Implicação da epigenética nos distúrbios do espectro do autismo: uma revisão.
- Hernández, O. Cala, Licourt Otero, D., & Cabrera Rodríguez, N. (2015). Autismo: uma abordagem para diagnóstico e genética. *Jornal de Ciências Médicas de Pinar del Río*, 19 (1), 157-178.
- Johnson, C. P., & Myers, S. M. (2007). Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 120(5), 1183-1215.

-
- Lei, G., XI, Q. Q., Jun, W., Yu, H., Wei, D., SU, Y. Y., & Zhang, X. (2015). Association between prenatal environmental factors and child autism: a case control study in Tianjin, China. *Biomedical and Environmental Sciences*, 28(9), 642-650.
- Levy, R. J. (2015). Carbon monoxide pollution and neurodevelopment: a public health concern. *Neurotoxicology and teratology*, 49, 31-40.
- Lima, T. C. S. D., & Miotto, R. C. T. (2007). Procedimentos metodológicos na construção do conhecimento científico: a pesquisa bibliográfica. *Revista Katálisis*, 10(SPE), 37-45.
- McGuinness, TM (2015). Atualização sobre transtorno do espectro autista: vacinas, genomas e treinamento de habilidades sociais. *Revista de enfermagem psicossocial e serviços de saúde mental*, 53 (4), 27.
- Nicole, Wendee. (2016). Weeding Out Risk Factors? Study Reports No Association between Prenatal Air Pollution and Autism. *Environmental Health Perspectives*, 124(1)23.
- Onzi, F. Z., & de Figueiredo Gomes, R. (2015). Transtorno do Espectro Autista: a importância do diagnóstico e reabilitação. *Revista Caderno Pedagógico*, 12(3).
- Ornoy, A., Weinstein-Fudim, L., & Ergaz, Z. (2016). Genetic syndromes, maternal diseases and antenatal factors associated with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Frontiers in Neuroscience*, 10, 316.
- Oviedo, N., Manuel-Apolinar, L., de la Chesnaye, E., & Guerra-Araiza, C. (2015). Aspectos genéticos e neuroendócrinos no transtorno do espectro autista. *Boletim Médico do Hospital Infantil do México*, 72 (1), 5-14.
- Pardo-Govea, T. & Solis-Anez, E. (2009). aspectos imunogenéticos do autismo. *Reveja Investigacion Clinica*, 50 (3), 393-406.
- Pavin, N., Sguarezi, O. G. M., & Batista, E. C. (2019). Novas abordagens etiológicas do transtorno do espectro autista. *Saúde & Conhecimento-Jornal de Medicina Univag*, 3.
- Raz, R., Roberts, A. L., Lyall, K., Hart, J. E., Just, A. C., Laden, F., & Weisskopf, M. G. (2015). 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. *Environmental health perspectives*, 123(3), 264-270.
- Ribeiro, I. P., Freitas, M., & Oliva-Teles, N. (2013). As Perturbações do Espectro do Autismo: Avanços da Biologia Molecular. *Nascer e Crescer*, 22(1), 19-24.
- Roberts, EM, Inglês, PB, Grether, JK, Windham, GC, Somberg, L., e Wolff, C. (2007). Residência materna perto de aplicações de pesticidas agrícolas e distúrbios do espectro do autismo entre crianças no Vale Central da Califórnia. *Perspectivas de saúde ambiental*, 115 (10), 1482-1489.
- Schelly, D., González, P. J., & Solís, P. J. (2015). The diffusion of autism spectrum disorder in Costa Rica: Evidence of information spread or environmental effects?. *Health & place*, 35, 119-127.
- Silva, L. R. et al. (2016). A Genética e a Neurofisiologia do Autismo. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*.
- Soares, A. M., & Cavalcante Neto, J. L. (2015). Avaliação do comportamento motor em crianças com transtorno do espectro do autismo: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Educação Especial*, 21(3), 445-458.

- Shelton, JF, Geraghty, EM, Tancredi, DJ, Delwiche, LD, Schmidt, RJ, Ritz, B., ... e Hertz-Picciotto, I. (2014). Distúrbios do desenvolvimento neurológico e proximidade residencial pré-natal de pesticidas agrícolas: o estudo CHARGE. *Perspectivas de saúde ambiental*, 122 (10), 1103-1109.
- Talbott, M. R., Nelson, C. A., & Tager-Flusberg, H. (2015). Maternal gesture use and language development in infant siblings of children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(1), 4-14.
- Vasconcellos-Silva, P. R., Castiel, L. D., & Griep, R. H. (2015). A sociedade de risco midiaticizada, o movimento antivacinação e o risco do autismo. *Ciência & Saúde Coletiva*, 20, 607-616.
- Veiga, M. F., & Toralles, M. B. P. (2002). A expressão neurológica e o diagnóstico genético nas síndromes de Angelman, de Rett e do X-Frágil. *Jornal de Pediatria*, 78, S55-S62.
- Weisskopf, M. G., Kioumourtoglou, M. A., & Roberts, A. L. (2015). Air pollution and autism spectrum disorders: causal or confounded?. *Current environmental health reports*, 2(4), 430-439.
- Wong, CT, Wais, J. & Crawford, da (2015). A exposição pré-natal a fatores ambientais comuns afeta os lipídios cerebrais e aumenta o risco de desenvolver distúrbios do espectro do autismo. *European Journal of Neuroscience*, 42 (10), 2742-2760.
- Ying, J.; Schaaf, C. P. (2016). *Autismo genética: uma visão geral*. Prenat diagn.
- Young, A. M., Chakrabarti, B., Roberts, D., Lai, M. C., Suckling, J., & Baron-Cohen, S. (2016). From molecules to neural morphology: understanding neuroinflammation in autism spectrum condition. *Molecular autism*, 7(1), 9.

Susimar Santos Vieira

Graduada em Farmácia pela UNESC-Vilhena

E-mail: susymardossantosvieira@outlook.com

Recebido em: 03/11/2017

Aceito em: 26/04/2020