

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
ESCOLA DE ENFERMAGEM – EENF
CURSO DE ENFERMAGEM

RAYANE MARTINS BOTELHO

**ALTERAÇÕES GESTACIONAIS E O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA:
UMA REVISÃO DE LITERATURA.**

MACEIÓ-AL

2020

RAYANE MARTINS BOTELHO

**ALTERAÇÕES GESTACIONAIS E O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA:
UMA REVISÃO DE LITERATURA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em Enfermagem da
Universidade Federal de Alagoas, como requisito básico
para a obtenção do título de bacharel em enfermagem.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Urban Borbely

MACEIÓ-AL

2020

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

B748a Botelho, Rayane Martins.
Alterações gestacionais e o transtorno do espectro autista : uma revisão de literatura / Rayane Martins Botelho. – 2020.
71 f. : il.

Orientador: Alexandre Urban Borbely.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Enfermagem) –
Universidade Federal de Alagoas. Escola de Enfermagem. Maceió, 2020.

Bibliografia: f. 52-71.

1. Gravidez. 2. Transtorno do espectro autista. 3. Transtornos do neurodesenvolvimento. I. Título.

CDU: 616.89-053.2

FOLHA DE APROVAÇÃO

AUTORA: RAYANE MARTINS BOTELHO

(Alterações gestacionais e o transtorno do espectro autista: uma revisão de literatura /Trabalho de conclusão de curso em enfermagem, da universidade federal de alagoas, na forma normatizada e de uso obrigatório).

Trabalho de Conclusão de Curso
submetido ao corpo docente da Escola de
Enfermagem da Universidade Federal de
Alagoas e aprovado em 29/01/2020

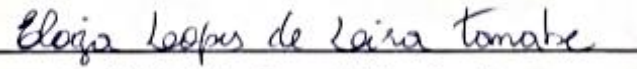


Prof. Dr. Alexandre Urban Borbely

Banca examinadora:



Prof. Dr. Ivanise Gomes de Souza Bittencourt



Prof. Me. Eloiza Lopes de Lira Tanabe

Aos meus pais e irmãos, por todo apoio e carinho...

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu eterno guia;

Aos meus pais, Gisleide Santos Martins Botelho e Amilton Diniz Botelho, meus irmãos Ariany Oliveira Botelho, Amilton Diniz Botelho Junior e Rayan Martins Diniz Botelho, por todo apoio fornecido, todo companheirismo e incentivo nesta jornada;

Aos meus amigos de colégio, Cleane, Mirelly, Sávio, Mateus, Rhana, Bruna, Augusto, Luan, Jeroan, que tornaram minha vida mais leve, fornecendo o suporte necessário para que a graduação pudesse ser concluída;

Ao meu querido orientador Prof. Dr, Alexandre Urban Borbely, por me conceder os conhecimentos necessário e incentivo, por ter me fornecido a oportunidade de conhecer o caminho da pesquisa, pelo qual desejo seguir;

Às meninas que fazem parte do Grupo de Pesquisa da Saúde da Mulher e da Gestação, Ana Lucia Mendes, Camila Gonçalvez , Eloiza Tanabe, Jaqueline Correia, Keylla Nobre, pelo suporte no trabalho e pelos conhecimentos compartilhados durante todo percurso na graduação. Em especial agradeço a Ana Lucia, que além de companheira na graduação, no trabalho, tornou-se uma amiga para vida;

A Liliane Tenório e Julianderson Carmo, amigos que sempre me incentivaram a ser o melhor que poderia ser;

Aos meus professores, sem os quais não poderia estar terminando minha graduação em enfermagem;

Meus sinceros agradecimentos a todos aqui citados, vocês me impulsionaram nessa caminhada. Obrigada!

“Suba o primeiro degrau com fé. Não é necessário que
você veja toda a escada. Apenas dê o primeiro passo.”

Martin Luther King Jr.

RESUMO

Introdução: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) pertence ao grupo dos transtornos do neurodesenvolvimento, o qual possui alta prevalência, atingindo uma em cada 160 crianças, segundo dados da OMS. Para o diagnóstico do TEA, a criança deve apresentar déficits persistentes na comunicação social e na interação social e padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. Na literatura a etiologia do TEA ainda encontra-se incerta, possuindo características multifatoriais, associadas com causas genéticas, ambientais ou externas e gestacionais. Estudos mostram que a hereditariedade possui uma contribuição importante para o desenvolvimento do espectro autista, evidenciando uma forte ligação com os fatores genéticos. O período gestacional é de grande importância no desenvolvimento do cérebro e desenvolvimento neurológico fetal, e alterações nesse período podem levar a riscos para a saúde fetal. **Objetivo:** Realizar uma revisão literária, do tipo narrativa, buscando compreender e explicar sobre as causas gestacionais que estão associadas ao desenvolvimento deste transtorno. **Metodologia:** Foi utilizada revisão narrativa da literatura, a partir de leitura interpretativa de artigos disponíveis nas bases de dados PubMed e Scielo. **Resultados:** Entre as causas gestacionais associadas ao TEA foram elencadas, a deficiência de vitamina D gestacional, infecções intrauterinas durante a gestação, de origem viral e bacteriana, pré-eclâmpsia, *diabetes mellitus* gestacional. **Conclusão:** Observou-se uma ampla gama de estudos que buscam compreender a etiologia do TEA, no entanto não há conformidade entre os autores e as razões gestacionais ainda não encontram-se bem elucidadas, necessitando de maiores estudos para melhor compreensão dessa alteração do neurodesenvolvimento.

Palavras-chaves: Gestação, Transtorno do Espectro Autista e Neurodesenvolvimento.

ABSTRACT

Introduction: Autistic Spectrum Disorder (ASD) belongs to the group of neurodevelopmental involvement disorders, or has a high prevalence, affecting one in 160 children, according to WHO data. For the diagnosis of tea, a child must have persistent changes in social communication and social interaction and restricted and repetitive patterns of behavior, interests or activities. The literature on tea etiology is still available, with multifactorial resources, associated with genetic, environmental or external and gestational causes. Studies show that heredity has an important contribution to the development of the autistic spectrum, showing a strong link with genetic factors. The gestational period is of great importance in fetal brain development and neurological development, and changes in this period can lead to risks to fetal health. **Objective:** To carry out a literary review, of a narrative type, seeking to understand and explain the gestational causes that are associated with the development of this disorder. **Methodology:** A narrative review of the literature was used, based on an interpretative reading of articles available in the PubMed and Scielo databases. **Results:** Among the gestational causes associated with ASD, the following were listed: gestational vitamin D deficiency, intrauterine infections during pregnancy, of viral and bacterial origin, pre-eclampsia, gestational diabetes mellitus. **Conclusion:** There was a wide range of studies that seek to understand the etiology of ASD, however, there is no conformity between the authors and the gestational reasons are still not well elucidated, requiring further studies to better understand this change in neurodevelopment.

Key words: Gestation, Autistic Spectrum Disorder and Neurodevelopment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Imagem representativa da interface materno-fetal	37
Figura 2 - Interface materno-fetal	39
Figura 3 - Esquema representativo entre alterações gestacionais e a etiologia do TEA	49

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Artigos selecionadas para compreensão das teorias gestacionais.....	17
Quadro 2- Resumo das causas genéticas sindrômicas e não-sindrômicas relacionadas com a etiologia do TEA	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVD – Atividade de Vida Diária

CET – Complexo de Esclerose Tuberosa

CMV – Citomegalovírus

CO – Compostos organoclorados

DC – células Dendríticas

DHCR7- 7-desidrocolesterol redutase

DMD – Distrofia muscular de Duchenne

DMG – *Diabetes mellitus* gestacional

DSM-5 – Manual Diagnostico e Estatístico de Transtornos Mentais 5

EVT – Trofoblasto Extraviloso

GAG – Glicosaminoglicano

GBS – Streptococcus do grupo B

HCG – Gonadotrofina coriônica humana

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

IL-1 – Interleucina 1

IL-4 – Interleucina 4

IL-5 – Interleucina 5

IL-6 - Interleucina 6

IL-8 – Interleucina 8

IL-10 – Inyerleucina 10

IL-13 – Interleucina 13

ISRS – Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

ITC – *Infant toddler checklist*

ITU – Infecção do trato urinário

LPS – Lipopolisacarídeos

M-CHAT-R – Modified *checklist for autismo in toddlers—revised*

MCP-1 – Macrófagos 1

MECP2 – Methyl-CpG-binding protein 2

MHC I – Moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe I

NLGN3 – Neuroligina 3

NLGN4 – Neurologina 4

NKu – Células Natural Killer uterinas

NF1 – Neurofibromatose 1

NRX1 – Neurexina 1

OMS – Organização Mundial da Saúde

PI3K- Fosfatidilinositol-3-quinase

PMNs - Polimorfonucleares

PO – Pesticidas Organofosforados

QI – Quociente de inteligência

SCL – Síndrome de Cornelia de Lange

SD – Síndrome de Down

SK – Síndrome de Klinerfelter

SNC – Sistema Nervoso Central

SPM – Síndrome de Phelan-McDermid

SPW – Síndrome de Prader-Willi

SRC – Síndrome da rubéola congênita

SSLO – Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

SSM – Síndrome Smith-Magenesis

SW – Síndrome de William

SXF – Síndrome do X frágil

T CD4 – Células T efetoras

T CD8 – Células T citotóxicas

TDAH – Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

TEA – Transtorno do Espectro Autista

TGF – Fator de Crescimento Transformador

TLR2 – Receptores toll like 2

TNF – Fator de Necrose Tumoral

Tregs – Células T reguladoras

TSC1 – Tubrous Sclerosis Complex 1

TSC2 – Tubrous Sclerosis Complex 2

25(OH)D - 25-hidroxivitamina D

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. METODOLOGIA	17
3. TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA	18
3.1 HISTÓRICO	18
3.2 DIAGNÓSTICO	18
3.3 TEORIAS ETIOLÓGICAS	21
3.3.1 Teorias Genéticas	22
3.3.1.1. Síndrome do X frágil (SXF)	24
3.3.1.2. Síndrome de Rett	24
3.3.1.3. Complexo de Esclerose Tuberosa (CET)	25
3.3.1.4 Síndrome de Prader-Willi (SPW) e Síndrome de Angelman	25
3.3.1.5 Síndrome de William (SW)	26
3.3.1.6 Síndrome de Down (SD)	26
3.3.1.7 Síndrome Smith-Magenesis (SSM)	26
3.3.1.8 Síndrome de Klinefelter (SK)	27
3.3.1.9 Síndrome de Cohen	27
3.3.1.10 Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SSLO)	27
3.3.1.11 Síndrome de Phelan-McDermid (SPM)	28
3.3.1.12 Neurofibromatose tipo 1	28
3.3.1.13 Síndrome Velocardiofacial	28
3.3.1.14. Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)	29
3.3.1.15 síndrome de Sotos	29
3.3.1.16 Síndrome de Cornelia de Lange (SCL)	29
3.3.1.17 Síndrome Sanfilippo	30
3.3.1.18 Genes NLGN3 e NLGN4	30
3.3.1.19 Gene NRXN1	30
3.3.1. 20 Gene PTEN	31
3.3.2. Fatores Ambientais e externos	31
3.3.2.1 Poluição do ar	31
3.3.2.2 Inseticidas/ Pesticidas Organofosforados (PO)	32
3.3.2.3 Compostos organoclorados (COs)	32
3.3.2.4 Ftalatos	33
3.3.2.5 Metais Pesados	33
3.3.2.6 Medicações	34
3.3.2.7 Drogas lícitas	35
4. GESTAÇÃO	36
4.1 PLACENTA	36
4.2 IMUNOLOGIA DA GESTAÇÃO	38
4.3 INFEÇÕES GESTACIONAIS	40
5. TEORIAS GESTACIONAIS	42
5.1 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D GESTACIONAL	42
5.2 INSUFICIÊNCIA PLACENTÁRIA E PRÉ-ECLÂMPSIA	43
5.3 DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG)	44
5.4 INFEÇÕES GESTACIONAIS	44
5.4.1 Infecções virais	45
5.4.2 Infecções bacterianas	46
7. CONCLUSÕES	50
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) pertence ao grupo dos transtornos do neurodesenvolvimento, classificados por sua presença desde o início do desenvolvimento do indivíduo. (BORATI, et.al. 2016). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o presente transtorno possui alta prevalência, onde uma em cada 160 crianças são portadoras do TEA, desta maneira cerca de 1% da população em todo o mundo possuem essa desordem (GRIESIOLIVEIRA, et.al. 2017). A OMS afirma que nos últimos 50 anos a prevalência do TEA vem aumentando substancialmente. Sabe-se ainda que o TEA possui uma incidência quatro vezes maior em indivíduos do sexo masculino do que em mulheres. (TOWNSEND, et. al. 2014)

De acordo com o Manual Diagnostico e Estatístico de Transtornos Mentais-5 (DSM-5), para o diagnóstico do TEA são necessárias à presença de dois grupos de sintomas principais relacionados a: déficits na comunicação e interação social; e padrões restritos e repetitivos de comportamento interesses ou atividades. Diante disso é observado que o grupo de déficits persistentes sociais, irão interferir diretamente com as relações interpessoais, na utilização e entendimento da linguagem não verbal, assim como dificuldade de desenvolver vínculos. Além das características retratadas acima, no grupo de sintomas classificados como padrões restritos e repetitivos, são evidenciados os movimentos estereotipados, necessidade de rotinas rigorosas, demonstração de hiper ou hiporreatividade a estímulos sensoriais do ambiente. (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014)

As características do TEA são evidenciadas durante os primeiros três anos de vida, estando presentes até a fase adulta. (GOMES, et.al. 2014). Nos primeiros anos do desenvolvimento a criança apresenta grande dependência dos pais, dificuldade no relacionamento com os membros da família, assim como na execução das atividades de vidas diárias (AVDs). Por sua vez no âmbito escolar, mostram um grande retraimento social e dificuldade em brincadeiras com as demais crianças (EBERT, et. al 2015).

As limitações decorrentes do TEA são capazes de comprometer o desenvolvimento do individuo durante toda sua vida, uma minoria dos portadores de TEA conseguem ter independência para viver e trabalhar, porém em sua maioria os indivíduos com o transtorno do espectro autista continuam com os déficits sociais, mostrando-se altamente vulneráveis e

muitas vezes ingênuos em relação ao convívio social, possuindo certas vezes dificuldades em organizar as solicitações que a vida acadêmica e profissional exige. (EBERT, et. al 2015; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION,2014)

A etiologia do TEA ainda é debatida, mas é amplamente aceito que seja multifatorial (HERTZ-PICCIOTTO, et.al. 2018). Vários autores trazem anormalidades no desenvolvimento do sistema nervoso central como uma das alterações associadas ao surgimento do TEA, como alterações no cerebelo, córtex cerebral, sistema límbico, entre outras estruturas. (TOWNSEND, 2014). No entanto, Zanolla e colaboradores (2015) trazem dois grupos de fatores predominantemente ligados ao desenvolvimento do TEA, as síndromes genéticas e algumas síndromes ambientais ou “efeitos fetais devidos a intercorrências gestacionais”.

Desta maneira, os fatores genéticos são apontados como altamente significativos na etiologia do TEA, atualmente estudos mostram que a hereditariedade possui uma contribuição importante para o desenvolvimento do espectro autista, visto que há uma recorrência aumentada entre irmãos, além disso, por meio de evidências obtidas de estudos com gêmeos monozigóticos foi visto que há cerca de 50% de concordância com os genes associados ao TEA, mostrando o forte envolvimento genético (QUESNEL-VALLIÈRES, et.al. 2018). Além disso, há uma grande associação do TEA com modificações genéticas, como a síndrome de Down e Turner, microdeleções, síndromes monogênicas e síndrome do X frágil. (ZANOLLA, et.al. 2015).

Além da relação dos fatores genéticos, outra teoria para o desenvolvimento do TEA são as intercorrências no período gestacional. É amplamente conhecido que o período gestacional é altamente crítico para o desenvolvimento fetal e qualquer intercorrência durante o ciclo gestacional pode trazer diversos danos à formação do feto. Como exemplo podemos citar algumas complicações gestacionais como a *diabetes mellitus* gestacional (DMG), que causa macrossomia fetal, assim como hipoglicemia e hipocalcemia nos bebês. (BRASIL,2012). Outra complicação presente é a chamada corioamnionite, inflamação nas membranas fetais, um importante fator de risco para a prematuridade, além de ser responsável por causar mudanças significativas em órgãos do sistema imunológico fetal e um aumento da resposta inflamatória cerebral do feto, a qual irá resultar em alterações no neurodesenvolvimento do indivíduo como deficiências cognitivas e comportamentais. (GUSSENHOVEN, et.al., 2018) Além disso, a ingestão de bebidas alcoólicas durante o

período gestacional pode levar ao desenvolvimento da síndrome alcoólica fetal, que leva a um conjunto de má formações no feto, como microcefalia quando a exposição ao álcool ocorrer no primeiro trimestre (GEORGIEFF, et.al. 2018). De tal maneira, fica evidente a associação de alterações gestacionais e complicações fetais.

Durante o período gestacional a exposição à poluição atmosférica (BECERRA, et.al. 2013), crises alérgicas e asmáticas (TOWNSEND,2014) e a utilização do ácido valpróico (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION,2014), mostraram-se fatores de risco para o TEA. Além disso, complicações obstétricas, como a pré-eclâmpsia (WALKER, et.al. 2015) e DMG (LI, et.al 2016), foram associadas com a etiologia deste transtorno. Sendo evidenciada a associação de complicações durante o período gestacional e o Transtorno do Espectro Autista.

A prática clínica é fundamental tratando-se do espectro autista, os profissionais da área da saúde são importantes na identificação do aparecimento das primeiras características deste transtorno, assim como auxiliar aos pais na observação dos sintomas. Durante consultas de puericultura é o momento de realizar o acompanhamento, a caderneta da criança elaborada pelo ministério da saúde, traz relevantes alterações comportamentais que devem ser observadas pelos responsáveis, sendo um ponto de apoio para estes. Além disso, a compreensão da etiologia desse transtorno é indispensável para auxiliar no atendimento clínico, gerando impacto positivo em consultas de pré-natal e puericultura.

Diante disso, visto que a etiologia do Transtorno do Espectro Autista não se encontra bem elucidada na literatura e que a gestação desempenha um papel fundamental durante a formação do feto, o presente trabalho tem por objetivo realizar uma revisão literária, do tipo narrativa, buscando compreender e explicar sobre as causas gestacionais que estão associadas ao desenvolvimento deste transtorno, que auxiliem no embasamento teórico de profissionais da área de saúde, em especial os da equipe de enfermagem.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho utiliza-se de uma metodologia exploratória por meio de revisão bibliográfica narrativa, a qual permite uma abordagem mais ampla, utilizada para descrever e discutir sobre o tema selecionado (SOARES,2013). Utilizando-se de artigos científicos disponíveis nas bases de dados: PubMed e Scielo, o levantamento bibliográfico foi realizado durante os meses de novembro de 2018 a agosto de 2019. Os descritores utilizados foram: gestation; autism spectrum disorder; causes e embryonic period.

Foram incluídos artigos científicos que demonstraram associação entre alterações e desordens no período gestacional e o desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista, artigos publicados nos últimos 20 anos, nos seguintes idiomas: Português e inglês.

Após a seleção dos artigos, foram seguidos os seguintes passos: leitura exploratória, leitura seletiva e escolha do material que contemplasse os objetivos deste estudo, análise dos textos e, por último, a realização de leitura interpretativa e redação. Foram lidos cerca de 250 artigos, sendo selecionados 164 artigos para a elaboração do presente estudo. Dos quais 45 retrataram as causas gestacionais associadas com o desenvolvimento do Transtorno do Espectro autista, sendo estes dispostos nas diferentes teorias gestacionais (**Quadro 1**).

Quadro 1: Artigos selecionadas para compreensão das teorias gestacionais.

Teorias Gestacionais	Total de artigos selecionados
Deficiência de Vitamina D gestacional	06 artigos
Pré-eclâmpsia	09 artigos
Diabetes Mellitus Gestacional	06 artigos
Infecção Viral materna	08 artigos
Infecção Bacteriana materna	16 artigos

3. TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

3.1 Histórico

Os primeiros relatos sobre o espectro autista são datados de 1943, quando o psiquiatra infantil Leo Kane descreveu o comportamento de oito crianças que possuíam movimentos estereotipados, prazer na solidão e preferência pela companhia de objetos a de pessoas (LAI,2014; CROWELL,2018). De acordo com Marfinati e Abrão (2014), esses comportamentos foram definidos como um transtorno patognomônico, no qual a criança é incapaz de relacionar-se de forma usual, estando presente desde o início da vida.

A primeira definição das características do autismo foi proposta em 1978, pelo psiquiatra Michael Rutter, estabelecendo quatro critérios básicos: (1) possuir desvio ou atraso na função social, (2) ter problemas na habilidade comunicativa, (3) apresentar movimentos incomuns como maneirismos e movimentos estereotipados e, por último, (4) que o aparecimento das características citadas anteriormente ocorresse até os trinta meses de idade (KLIN, 2006). Atualmente, o transtorno do espectro autista (TEA) é classificado como distúrbio do neurodesenvolvimento, e possui grande relevância na saúde pública, por possuir uma alta incidência, a qual possui crescimento exponencial com o decorrer dos anos, isso ocorre devido a amplificação dos critérios utilizados para diagnóstico (BAUM,2015; ALMANDIL,2019).

3.2 Diagnóstico

As características do TEA são manifestadas no começo da primeira infância, surgindo no início do desenvolvimento infantil e são relacionadas com comportamento específico que tem como foco o desenvolvimento social atípico, assim como interesses restritos e repetitivos. Essas mudanças no desenvolvimento podem acarretar em prejuízos na vida do indivíduo, no âmbito pessoal, social, acadêmico e profissional. (BORATI, et. al. 2016; LAI, 2014; NASCIMENTO, 2014)

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5 (DSM-5) desenvolvido pela Sociedade Americana de Psiquiatria, os sintomas do TEA, norteadores para seu diagnóstico, são agrupados em dois grupos principais:

1. Redução persistente na comunicação social e na interação social;
2. Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades.

Especificamente, no grupo de sintomas sociais, podem ser observados déficit na reciprocidade socioemocional, no qual o indivíduo tem dificuldade para estabelecer uma comunicação satisfatória, além de demonstrar uma redução no compartilhamento de emoções e afeto. Dentro desse quadro, a criança apresentará dificuldade seja para iniciar ou corresponder às interações sociais. O portador de TEA possui dificuldade na comunicação não verbal, apresenta contato visual e linguagem corporal peculiares, chegando a não possuir expressões faciais. Ainda, as crianças portadoras de TEA não apresentam as habilidades lúdicas, assim como estão reduzidas as percepções dos brinquedos e do ambiente, tão característicos da infância. (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION,2014; KLIN,2006)

Dentro dos comportamentos restritivos e repetitivos, podemos citar algumas ações que integram o diagnóstico de TEA, como presença de comportamentos estereotipados; a ecolalia, que trata-se da repetição de palavras ou frases ouvidas; a inversão de pronomes, onde a criança refere a si mesma na terceira pessoa; a existência de comportamento motor repetitivo como uma forma de acalmar-se; a insistência quanto a sua rotina, além de padrões ritualizados, como rituais de saudação e sempre realizar o mesmo caminho. Demonstrará interesses fixos em um único tema, que geralmente possui anormalidades quanto a sua intensidade e foco. Quando há diferentes estímulos sensoriais a criança pode apresentar comportamentos hipo ou hiper-reativos. (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION,2014; MARFINATI, 2014; KLIN,2006).

Além dos tradicionais sintomas e características clínicas utilizadas para o diagnóstico, como a redução nas habilidades comunicativas e a presença de interesses restritos e os comportamentos repetitivos, existem evidências atuais que alterações sensoriais podem ser encontradas em cerca de 87% dos indivíduos diagnosticados com TEA (BAUM,2015).

Outrossim, para o diagnóstico do TEA, a criança deve obrigatoriamente apresentar todos os sintomas de redução de interações sociais e apenas dois do grupo de comportamentos restritivos e repetitivos. Além disso, as informações obtidas para o correto diagnóstico devem ser baseadas em variadas fontes de informações, por meio de observações clínicas, histórias relatadas pelo responsável e o relato da própria criança, quando possível. Para auxiliar no diagnóstico, alguns instrumentos são utilizados, como *infant toddler checklist* (ITC), utilizado com crianças entre 9 meses e 2 anos de idade, e também o *modified checklist for autism in*

toddlers—revised (M-CHAT-R), específico para crianças entre 16 e 30 meses (BOARATI, et.al. 2016; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION,2014; ALMANDIL,2019).

Segundo Klin (2006), há diferentes níveis na classificação da criança portadora de TEA. As que possuem suas funcionalidades mais reduzidas chegam a apresentar ausência de fala e de interações sociais. Há também, as crianças que possuem algum tipo de interação de forma passiva, porém não iniciam o contato, apresentando alguma linguagem espontânea. Outro nível possui crianças que apresentam uma maior funcionalidade, as quais tem interesse pelas relações sociais, porém não conseguem iniciá-las ou mantê-las de forma usual. As manifestações do TEA vão variar de acordo com a gravidade do espectro com o qual a criança é acometida, com a idade e o nível de desenvolvimento dessa (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 2014).

Em indivíduos pertencentes ao espectro mais leve do autismo, estratégias para enfrentamento dos sintomas podem ser abordadas durante a infância, que facilitarão a interação e comunicação social, porém vale ressaltar que esses indivíduos altamente funcionais quando expostos a ambientes complexos que exigem maiores interações, podem desenvolver diversos transtornos, como depressão e ansiedade (HAKER,2016). Mas é importante reforçar que o TEA é uma condição crônica, sendo assim um comprometimento permanente, o que faz com que a maioria desses indivíduos sejam suscetíveis a viver de forma dependente (KLIN,2006).

Além dos sinais já relatados, os portadores de TEA apresentam outras particularidades que ajudam a realizar o diagnóstico correto. Esses indivíduos podem desenvolver comprometimento na linguagem (atraso na fala), assim como no desenvolvimento intelectual. Algumas alterações motoras são observadas, como alteração na marcha, dificuldade na coordenação motora; e ainda podendo haver características motoras semelhantes à catatonia. Da mesma forma, comorbidades como distúrbios gastrointestinais e imunológicos, epilepsia e insônia estão frequentemente associados ao TEA (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION,2014; ALMANDIL,2019).

Dentro do espectro autista também é necessário um diagnóstico diferenciado com a síndrome de Asperger, também conhecida como psicopatia autista, a qual irá manifestar-se mais tarde, por volta dos cinco anos de idade. A diferença mais significativa é que, segundo o DSM 5, na síndrome de Asperger não há o comprometimento significativo na comunicação e

cognição das crianças acometidas, mas estas irão apresentar dificuldade em reconhecer regras que conduzem as interações sociais (MARFINATI,2014).

3.3 Teorias Etiológicas

Segundo Baum e colaboradores (2015), não existe um consenso sobre uma teoria única para caracterizar a etiologia do TEA e para esclarecer a origem da heterogeneidade dos sintomas apresentados nessa desordem. Desta forma, o TEA está associado com diversos fatores etiológicos distintos, entre eles os fatores geneticamente heterogêneos e não genéticos. No entanto, não existe consenso da etiologia deste transtorno, possuindo diversas teorias, sejam elas psicossociais ou biológicas. Dentre as teorias biológicas, se tem a vertente genética, as relacionadas com fatores ambientais ou externos, fatores gestacionais etc. (BOSA, 2000; CROWELL, 2018; GRIESI-OLIVEIRA, 2017; BAUM, 2015; ALMANDIL, 2019).

Como retratado anteriormente, existem diversas teorias para explicar a origem do TEA, apesar do forte aspecto cognitivo dos sintomas presentes. De forma geral, as pesquisas defendem que os sintomas e algumas modificações gênicas resultam de falhas na comunicação das regiões cerebrais. Durante pesquisas realizadas na década de 80, por meio de estudos de neuroanatomia em pessoas portadoras do TEA, foram observadas alterações no lobo frontal, lobo temporal, gânglios da base e tálamo. Modificações foram encontradas, também, no cerebelo, córtex cerebral e sistema límbico (GARCIA, 2011; TOWNSEND, 2014).

Segundo Zibovinicius (2006), com o avanço das tecnologias dos exames de imagem foi possível perceber que existem anomalias funcionais e estruturais no lobo temporal no cérebro com TEA, sendo uma região importante na percepção de estímulos sociais, assim como presença de hipoatividade de áreas responsáveis pela percepção e cognição social. Em estudo mais recente, a redução na densidade das fibras na substância branca do cérebro de portadores de TEA pode estar relacionada com a contagem dos axônios, principalmente no corpo caloso, resultando em maior comprometimento das aptidões sociais (DIMOND,2019). Em outro estudo, a atividade cerebral foi avaliada diante diversas situações e em sua maioria foi identificada uma ativação atípica no córtex pré-frontal, nos giros frontal superior, temporais médio e superior dos portadores de TEA, além de transmissão de informações insuficientes entre as regiões do cérebro quando em repouso (ZHANG,2019).

Dessa forma, apesar dos vários avanços em estudos que buscam compreender a etiologia do TEA e um grande progresso na área de neurociência, ainda não se tem um consenso sobre a real causa e não se sabe o que desencadeia as alterações morfológicas e funcionais cerebrais que foram encontradas em muitos estudos, sendo enfático o questionamento de quais seriam as teorias fundamentais para o desenvolvimento desta desordem.

Como explicitado anteriormente, após a descoberta do TEA no ano de 1943, vários cientistas buscaram compreender a origem das alterações presentes nesse transtorno. Atualmente o TEA possui múltiplas causas, tais como genéticas, epigenéticas e ambientais. Dessa forma, elencar as teorias já existentes mostra-se essencial para melhor discussão do TEA (ALMANDIL, 2019).

Dentre as vertentes psicológicas para compreensão do surgimento do TEA são ressaltadas as seguintes: Teoria da mente, coerência central fraca, hipótese da codificação preditiva, precisão e confiabilidade reduzidas, desequilíbrio nos processos inibitórios e excitatórios, hipótese de ligação temporal, teoria psicanalítica, teoria afetiva, teorias neuropsicológicas e de Processamento da Informação (BOSA,2000). No entanto, no presente trabalho serão aprofundadas as teorias biológicas relacionadas com o espectro autista.

3.3.1 Teorias Genéticas

As teorias genéticas focam na relação entre mecanismos genéticos e o desenvolvimento da síndrome do espectro autista. Os estudos voltados para tal vertente iniciaram-se na década de 80, onde se observou a ocorrência simultânea de alterações cromossômicas com o TEA (ABRAHAMS, 2008). Estudos posteriores mostraram que há uma alta taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos. Além disso, é aceito que há um maior risco de ocorrência de TEA entre irmãos, o que reforça a importância dos fatores genéticos no desenvolvimento dessa desordem (CAGLAYAN, 2010). Desse modo, são retratadas e detalhadas a seguir as principais síndromes genéticas e cromossômicas, assim como genes associados com o TEA (**Quadro 2**).

Quadro 2: Resumo das causas genéticas sindrômicas e não-sindrômicas relacionadas com a etiologia do TEA.

SÍNDROME	GENE	CROMOSSOMO
Síndrome do X frágil (SXF)	FMR1	X
Síndrome de Rett	MECP2	X
Complexo de Esclerose Tuberosa (CET)	TSC1 TSC2	9q34 16p13.3
Síndrome de Prader-Willi (SPW)	Genes paternos	15q11-13
Síndrome de Angelman	Genes maternos	
Síndrome de William (SW)	--	7q11.23
Síndrome de Down (SD)	--	21
Síndrome Smith-Magenesis (SSM)	RAI1	17p11.2
Síndrome de klinefelter (SK)	--	X
Síndrome de Cohen	COH1	8q22
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SSLO)	DHCR7	11q12-13
Síndrome de Phelan-McDermid (SPM)	SHANK3	22q13.3
Neurofibromatose tipo 1	NF1	17q11.2
Síndrome Velocardiofacial	--	22q11
Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)	--	X
Síndrome de Sotos	NSD1	5q35
Síndrome de Cornelia de Lange (SCL)	NIPBL SMC3 SMC1A	5p13 10q25 Xp11
Síndrome Sanfilippo	SGSH NAGLU	--

	HGSNAT GNS	
--	NLGN3 NLGN4	Xq13 Xp22
--	NRXN1	2p16.3
--	PTEN	10q23

3.3.1.1. Síndrome do X frágil (SXF)

A síndrome do X frágil (SXF) está relacionada com a hereditariedade de distúrbios do neurodesenvolvimento, muitas vezes relacionados à deficiência intelectual, onde é resultado de uma expansão trinucleotídica (CGG) do gene FMR1, localizado no cromossomo X. A alteração nesse gene leva a uma redução ou ausência na produção da proteína FMRP (fragile X mental retardation protein), a qual se associa com o desenvolvimento da aprendizagem relacionada com as experiências vividas e correlaciona-se com a plasticidade neural (ZANOLA,2015; THURMAN,2019). Tal síndrome apresenta maior incidência em indivíduos do sexo masculino, atingindo 1 a cada 2500 homens, enquanto que na mulher ocorre em 1 de 8000 mulheres. Esse fato é explicado, pois as mulheres possuem um cromossomo X “protetor”, o qual não possui a mutação e continua a produzir a proteína, dessa forma há uma redução nos sintomas apresentados (CAGLAYAN, 2010; THURMAN,2019).

Dentre os sintomas presentes nas SXF, temos a deficiência intelectual, com redução do QI, presença de comportamento hiperativo, déficit de atenção, redução no contato visual, agressão, hiperexcitação a estímulos sensoriais do ambiente, dificuldade na fala, entre outros. Evidenciando assim a similaridade entre os sintomas apresentados por indivíduos portadores da SXF e TEA. Por meio de instrumentos de diagnóstico constatou-se a presença de TEA em 60% dos homens com a SXF (ZANOLA,2015, THURMAN,2019).

3.3.1.2. Síndrome de Rett

Trata-se de uma alteração no desenvolvimento neurológico correlacionada com o cromossomo X, sendo intensamente relacionada com comprometimento cognitivo em

mulheres, possuindo taxa de incidência de 1 a cada 8.000 indivíduos do sexo feminino. Essa síndrome baseia-se na mutação do gene *MECP2* (*methyl-CpG-binding protein 2*) (CAGLAYAN, 2010; ABRAHAMS, 2008).

Alguns sintomas presente, como deficiência mental grave, déficits físicos severos e perda considerável nas habilidades de comunicação estão presentes nos portadores de Síndrome de Rett. Além disso, outros sinais do TEA tornam-se evidentes no decorrer da infância nesses indivíduos, como rosto inexpressivo, indiferença ao ambiente que o rodeia, assim como ausência de reações aos estímulos sociais impostos (ROCHE, 2019; ABRAHAMS, 2008).

3.3.1.3. Complexo de Esclerose Tuberosa (CET)

Refere-se a uma desordem autossômica dominante, devido a alterações nos genes supressores de tumor *TSC1* e *TSC2*, localizados no cromossomo 9q34 e 16p13.3, respectivamente (MITCHELL, 2017; CAGLAYAN, 2010). Diversos estudos mostram a correlação entre CET e o espectro autista, onde há a presença do TEA em 17-63% dos casos de crianças diagnosticadas com CET. Diante disso, foi visto que a presença e quantidade de tubérculos corticais e no lobo temporal podem ser associados com a origem do TEA (MIZUGUCHI, 2019; MITCHELL, 2017; CAGLAYAN, 2010).

3.3.1.4 Síndrome de Prader-Willi (SPW) e Síndrome de Angelman

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é caracterizada pela não expressão de genes paternos nos cromossomos 15q11-13. Essa síndrome demonstra-se presente em diversos sistemas, dentre as alterações cognitivas e neurocomportamentais, evidenciando a redução na capacidade intelectual e alterações comportamentais semelhantes ao TEA, podendo ser explicitada a dificuldade para alteração de rotina, impulsividade e compulsão (BENNETT, 2015; SALEHI, 2018). Quando as alterações nos cromossomos 15q11-13 são decorrentes da não expressão de genes maternos, causam a chamada síndrome de Angelman, sendo o risco da sintomatologia do TEA mais evidente nesses casos, possuindo a prevalência de associação de 1 caso em doze mil (CAGLAYAN, 2010; ZANOLLA, 2015).

3.3.1.5 Síndrome de William (SW)

Caracteriza-se como uma desordem rara do neurodesenvolvimento, como resultado da deleção dos genes no cromossomo 7q11.23. Ocorrendo assim, o desenvolvimento de um perfil de hiper-sociabilidade. No entanto, a grande motivação e desinibição social presentes nesses indivíduos, resultam em uma redução na comunicação social e na capacidade de formar e manter vínculos (VIVANTI, 2018; CRESPI, 2017). Portadores de SW possuem déficits no processamento de expressões faciais, dificuldades na iniciação e adequação da comunicação no contexto social, assim como os portadores de TEA (VIVANTI, 2018).

Já é conhecido, que as duplicações dos mesmos genes, se correlacionam com a redução de habilidades linguísticas e os portadores dessa mutação possuem altos níveis de ansiedade e receio da separação. Sendo evidenciado que as duplicações nas regiões da SW são associadas com o desenvolvimento do TEA em crianças (CRESPI, 2017). Segundo Zanolla (2015), há associação dessa síndrome com o surgimento do TEA, em cerca de 1/ 12.500 casos.

3.3.1.6 Síndrome de Down (SD)

Síndrome determinada pela trissomia no cromossomo 21, relacionada com deficiência intelectual, assim como, distúrbios neurocomportamentais, como o TEA. Portadores dessa síndrome possuem 10 vezes mais chances de possuírem o TEA, como comorbidade, do que os indivíduos em geral. As crianças que apresentam as duas desordens, mostram redução nas habilidades adaptativas, limitações na linguagem não verbal e na vontade de comunicar-se, que não são observados nos indivíduos apenas com SD (CAGLAYAN, 2010; RACHUBINSKI, 2016).

3.3.1.7 Síndrome Smith-Magenesis (SSM)

Trata-se de uma síndrome rara causada deleção intersticial do cromossomo 17p11.2 ou devido a mutação no gene 1 induzido pelo ácido retinóico (RAI1), gene esse responsável pela maioria dos sintomas nos pacientes portadores de SSM, apresentando déficit de aprendizagem, alterações comportamentais e padrão perturbado de ciclo circadiano. (NAG, 2018; CAGLAYAN, 2010)

Desta forma, o TEA é retratado como parcela predominante na SSM, onde foi observado na pesquisa realizada por Laje e colaboradores (2011) a identificação da presença de TEA em 90% dos portadores de SSM participantes do estudo.

3.3.1.8 Síndrome de Klinefelter (SK)

A alteração genética presente nessa síndrome, resulta na adição de um cromossomo X extra, apresentando o cariótipo XXY, afetando 1 em cada 670 homens. Sendo conhecido na literatura que anormalidades envolvendo o cromossomo X possivelmente associam-se com divergências comportamentais, como esquizofrenia, transtorno bipolar e TEA (CEDERLÖF,2013).

Dentre os sintomas apresentados por portadores da SK temos retardo no desenvolvimento da fala e linguagem, assim como em habilidades cognitivas. Possuindo características comportamentais semelhantes ao TEA, tais como timidez, ansiedade e alterações sociais. Ainda, é estabelecido que entre indivíduos com essa síndrome há a prevalência de TEA em 28,3% dos casos (TARTAGLIA,2018; CAGLAYAN, 2010).

3.3.1.9 Síndrome de Cohen

É uma síndrome autossômica recessiva rara, capaz de afetar o tecido conjuntivo, causada pela mutação no gene COH1 no cromossomo 8q22. (CAGLAYAN, 2010; HOWLIN, 2005). Caracterizada pelas alterações físicas, como alterações faciais, anormalidades visuais e de membros. Além disso, algumas modificações comportamentais foram observadas, como comprometimento intelectual, padrões de comportamento social inadequado, características similares as encontradas no TEA (HOWLIN, 2001).

3.3.1.10 Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SSLO)

Trata-se de uma doença autossômica em consequência de uma mutação do gene 7-desidrocolesterol redutase (DHCR7), que se encontra no cromossomo 11q12-13, levando a erros na síntese do colesterol (BUKELIS,2007). Essa síndrome possui como sintomatologia alterações faciais, déficit no desenvolvimento e na capacidade de aprendizagem, assim como transtornos comportamentais (CAGLAYAN, 2010).

A incidência do TEA em portadores de SSLO é alta. Estudo realizado por Sikora e colaboradores (2006), com indivíduos portadores de SSLO, identificou que 86% dos participantes possuíam enquadramento no espectro autista. É importante ressaltar que a suplementação de colesterol em pacientes com SSLO foi capaz de reduzir as alterações comportamentais semelhantes ao TEA (CAGLAYAN, 2010).

3.3.1.11 Síndrome de Phelan-McDermid (SPM)

Também conhecida como Síndrome de deleção do cromossomo 22q13.3, responsável pelo gene *SHANK3*. Alterações nesse gene são relacionadas com modificações neuronais. Apresentando como principais sintomatologias clínicas a deficiência intelectual e atraso severo na linguagem (CAGLAYAN, 2010; RICHARDS, 2017).

Segundo Richards e colaboradores (2017) o TEA é associado com a SPM, pois é visto na literatura que o gene *SHANK3* está relacionado à cerca de 2% dos casos de TEA. Estudos realizados por Soorya e colaboradores (2013) com indivíduos que possuem deleção do cromossomo 22q13.3, independente da extensão da deleção, constatou que 84% dos participantes atenderam os critérios para TEA.

3.3.1.12 Neurofibromatose tipo 1

Desordem decorrente da mutação no gene *NF1*, o qual se localiza no cromossomo 17q11.2, responsável pela codificação da proteína neurofibromina (MOLOSH,2018). Tal mutação se reflete como alterações dermatológicas, anormalidades ósseas, presença de tumores benignos e malignos, sendo relatada existência de modificações cognitivas em mais da metade dos portadores neurofibromatose, modificações essas similares as encontradas no TEA, entretanto necessita de maiores avaliações dos fatores neuropsicológicos para confirmar a associação entre as duas desordens (CHISHOLM, 2018).

3.3.1.13 Síndrome Velocardiofacial

Alteração genética resultante da microdeleção de cerca de 40 genes, presentes no cromossomo 22q11, responsável por diversas anormalidades, como malformações cardiovasculares, atrasos no desenvolvimento, na fala e linguagem, e transtornos psiquiátricos. Dentre esses transtornos são citados esquizofrenia, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e espectro autista (KATES, 2007; SERUR,et.al. 2019).

Estudo realizado por Serur e colaboradores (2019), observou que dos portadores da síndrome Velocardiofacial, apenas 16% apresentaram diagnóstico positivo para o TEA, os demais encontravam-se acima do corte para as características específicas do TEA.

3.3.1.14. Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)

Trata-se de uma doença neuromuscular degenerativa, relacionada com o cromossomo X, devido à mutação nos genes que codificam a proteína distrofina (WU, 2005). A atuação dessa proteína no sistema nervo central (SNC) não encontra-se bem elucidada, porém sua deficiência relaciona-se com comprometimento cognitivo, e transtornos psiquiátricos como o TEA e TDAH (CAGLAYAN, 2010). Hendriksen e colaboradores (2016), traz que há uma grande variação na frequência de associação do TEA com a DMD, variando de 3 a 32%. Sendo visto que meninos diagnosticados com DMD apresentam comprometimento cognitivo. Deste modo, a DMD passa a ser compreendida como um distúrbio além dos músculos, atingindo as regiões cerebrais (BANIHANI, 2015; CAGLAYAN, 2010).

3.3.1.15 síndrome de Sotos

A síndrome de Sotos é caracterizada por mutações no gene *NSDI*, localizado no cromossomo 5q35 e manifesta-se clinicamente por um supercrescimento na infância, onde há macrocefalia, idade óssea avançada e deficiências de aprendizagem (LANE, 2017; CAGLAYAN, 2010). Em estudo realizado com 78 indivíduos diagnosticados com síndrome de Sotos, evidenciou a prevalência de 83,33% de TEA, vistos que esses pacientes apresentavam comunicação social deficiente, comportamentos repetitivos e interesses específicos (LANE, 2017).

3.3.1.16 Síndrome de Cornelia de Lange (SCL)

Síndrome causada por mutações em genes responsáveis pela codificação da coesina, desses as alterações são evidenciadas no gene *NIPBL* localizado no cromossomo 5p13, outros genes são retratados como menos significativos na etiologia dessa síndrome, entre eles temos *SMC3* e *SMCIA*, presentes nos cromossomos 10q25 e Xp11, respectivamente. (SRIVASTAVA, 2014). Dentre as características apresentadas pelos portadores desta síndrome, enfatiza-se alterações comportamentais, déficits na linguagem, hiperatividade, ansiedade, atraso psicomotor e malformações das extremidades (HARRIS, 2017; PARISI,

2015). Diante disso, é visto uma alta prevalência do TEA em pacientes com SCL, englobando cerca de 43% dos indivíduos (RICHARDS, 2015).

3.3.1.17 Síndrome Sanfilippo

Também conhecida como mucopolissacaridose tipo III, sendo uma doença autossômica recessiva, relacionada com disfunções em genes responsáveis pela codificação de enzimas lisossômicas que degradam o glicosaminoglicano (GAG) e sulfato de heparan. Entre os genes temos *SGSH*, *NAGLU*, *HGSNAT* e *GNS*, cujas mutações causam o acúmulo anormal desse GAG nos lisossomos, levando a danos celulares. (CAGLAYAN, 2010; WOLFENDEN, 2017; JAKOBKIEWICZ-BANECKA, 2016). Indícios encontrados na literatura sugerem que crianças diagnosticadas com esta síndrome possuem sintomas semelhantes ao TEA, como atraso no desenvolvimento e linguagem, alterações na comunicação social, dificuldades de comportamento, disfunções do sono, entre outros (WOLFENDEN, 2017; WIJBURG, 2013).

3.3.1.18 Genes *NLGN3* e *NLGN4*

Os genes *NLGN3* e *NLGN4* localizados no cromossomo X, na região Xq13 e Xp22.e, respectivamente, são responsáveis pela codificação das neuroliginas, cuja mutação resulta em alterações na adesão das células neuronais, em regiões de sinapses, entendido na literatura como fator predisponente ao TEA (JAMAIN, 2003). Em estudos experimentais realizado com ratos, foi visto que os animais que não possuíam o gene *NLGN3* exibiram comportamento semelhantes ao TEA, mostrando relação entre esse gene e o transtorno (HAMILTON, 2014). Além disso, 1% dos indivíduos diagnosticados com TEA possui mutação em um dos genes citados. (CAGLAYAN, 2010)

3.3.1.19 Gene *NRXN1*

A família das neurexinas englobam proteínas responsáveis por adesão sináptica, que são expressas nos neurônios, juntamente com as neuroliginas, e por alterarem a função e o desenvolvimento das sinapses tornam-se importantes na etiologia do espectro autista. Sendo identificadas alterações no cromossomo 2p16.3, que codificam o *NRXN1* em pacientes com TEA (WANG, 2017; CAGLAYAN, 2010).

3.3.1.20 Gene *PTEN*

Trata-se de um gene supressor de tumor, localizado em 10q23, responsável por regular a via da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) / AKT8, importante para proliferação celular e sobrevivência dessas. É conhecido que alterações nesse gene estão relacionadas com distúrbios neurológicos, como o TEA. (LYU, 2015; TILOT, 2015). Pacientes com TEA associados com o *PTEN* possuem aumento na substância branca do córtex, alterações cognitivas, macrocefalia e maior probabilidade para desenvolvimento de cânceres de início na infância (TILOT, 2015; CAGLAYAN, 2010).

3.3.2. Fatores Ambientais e externos

Com o passar dos anos tem ocorrido um significativo aumento na prevalência do TEA, e entre as explicações para esse fenômeno se tem como especulação a atuação de fatores ambientais, como exposição a substâncias tóxicas, ao ar poluído, medicamentos, entre outros. Vale ressaltar, que esses fatores são tidos como possíveis desencadeantes para as alterações genéticas citadas acima, sendo visto como importantes fontes de pesquisa para o entendimento da etiologia do TEA (CHENG, 2019; CHASTE, 2012)

3.3.2.1 Poluição do ar

A poluição do ar é caracterizada por uma vasta combinação heterogênea de partículas, gases (ozônio óxido nitroso), metais e contaminantes orgânicos, cujo tamanho são variáveis. Sendo conhecida a grande contribuição da poluição ao desenvolvimento de diversos agravos a saúde (ALLEN, 2017; CHENG, 2019; FLORES-PAJOT, 2016). Sabe-se que a poluição do ar afeta significativamente as vias aéreas e o sistema cardiovascular, mas evidências salientam que essa afeta negativamente o cérebro, devido a processos inflamatórios e desenvolvimento do estresse oxidativo, contribuindo para o aparecimento de doenças do SNC (ALLEN, 2017; COSTA, 2017). Estudos em humanos mostram que crianças expostas à poluição durante o período pré e/ ou pós-natal manifestaram alterações bioquímicas e comportamentais, presença de marcadores neuroinflamatórios, atraso no desenvolvimento psicomotor. Além disso, a exposição aos poluentes in útero foi tido como gatilho para alterações motoras, comportamento impulsivo principalmente no sexo masculino. (COSTA, 2017)

Desta forma, evidências sugerem que os processos inflamatórios induzidos pelos poluentes durante o período de desenvolvimento possuem fundamental importância na origem do TEA, principalmente durante o terceiro trimestre de gestação (ALLEN, 2017). Os mecanismos associados com a toxicidade dos poluentes no SNC, são determinados pela indução do desequilíbrio oxidativo, alterações na metilação do DNA e mutações em RNAs mensageiros de genes associados com o TEA (CHENG, 2019).

3.3.2.2 Inseticidas/ Pesticidas Organofosforados (PO)

A exposição perinatal a poluentes ambientais como os pesticidas organofosforados, possuindo como mecanismo de ação o desenvolvimento de alterações na neurotransmissão, são associados com fatores de risco para o desenvolvimento do TEA, sendo visto na literatura que os pesticidas estão associados com o aumento de 60% de desenvolver o TEA, onde o segundo e terceiro trimestre mostram-se mais vulneráveis a esses compostos (CHENG, 2019; DE FELICE, 2015; HOLZMAN, 2014). De Felice e colaboradores (2016), ressalta que a exposição, durante a gestação, a níveis não tóxicos de PO aumenta o estresse oxidativo e gera alterações na síntese de PGE2, em modelo animal, associam-se com alterações no neurodesenvolvimento e déficits comportamentais.

3.3.2.3 Compostos organoclorados (COs)

Pertencem a classe de substância tóxicas que são capazes de alterar o neurodesenvolvimento durante o período gestacional, pois conseguem ultrapassar a barreira placentária e gerar alterações no desenvolvimento fetal. Como exemplos desses compostos são citados os pesticidas organoclorados e policlorobifenilos, que se acumulam na cadeia alimentar por possuírem características lipofílicas, possuindo potente ação neurotóxica. Esses compostos são capazes de permitir a abertura persistente dos canais de sódio, interagirem com receptores GABA, entre outras alterações no SNC. (LYALL, 2017; SARAVI, 2016).

Estudos mostram que a exposição aos COs durante a gestação está associada com alterações no neurodesenvolvimento, como redução no desenvolvimento cognitivo, alterações nas funções motoras, características evidenciadas no TEA (SARAVI, 2016). Estudos realizados por Lyall e colaboradores (2017) e Brown e colaboradores (2018) evidenciaram os COs como fatores de risco para a origem do TEA, aumentando a chance de TEA com deficiência intelectual em duas vezes.

3.3.2.4 Ftalatos

Os Ftalatos são altamente utilizados na indústria para fabricação de plásticos, produtos hospitalares, cosméticos e brinquedos, cujas moléculas podem causar alterações no desenvolvimento do cérebro (CHENG, 2019; KARDAS, 2015). Saillenfait e colaboradores em 1998 mostrou que os Ftalatos possuem capacidade de atravessar a placenta e atingir os tecidos fetais.

Atualmente, essa substância é vista como importante tóxico atuante na etiologia do TEA, por causar alterações neurocomportamentais, causam alterações nos hormônios tireoidianos maternos que resultam em defeitos no desenvolvimento fetal. Desta forma a exposição de Ftalatos em diversas formas e concentração podem gerar alterações como hiperatividade, impulsividade e desatenção em crianças diagnosticadas com TEA (SHIN, 2018). Em estudo realizado por Kardas e colaboradores (2015), houveram níveis aumentados de componentes dos Ftalatos em crianças com TEA quando comparados com indivíduos sem a doença.

3.3.2.5 Metais Pesados

Os metais tóxicos como arsênio, cádmio, chumbo e mercúrio, cuja exposição, durante o período pré e pós-natal, é associada com o surgimento do TEA (SAGHAZADEH, 2017). Esse fato ocorre, pois entre os efeitos cerebrais exercidos por metais pesados temos a desregulação na neurotransmissão, alterações na região frontal e subcortical do cérebro. Além disso, essas substâncias causam defeitos no desenvolvimento fetal, defeitos neurológicos e anormalidades comportamentais (ARORA, 2017; YASSA, 2014).

Estudo realizado por Arora e colaboradores (2017) sugere que a exposição a metais pesados em períodos importantes do desenvolvimento aumentam o risco de surgimento do TEA, assim como a sua gravidade. Yassa e colaboradores (2014), apontam que os metais pesados possuem papel fundamental no TEA e a utilização de moléculas quelantes podem reduzir os sintomas do espectro autista.

3.3.2.6 Medicações

Alguns medicamentos utilizados durante a gestação são tidos como fatores de risco para o TEA, entre eles podemos citar o ácido valpróico, a talidomida, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e o acetaminofeno (paracetamol) (CHENG, 2019).

O ácido valpróico é um agente anticonvulsivante e estabilizador de humor, que quando utilizado durante a gestação, principalmente durante o primeiro trimestre, aumenta o risco de malformações fetais, defeitos no tubo neural, atraso no neurodesenvolvimento e alterações cognitivas, associando-se ao desenvolvimento do TEA (ROULLET, 2013; NICOLINI, 2018). Estudo realizado por Rasalam e colaboradores (2005) mostrou que houve prevalência de 8,9% de TEA nas crianças expostas a esse medicamento.

A talidomida é amplamente empregada no tratamento da hanseníase e mieloma múltiplo e quando utilizada durante a gestação já possui efeitos teratogênicos bem estabelecidos na literatura, como redução de membros (focomelia), anormalidades cardiovasculares e oculares, sendo proibido seu uso por gestantes (Ornoy, 2016; CHENG, 2019). Strömmland e colaboradores (1994) mostrou que há o aumento de 50 vezes no risco de desenvolver TEA na população com embriopatia da talidomida do que na população não exposta, havendo mais chances de desenvolver essa desordem no período de 20 a 24 dias de gestação. Em estudos experimentais, realizado por Narita e colaboradores (2010), com ratos expostos a esse medicamento, principalmente no início da gestação (E9), os mesmos desenvolveram características do TEA.

Os ISRSs são amplamente utilizados para o tratamento de depressão, mas dados existentes mostram que a exposição fetal a esse medicamento pode resultar em alterações obstétricas e neonatais, associando-se com disfunções neurocomportamentais em crianças, visto que esse são capazes de atravessar a barreira placentária, sendo um fator significativo de risco para o desenvolvimento do TEA (YANG, 2017; ANDALIB, 2017). Estudo realizado por Bérard e colaboradores (2016), com mães expostas aos ISRSs durante segundo/terceiro trimestre de gestação, mostrou que há risco aumentado de 1,87 a 8,36 para o desenvolvimento do TEA quando utilizados esses antidepressivos pelos participantes do estudo. Porém o período gestacional para o aparecimento do TEA, não se encontra bem elucidado (CHENG, 2019).

O **acetaminofeno** (paracetamol) é amplamente utilizado por gestantes como antipirético e analgésico, porém seu uso durante esse período está associado com alterações do neurodesenvolvimento (Avella-Garcia, 2016). Estudo dinamarquês acompanhou mais de 64 mil crianças e mães por 12 anos para investigar o uso do paracetamol na gestação, concluiu que 1,6% das crianças participantes foram diagnosticadas com TEA. (Liew, 2015). Além disso, estudo realizado por Avella-Garcia e colaboradores (2016) evidenciou que a exposição pré-natal a esse medicamento aumenta os sintomas de TEA em crianças do sexo masculino, podendo afetar a atenção e gerar comportamentos de hiperatividade.

3.3.2.7 Drogas lícitas

Álcool: O consumo materno de bebidas alcoólicas durante a gestação possui efeitos no neurodesenvolvimento, na capacidade intelectual e de aprendizagem, onde muitas vezes a criança pode desenvolver transtorno do espectro alcoólico fetal (TEAF) (SINGER, 2017; GALLAGHER, 2018; STEVENS, 2013). Estudo realizado por Stevens et.al. (2013) avaliando crianças com TEAF e controles, mostrou que essa desordem e o TEA possuem características de comportamento social e comunicativo semelhantes. Porém Gallagher e colaboradores (2018), por meio de estudo retrospectivo, investigou a participação do consumo de álcool na gravidez e o desenvolvimento do TEA não identificou associação entre eles.

Tabagismo: Sabe-se que a exposição ao tabaco, de forma ativa ou passiva, durante a gestação pode causar alterações como a prematuridade, baixo peso, modificações epigenéticas e problemas futuros no neurodesenvolvimento, fatores associados com o TEA (MANDIC-MARAVIC, 2019; CARAMASCHI, 2018). Porém, meta-análises realizadas nos últimos anos não encontraram relação significativa entre o tabagismo e o desenvolvimento do TEA (JUNG, 2017; ROSEN, 2014).

Vale ressaltar que as drogas ilícitas não foram avaliadas no presente estudo.

4. GESTAÇÃO

Como visto anteriormente, dentre as teorias do desenvolvimento do TEA, as alterações genéticas, que possuem como foco modificações cromossômicas e de DNA, e as epigenéticas, as quais são caracterizadas por variações mitóticas ou meióticas que não possuem correlação com mutações no DNA (KATO, 2005), possuem a gestação como epicentro para o desenvolvimento de alterações fetais. A gestação é uma condição dinâmica, a qual envolve diversas adaptações importantes para o crescimento e desenvolvimento fetal adequado, desta forma, consta na literatura que uma interação materno-fetal apropriada é fundamental para o bem-estar infantil (ZENG, 2017; PUNAMÄKI, 2017). Assim sendo, agravos durante a gravidez podem causar significativo impacto na formação do feto.

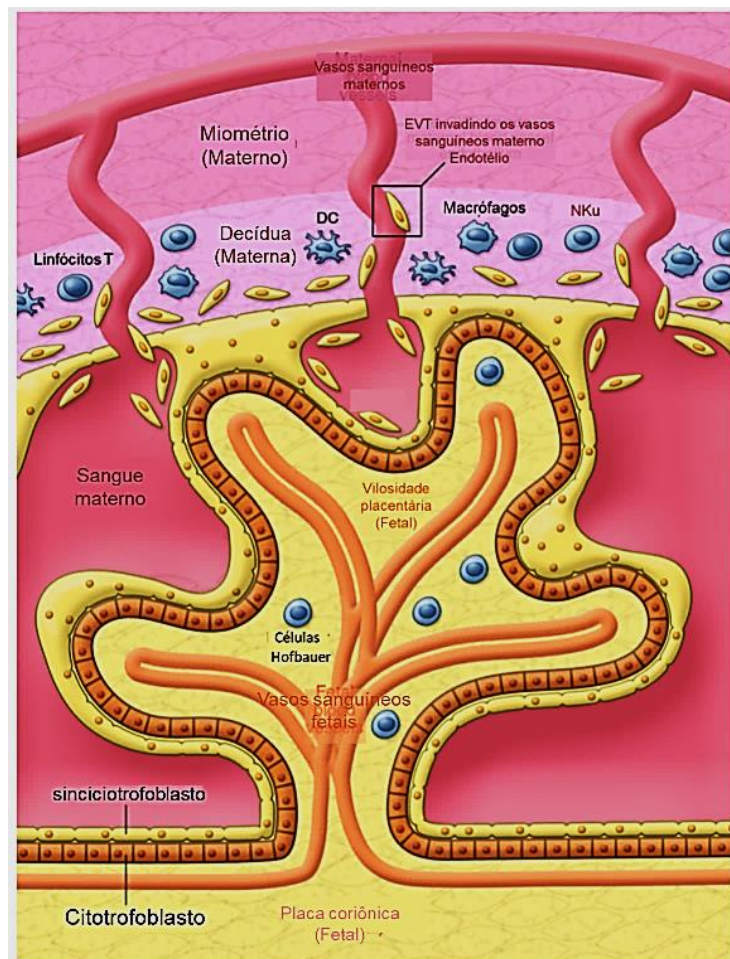
4.1 Placenta

O desenvolvimento embrionário adequado necessita de uma comunicação eficaz entre mãe e feto, assim a placenta acaba sendo essencial para ambos, possuindo inclusive a capacidade de influenciar a saúde da mãe e da criança ao longo de suas vidas (BURTON, 2015). Esta é o primeiro órgão a se formar nos mamíferos, sendo responsável pela interface vascular essencial durante a gestação. Ainda possui diversas funções entre as quais se destacam a fixação; invasão, enfatizando a invasão às artérias espiraladas, permitindo a redução da resistência vascular, proporcionando condições necessárias para a perfusão fetal adequada; proteção contra moléculas xenobioticas, infecções, assim como a liberação de exossomos associados com a tolerância imunológica durante a gestação; produção hormonal, com atuação endócrina, parácrina e autócrina, entre os quais podemos citar o estrógeno, progesterona, gonadotrofina coriônica humana (HCG), lactogênio placentário, hormônio liberador de corticotrofina, entre outros. Além disso, a placenta é responsável, por realizar o transporte de nutrientes, entre eles a glicose, aminoácidos, lipídios, água, minerais e vitaminas, realizar eliminação de dióxido de carbono e outros resíduos. E, somado a isto, possui as mesmas funções que os principais órgãos do sistema, como pulmões, fígado, intestino, rins e glândulas endócrinas, enquanto esses ainda estão sendo formados no feto. (MALTEPE, 2015; ROBERTS, 2017; BURTON, 2015; GUDE, 2004; PILLAY, 2017; BURTON, 2015b).

Quanto a sua composição, a placenta é o único órgão misto, pois é composta por componentes maternos e fetais. Inicialmente o endométrio sofre alterações para formar a decídua, sendo essa a face materna, a qual permite a implantação do blastocisto. A partir da

cama externa de células do blastocisto, conhecidas como trofoblastos, há a formação da placenta e membranas fetais. Após implantação os trofoblastos passam a se diferenciar citotrofoblasto, os quais atuam como células-tronco para formação de sinciciotrofoblasto. Em seguida após o estabelecimento do sinciciotrofoblasto, ocorre a invasão dos citotrofoblastos, que se diferenciam em citotrofoblasto extraviloso, responsáveis pela invasão das artérias espirais uterinas. Em seguida se dá o surgimento de vilosidades placentárias. Tais vilosidades e suas ramificações formam a placa coriônica, conhecida como face fetal da placenta (**Figura 1**). (BURTON, 2015a; HUPPERTZ, 2008; BURTON, 2015b; RACICOT, 2017)

Figura 1: Imagem representativa da interface materno-fetal, destaque para células imunológicas na decídua materna.



Legenda: Células dendríticas (DC), linfócitos T, macrófagos, natural killers uterinas (NKu) e células da placa coriônica e vilosidades, como sinciciotrofoblasto, citotrofoblasto e trofoblasto extraviloso (EVT). **Fonte:** Adaptada de RACICOT, et.al, 2017.

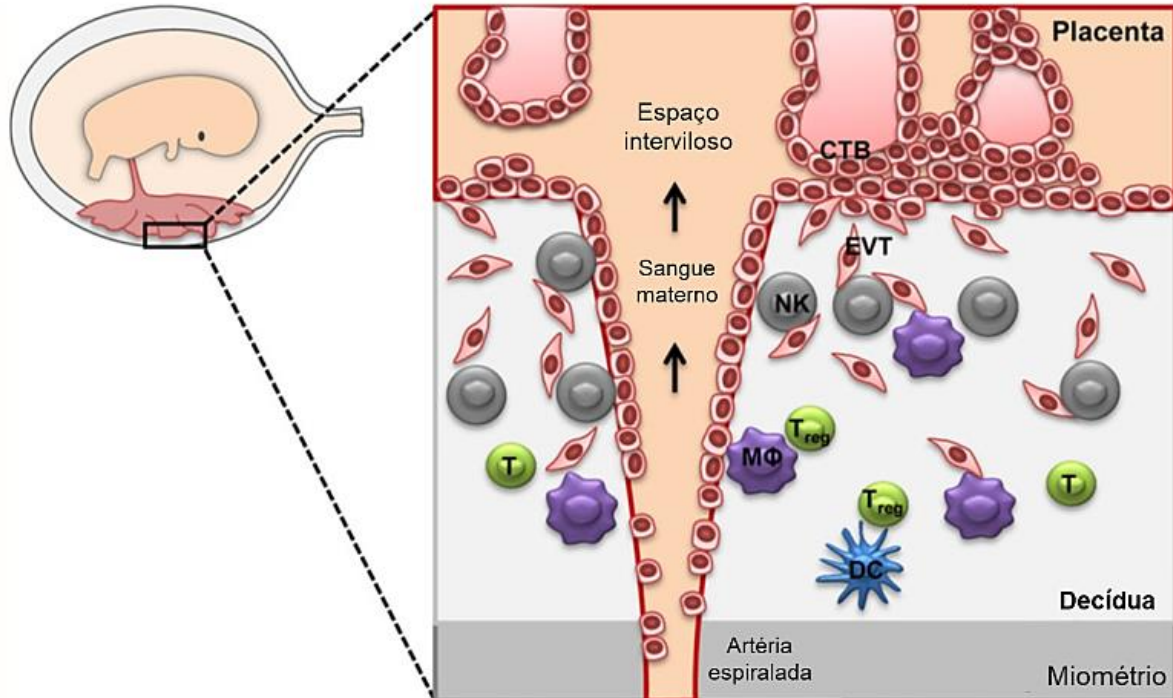
Dessa placa há a saída do cordão umbilical, composto por duas artérias e uma veia umbilical, por onde ocorrem as trocas entre mãe e filho. A placa coriônica é coberta pelo âmnio, um tecido conjuntivo avascular, que permite a formação de um sistema de proteção contra traumatismos, compressões do cordão umbilical, manutenção da temperatura intrauterina, auxiliando no desenvolvimento de sistemas imprescindíveis para o feto (HUPPERTZ, 2008, ZUGAIB, 2015).

4.2 Imunologia da gestação

Além da placentação, outro evento indispensável durante o período gestacional é a modulação imunológica. Do ponto de vista imunológico, a gestação equipara-se a um transplante, pois o feto apresenta-se semi-alogênico, exigindo a tolerância imunológica para sobrevivência fetal (SEAVEY, 2008; DAHER, 2009). O processo de regulação imunológica está presente desde a fertilização até manutenção da gravidez e o parto (BONNEY, 2016). Dentre as células imunológicas que possuem atuação na gestação há as células T citotóxicas (T CD8 +) que atuam contra os antígenos, assim como realizam a produção de anticorpos, as células T reguladoras (Tregs), células T efectoras (T CD4 +) e células Natural Killer uterinas (NKu), as quais controlam as respostas imunológicas (FERREIRA, 2017).

Há a presença de diversas células imunológicas maternas na decídua basal dentre elas as NKu estão em maior número durante o primeiro trimestre, mas também estão presentes linfócitos T e macrófagos (**Figura 2**). As células NKu dispõem de funções essenciais como produção de citocinas, controlam a implantação, diferenciação e invasão das células trofoblásticas, ajudam na angiogênese local e modulam respostas imunes (DAHER, 2009). Já os macrófagos deciduais são responsáveis por auxiliar na implantação embrionária. Os macrófagos, em geral, podem apresentar dois fenótipos, conhecidos como M1 e M2, onde possuem características inflamatórias e regulatórias, respectivamente. Os macrófagos deciduais produzem quantidades significativas de IL-10, enfatizando sua função como supressor do sistema imune na gestação, associando-se com o fenótipo M2. Além disso, realizam a limpeza de células apoptóticas, remodelação tecidual, reconhecimento e eliminação de estímulos infecciosos (BONNEY, 2016; SVENSSON-ARVELUND, 2015).

Figura 2: Células imunológicas presentes na decídua materna.



Legenda: Citotrofoblasto extraviloso (EVT), células Natural Killer uterinas (NKu); macrófagos (M ϕ); linfócitos T (T); linfócitos T regulador (Treg); células dendríticas (DC). **Fonte:** Adaptada de SVENSSON-ARVELUND, 2015.

Os linfócitos T aumentam progressivamente com o decorrer da gravidez, possuem importante função na proteção contra infecções virais e bacterianas, e funções reguladoras fundamentais na manutenção da gestação. As células T CD4⁺ expressam principalmente citocinas com perfil Th2 (IL-4, IL-5, IL-13), já as células Tregs expressam TGF- β e IL-10, sendo essas as principais supressoras do sistema imune. (SARAFANA, 2007; BONNEY, 2016).

As células trofoblásticas possuem um mecanismo de escape imunológico, através da troca das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe I (MHC I). Enquanto toda célula nucleada possui expressão dos MHC I clássicos: HLA-A, HLA-B, HLA-C, as células trofoblásticas apresentam antígenos no contexto de MHC I não clássicos, como o HLA-E e HLA-G. Dessa forma, são importantes na manutenção da tolerância imunológica e defesa contra algumas infecções, pois inibem a ativação lítica de células NK uterinas, inibem a ativação de outras células imunológicas, assim como influenciam no

processo de apoptose de células T ativadas. (FERREIRA, 2017; REEVES, 2017; DAHER, 2009).

Com relação às citocinas, estas podem exercer diversos efeitos, favoráveis ou não para a progressão da gestação (DAHER, 2009; LASH, 2015). Possuem como papéis principais a regulação do crescimento placentário, da invasão trofoblástica, da manutenção do ambiente tolerogênico, possibilitam a proteção do feto contra patógenos e auxiliam durante o processo do parto, atuando na expulsão fetal, dilatação cervical e ruptura das membranas extra-placentárias (BOWEN, 2002; LASH, 2015). As citocinas são divididas em dois grupos principais, as pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, produzidas pelas células Th1 e Th2, respectivamente. Além desses subtipos de células T podemos citar as Th17 e Treg, importantes secretoras de citocinas durante a gestação. Entre as principais citocinas gestacionais podem ser citadas o Fator de Necrose Tumoral (TNF), IL-1, IL-6 e IL-8, IL-10 e Fator de Crescimento Transformador (TGF) (LASH, 2015). No geral citocinas do perfil Th1 e Th17 possuem efeitos deletérios durante a gestação, causando necrose placentária, assim como reações inflamatórias severas que podem causar aborto, prematuridade, descolamento prematuro de placenta e outras alterações deletérias no desenvolvimento fetal. (DAHER, 2009) No entanto, para que essas modificações ocorram, geralmente infecções virais, parasitárias, fúngicas ou bacterianas durante a gestação podem ser relacionadas.

4.3 Infecções gestacionais

As infecções virais podem atingir células da interface materno-fetal, afetando assim a função placentária adequada, gerando a liberação de fatores imunológicos que podem atingir o feto, resultando em modificações no desenvolvimento fetal. Dentre os vírus mais comuns durante infecções gestacionais podemos citar o vírus Herpes simples, citomegalovírus, hepatites, vírus da imunodeficiência humana (HIV), entre outros (RACICOT, 2017; SILASI, 2015). Atualmente há crescente interesse pelas infecções por arbovírus durante a gestação, em destaque os Flavivirus e os Alfavirus, os quais são associados a complicações gestacionais como aborto e parto prematuro e possuem forte efeito teratogênico, dentre os principais vírus são citados o vírus dengue, zika vírus e vírus chikungunya (CHARLIER, 2017).

Por sua vez as infecções bacterianas têm como principal patógeno envolvido os *Streptococcus* do grupo B (GBS), e em sua maioria ocorrem de modo ascendente, podendo ser transmitida para o feto através do parto. Quando esse patógeno entra em contato com as

membranas fetais, causa corioamnionite. A resposta inflamatória gerada contra esse patógeno é conhecida como ponte chave das alterações causadas pela infecção (VORNHAGEN, 2017). Infecções do trato urinário (ITU), são relacionadas com graves alterações na gestação, causando infecções neonatais e mortalidade neonatal, estudos mostram altas taxas de sepse neonatal possuindo como principal patógeno a *Escherichia coli* (RANA, 2016) É importante salientar que além do GBS e *E.coli*, outras bactérias responsáveis por vaginoses são relacionadas com risco aumentado para o desenvolvimento de parto prematuro, entre elas são salientadas *G. vaginalis*, *Prevotella bivia*, and *Peptostreptococcus* (MYSOREKAR, 2014)

Fatores internos ou externos que causem perturbações no desenvolvimento placentário adequado, nos componentes fetais, no ambiente harmônico da interface materno-fetal e durante processos imunológicos, são fontes fundamentais de estudos para entender complicações fetais durante ou após o período gestacional. Sendo então, significativo compreender o possível envolvimento de alterações gestacionais e o desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista.

5. TEORIAS GESTACIONAIS

Como visto anteriormente para manutenção da gestação os componentes gestacionais e imunológicos se mantem em constante homeostase e situações que afetem esse equilíbrio podem influenciar diretamente no desenvolvimento embrionário. Além disso, já foi relatado que modificações encontradas no cérebro das crianças diagnosticadas com TEA indicam que tais alterações são desenvolvidas durante o período gestacional (WALKER, 2016). Desta forma, a seguir serão listadas algumas alterações gestacionais e condições obstétricas que podem levar ao desenvolvimento futuro do TEA nas crianças.

5.1 Deficiência de vitamina D gestacional

Apesar da grande influência da vitamina D sobre o sistema ósseo, já é conhecido seu impacto sobre o desenvolvimento de funções cerebrais, sendo fundamental para as ações neurotróficas, maturação, diferenciação e crescimento neuronal (VINKHUYZEN, 2018). Para Marshall (2012) a deficiência da vitamina D poder ser classificada em leve, moderada e grave a depender dos valores de 25-hidroxivitamina D - 25(OH)D - encontrados no soro materno, podendo variar de 10-20 ng/dL, 5-10 ng/dL e <5 ng/dL, respectivamente. Essa deficiência durante a gestação pode causar comorbidades como parto prematuro, pré-eclâmpsia e diabetes gestacional. Além disso, está sendo associada com distúrbios neurocomportamentais nas crianças, como esquizofrenia e TEA. Dados epidemiológicos correlacionam que o desenvolvimento do TEA é comum em áreas que há redução da incidência da luz UVB, responsável por provocar a produção de vitamina D pela pele, corroborando com a teoria da deficiência de vitamina D está associada com esse transtorno (VINKHUYZEN, 2017; CANNELL, 2017).

Stubbs e colaboradores (2016) realizaram um estudo prospectivo utilizando a suplementação de vitamina D em mulheres grávidas que já possuíam filhos diagnosticados com TEA anteriormente, sendo prescrito 5000 UI D3 por dia durante a gestação. Como resultado, eles obtiveram uma redução na taxa de recorrência de TEA entre irmãos devido à suplementação na gestação. Entretanto, trata-se de um estudo preliminar, necessitando mais estudos para comprovar a hipótese da suplementação. Em adição, Vuillermot e colaboradores (2017) realizaram estudo experimental, utilizando ratos jovens com suplementação da forma hormonal da vitamina D, obtendo resultados positivos na redução das características do TEA.

5.2 Pré-eclâmpsia

Pré-eclâmpsia é uma alteração multissistêmica que possui incidência global de 4,6%, relacionada com altos índices de morbidade e mortalidade materna e fetal, responsável por cerca de 63mil mortes maternas por ano (BURTON, 2019; JENABI, 2019). Entre os principais sintomas podemos citar a hipertensão e a proteinúria (WALKER, 2016).

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia é complexa, mas sabe-se que a placentação anormal é ponto chave no desenvolvimento dessa desordem. A invasão defeituosa das artérias espiraladas uterinas pelas células do citotrofoblasto extraviloso correlaciona-se como causa principal para o desenvolvimento das formas mais severas. Devido a esse erro na remodelação arterial, no segmento miometrial, há o aumento na resistência vascular, podendo resultar em isquemia placentária, devido a uma hipoperfusão, e estresse oxidativo, além de ocorrer à redução no fornecimento nutricional para o feto. Isquemia e insuficiência placentária relacionam-se com diversas alterações fetais, como redução da oxigenação fetal, restrição de crescimento intrauterino, neurodesenvolvimento anormal, entre outras (UZAN, 2011; GATHIRAM, 2016, WALKER, 2016; ORNOY, 2016).

Estudos anteriores mostraram que entre as alterações fetais associadas com a pré-eclâmpsia está o desenvolvimento do TEA (WALKER, 2016). Nesse estudo de caso controle realizado por Walker e colaboradores (2016), houve associação significativa entre TEA e pré-eclâmpsia. Em outro estudo, confirmaram a relação entre as duas desordens por meio de ressonância magnética cerebral de 10 crianças, nascidas de gestações com pré-eclâmpsia (RATSEP, 2016). Nesse estudo foi revelado o volume cerebral aumentado, lobo temporal, amígdalas aumentadas à esquerda e direita, as quais já foram descritas em casos de TEA. Em estudo de coorte realizado por Mann e colaboradores (2010), foram analisados mais de 80 mil nascimentos, observou-se que pré-eclâmpsia está relacionada com maiores chances e risco relativo aumentado de desenvolver TEA. Adicionalmente, Dachew (2018) mostrou durante sua revisão sistemática que o risco de TEA foi 32% maior nas crianças que foram expostas à pré-eclâmpsia durante a vida intrauterina, entretanto não houve homogeneidade entre as publicações. Vale ressaltar ainda que novas pesquisas devem ser realizadas para aprofundar os mecanismos pelos quais a pré-eclâmpsia pode aumentar o risco de TEA (MANN, 2010).

5.3 *Diabetes mellitus* gestacional (DMG)

O *diabetes mellitus* gestacional (DMG) é uma desordem comum na gestação, afetando cerca de 14% de todas as gestações mundiais (PLOWS, 2018), caracterizada pelo aumento glicêmico de forma espontânea durante o período gestacional, com valor igual ou maior que 92 mg/dL (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017). Como fisiopatologia base dessa doença há alterações nas células β pancreáticas causado pelo hormônio lactogênio placentário produzido em excesso, o qual permite que haja o desenvolvimento da resistência insulínica e conseqüentemente um estado de hiperglicemia e um fornecimento excessivo de glicose para o feto (PLOWS, 2018). Está presente na literatura que durante a gestação o alto índice glicêmico materno afeta negativamente o desenvolvimento cerebral fetal (WAN, 2018), sendo vista a associação do diabete gestacional com o surgimento de distúrbios no crescimento e desenvolvimento motor fino e bruto, assim como dificuldades de aprendizado, podendo então ser correlacionada com o aumento na taxa de TEA (ORNOY, 2016).

A avaliação da correlação entre DMG e TEA foi realizada em diversos estudos, com distintas metodologias, mostrando resultados heterogêneos (WAN, 2018). Em estudo de coorte retrospectivos realizado por Xiang e colaboradores (2015), 3388 crianças foram diagnosticadas com TEA, sendo que 310 foram expostas ao DMG, obtendo como conclusão que o DMG foi relacionado com o surgimento de TEA. Além disso, doença diabética antes ou durante a gestação foi relacionada com um maior risco de desenvolver TEA nos filhos (XU, 2015). Em concordância com os resultados encontrados por Xu (2014), Wan (2018) realizou uma revisão sistemática, na qual conclui que estudos de casos-controles apresentam correlação positiva entre DMG e surgimento do TEA nos filhos.

5.4 Infecções gestacionais

Atualmente existe a associação entre infecção, inflamação intrauterina e o desenvolvimento do TEA. Estudos mostram que há maior taxa de surgimento de TEA em crianças nascidas de mãe hospitalizadas devido à infecção durante período gestacional, em decorrência do ambiente intrauterino hostil. Essas infecções podem ter diferentes patógenos envolvidos como vírus e bactérias (ORNOY, 2016).

5.4.1 Infecções virais

As infecções virais no período gestacional, a depender do vírus, podem levar a situações como aborto espontâneo e síndromes virais congênitas podem ser constatadas, assim como falha no neurodesenvolvimento fetal. Devido à infecção há a quebra da imunossupressão presente na gestante resultando na propagação de microrganismos, causando diversas alterações, como parto prematuro (SILASI, 2015; ATLADÓTTIR, 2010). Atladóttir e colaboradores (2010) por intermédio de estudo populacional com crianças dinamarquesas correlacionou infecção viral no primeiro trimestre de gestação com o diagnóstico de TEA, apoiando a hipótese de infecção pré-natal no início da gestação ser um fator de risco para TEA.

Entre os vírus responsáveis por infecções maternas, encontra-se o vírus da rubéola, responsável pela síndrome da rubéola congênita (SRC). Crianças portadoras de SRC possuem características similares ao TEA, como hiperatividade, aumento do tônus muscular, suscetibilidade a desenvolver diabetes tipo 1, redução na perfusão cerebral em áreas semelhantes. Tais correlações aumentam a hipótese do envolvimento entre o vírus da rubéola e o TEA (HUTTON, 2016). Distúrbios psiquiátricos são frequentemente associados com SRC, com incidência de 4-7% para o TEA (HWANG, 2010). Além da rubéola, a relação entre o citomegalovírus (CMV) e TEA é estudada desde os anos 80, Maeyama e colaboradores (2017), por meio de revisão literária, observaram alta prevalência de infecção congênita pelo CMV em crianças com TEA. Em estudo realizado por Slawinski (2019), com a análise da sorologia materna para o CMV pelo método de ELISA, avaliaram a associação entre o vírus e os sintomas do TEA, sugerindo que infecções maternas por CMV, podem influenciar nesses sintomas. Por meio de dados sorológicos de mães de crianças diagnosticadas com TEA e mães controles, objetivou estimar o risco de TEA com a infecção pelo vírus da influenza, encontrou que nem o vírus da influenza A e B foram capazes de aumentar o risco de TEA (MAHIC, 2017). Em conformidade com o resultado anterior Zerbo (2017) mostrou que não há relação da infecção materna por influenza, com risco de TEA, independente da idade gestacional.

6.4.2 Infecções bacterianas

Infecções bacterianas durante a gestação levam ao desenvolvimento da condição conhecida como corioamnionite, associada com infiltrado neutrófilo nas membranas fetais, limitando-se a camada do córion e âmnio, quando esse infiltrado atinge o cordão umbilical, passa a ser chamada de funisite. A corioamnionite pode ser classificada como clínica, na qual apresenta sintomas como febre materna, leucocitose, taquicardia materna e fetal; e subclínica ou histológica, que se apresenta assintomática, com inflamação no córion, âmnio e placenta. (WALDORF e MCADAMS, 2013; RANDIS, 2017; PENG, 2018). Essa infecção pode estar relacionada predominantemente com o percurso ascendente das bactérias pelo canal vaginal até o útero gravídico. Sabe-se que entre os patógenos comumente encontrados nas infecções, em sua maioria são colonizadores patogênicos da vagina das mulheres, entre os quais se tem bactérias gram-negativas (*Escherichia coli*) e gram-positivas (*Streptococcus* do grupo B) (WALDORF e MCADAMS, 2013).

Nesse contexto, a infecção intrauterina está amplamente relacionada com o parto prematuro, durante a infecção bacteriana há a liberação de toxinas, que são responsáveis por ativarem citocinas na interface materno-fetal, capazes de induzirem contrações uterinas, podendo resultar em ruptura prematura das membranas fetais. Além de causar danos cerebrais no feto em desenvolvimento, devido à resposta inflamatória, potencialmente capaz de alterar funções cognitivas e psicológicas nas crianças. (WALDORF & MCADAMS, 2013; PENG, 2018; CORDEIRO, 2015). O processo infeccioso causa o aumento na secreção de componentes pro-inflamatórios, altamente correlacionados com paralisia cerebral, esquizofrenia e TEA (CORDEIRO, 2015). Em uma revisão de literatura, foi observado que a corioamnionite não apresenta associação com alterações cerebrais, tal como paralisia cerebral (MAISONNEUVE, 2017). Entretanto, foi observado em outro estudo que a elevação nos níveis de IL-6, IL-1 β e TNF- α , ocasionadas pelo estímulo com lipopolissacarídeo (LPS) presente na parede das bactérias gram-negativas, foram observados na placenta e no cérebro fetal, em modelo animal. Tais citocinas são correlacionadas com o surgimento de esquizofrenia e TEA. (PATTERSON, 2009). Em experimentos realizado por Vargas e colaboradores (2005), ao analisarem tecidos cerebrais obtidos por meio de autópsia de 11 pacientes diagnosticados com TEA, objetivando avaliar o perfil das citocinas, ressaltaram o

aumento na expressão de proteína quimioatraente de macrófagos 1 (MCP-1) e fator de crescimento tumoral β 1 (TGF- β 1).

Visto a alta relação da resposta inflamatória com o surgimento de alterações cerebrais, estudo populacional de caso-controle, realizado em 4184 crianças diagnosticadas com TEA, mostrou o potencial efeito de infecções bacterianas no período pré-natal durante o terceiro trimestre, com o risco aumentado de TEA (FANG, 2015). Pesquisa semelhante realizada por Zerbo (2016), concluiu que múltiplas infecções durante o fim do período gestacional, em destaque as ocasionadas por bactérias, relacionam com risco aumentado de TEA. Salientando a necessidade de trabalhos que busquem entender os mecanismos biológicos envolvidos com essa associação. Ao avaliar os efeitos da adição de LPS intraperitoneal durante o dia 9,5 de gestação de ratas, mimetizando infecções por bactérias gram-negativas, sendo avaliado o comportamento da prole, foi constatada redução do comportamento lúdico e interação social, presente essencialmente nos machos, sintomas esses pertinentes ao TEA. Ao analisarem a resposta inflamatória, observou-se o aumento da secreção da IL-1 β , semelhante em pacientes diagnosticados com TEA (KIRSTEN, 2010; KIRSTEN, 2013).

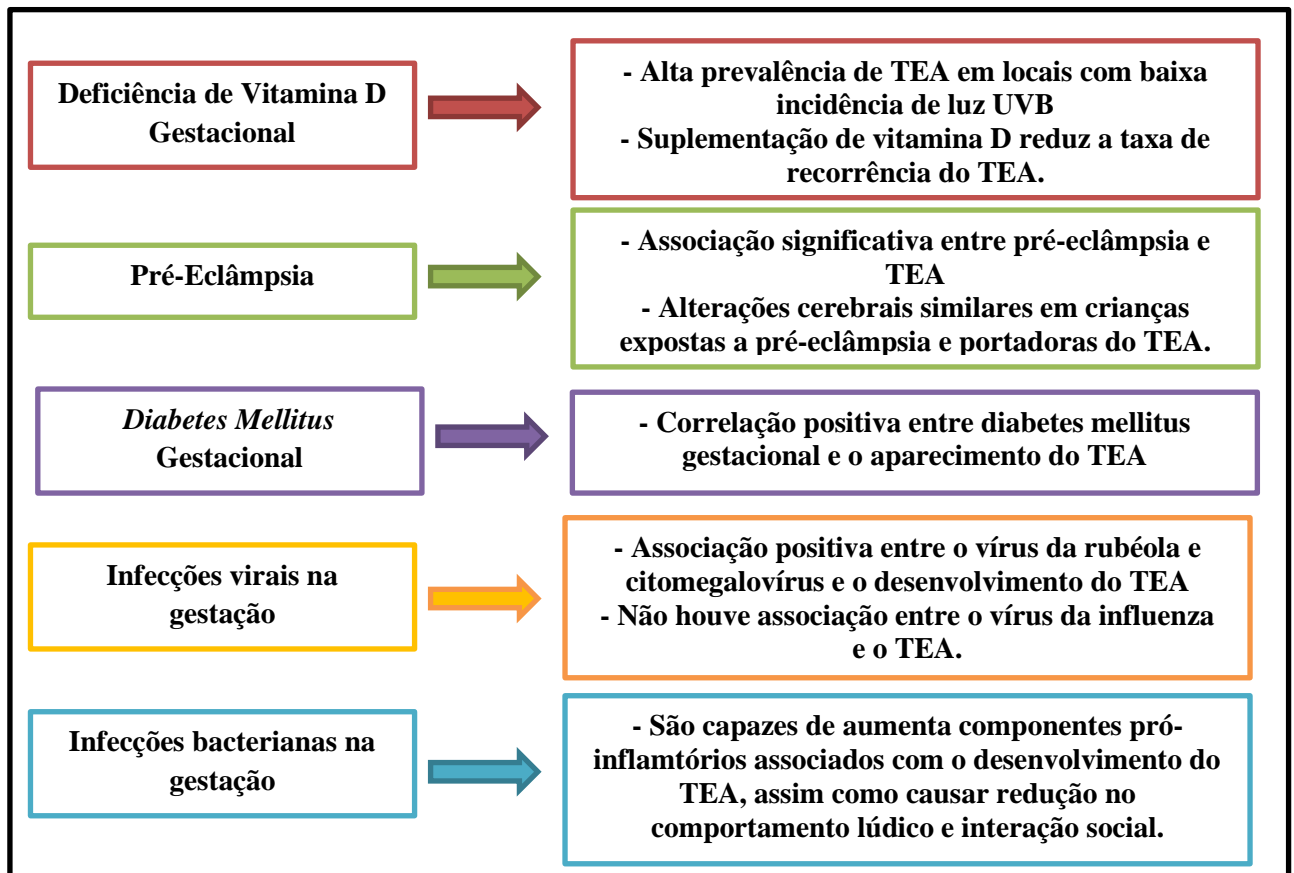
Ao tratar-se de infecção bacteriana durante a gestação, um dos patógenos mais frequentes é o estreptococos do grupo B (GBS) ou *Streptococcus agalactiae*, o qual coloniza o canal vaginal de cerca de 30% das mulheres, sendo responsável pelo desenvolvimento de grande parte dos casos de corioamnionite e parto prematuro. Ainda, possui seu envolvimento com lesões cerebrais perinatal na prole, assim como subseqüentes alterações comportamentais, como distúrbios de aprendizagem e do espectro autista (BERGERON, 2013; ALLARD, 2016; ALLARD, 2019). Para avaliar os efeitos deletérios da GBS na prole, foram realizados experimentos com modelo animal e após avaliarem os filhotes, detectou que há déficit no comportamento motor, alterações sociais, presente apenas nos machos. Durante essa pesquisa enfatizou-se o padrão de resposta imunológica a partir de receptores toll like 2 (TLR2), mostrando-se distinto ao encontrado durante ativação imunológica causada por LPS. (BERGERON, 2013). Allard e colaboradores (2019) buscaram determinar o perfil imunológico após o estímulo inflamatório com GBS, observando níveis elevados de IL-1 β , TNF- α e infiltrados de células polimorfonucleares (PMNs), exaltando a predominância da inflamação em machos, correspondente com a maior taxa de incidência do TEA no sexo masculino. Esses pesquisadores ressaltam que é fundamental compreender quais componentes

inflamatórios estão sendo ativados na interface materno-fetal gerada pelas infecções, para avaliar métodos terapêuticos específicos para essas alterações.

Em estudo recente (Botelho e Tenorio et al., 2019) realizado com linhagem de células trofoblásticas do primeiro trimestre de gestação estimuladas com GBS, enfatizou-se a relação dessa infecção com o desenvolvimento da corioamnionite e alto nível de morte celular, sendo que os resultados imunológicos também foram consonantes aos de Allard (2019) e Kristen (2013). Nessa mesma pesquisa realizou-se o pré-tratamento das células trofoblásticas com um composto natural encontrado no azeite de oliva, o uvaol, sendo verificado que o mesmo foi eficaz em prevenir o aumento de citocinas pró-inflamatórias, como IFN- γ , IL-1b e IL-2, relacionadas com o surgimento do TEA, além de prevenir a morte das células trofoblásticas pela GBS, mostrando-se como um potencial composto natural para prevenção das alterações desencadeadas pelo GBS (BOTELHO e TENORIO et al, 2019; GOINES, 2011; ALLARD, 2019)

Desta forma, dentre as causas gestacionais incluídas como hipóteses para a manifestação do TEA é citada a deficiência de vitamina D gestacional, pré-eclâmpsia, *diabetes mellitus* gestacional e infecções maternas durante a gestação, sejam elas de origem viral ou bacteriana **(Figura 3)**.

Figura 3 – Esquema representativo entre alterações gestacionais e a etiologia do TEA.



Fonte: Elaborado pela própria autora.

7. CONCLUSÕES

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) pertence ao grupo dos transtornos do neurodesenvolvimento, o qual possui alta prevalência, com crescimento substancial nos últimos anos e uma incidência 4 vezes maior no sexo masculino. Para o seu diagnóstico são utilizados dados sobre a comunicação social e a interação social, assim como padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. Dados esses evidenciados durante os três primeiros anos de vida do indivíduo.

As causas para o desenvolvimento do TEA são amplamente debatidas, sendo aceito que envolvimento multifatorial para seu surgimento, como fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. Na vertente da teoria genética há o enfoque na relação entre mecanismos genéticos e o desenvolvimento da síndrome do espectro autista, evidenciando a presença de hereditariedade nessa desordem. Outra linha de pesquisa possui foco nos fatores ambientais, como poluição do ar, metais pesados, uso de medicamentos, como pontos importantes para a etiologia do TEA.

Outra perspectiva para compreender a etiologia do TEA, são os estudos que avaliam o envolvimento da gestação. Sabe-se que o período gestacional é fundamental para o desenvolvimento adequado do feto e alterações nesse estágio podem resultar em impactos severos ao feto. Dentre as causas gestacionais incluídas como hipóteses para a manifestação do TEA é citada a deficiência de vitamina D gestacional, pré-eclâmpsia, *diabetes mellitus* gestacional e infecções maternas durante a gestação, sejam elas de origem viral ou bacteriana.

O entendimento da correlação entre as alterações gestacionais e TEA é indispensável para a prática clínica dos profissionais de saúde. Onde durante consultas de pré-natal podem ser utilizados os dados contidos nesta revisão, para que as complicações gestacionais aqui elencadas sejam prevenidas, resultando em impacto positivo na redução da incidência desse transtorno. Além disso, pode auxiliar no acompanhamento de crianças expostas a tais alterações durante o período intrauterino, contribuindo na identificação das características do TEA e um diagnóstico mais eficaz deste.

Diante do exposto observa-se uma ampla gama de estudos que buscam compreender os fatores envolvidos na fisiopatologia do transtorno do espectro autista. No entanto, não há conformidade entre os autores, nem entre as vertentes de estudos. Sendo necessários maiores

estudos que agreguem as diferentes etiologias propostas para compreensão do desenvolvimento dessa desordem e como elas interagem entre si para gerar o TEA.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAMSON, B. S. GESCHWIND, D. H. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. **Nature reviews – Genetics**, 2008

ALLARD, M. et.al. A sexually dichotomous, autistic-like phenotype is induced by Group B Streptococcus maternofetal immune activation. **Autism Res**, 2016

ALLARD, M. et.al. Sex-specific maternofetal innate immune responses triggered by group B Streptococci. **Scientific Reports**, 2019

ALLEN, J.L. et al. Developmental Neurotoxicity of Inhaled Ambient Ultrafine Particle Air Pollution: Parallels with Neuropathological and Behavioral Features of Autism and Other Neurodevelopmental Disorders. **Neurotoxicology**. 2017. 140–154.

ALMANDIL, N. B. Environmental and Genetic Factors in Autism Spectrum Disorders: Special Emphasis on Data from Arabian Studies. **Int. J. Environ. Res. Public Health** 2019.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual Diagnóstico e Estatístico de transtornos Mentais (DSM-5). 5ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2014.

ANDALIB, S., EMAMHADI, M. R., YOUSEFZADEH-CHABOK, S., SHAKOURI, S. K., HØILUND-CARLSEN, P. F., VAFAEE, M. S., & MICHEL, T. M. Maternal SSRI exposure increases the risk of autistic offspring: A meta-analysis and systematic review. **European Psychiatry**, 2017. 161–166.

ATLADÓTTIR, H. O. et.al. Maternal Infection Requiring Hospitalization During Pregnancy and Autism Spectrum Disorders. **J Autism Dev Disord**, 2010

ARORA, M. et.a. Fetal and postnatal metal dysregulation in autism. **Nature Communications**. 2017

AVELLA-GARCIA, C. B. et. al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. **International Journal of Epidemiology**. 2016

BANIHANI, R., SMILE, S., YOON, G., DUPUIS, A., MOSLEH, M., SNIDER, A., & MCADAM, L. Cognitive and Neurobehavioral Profile in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. **Journal of Child Neurology**, 2015. 1472–1482.

BAUM, S. H. STEVENSON, R. A. WALLACE, M. T. Behavioral, Perceptual, and Neural Alterations in Sensory and Multisensory Function in Autism Spectrum Disorder. **Prog Neurobiol**. 2015; 140–160

BECERRA, T. A., WILHELM, M., OLSEN, J., COCKBURN, M., RITZ, B. Ambient air pollution and autism in Los Angeles County, California. **Environmental Health Perspectives**, 121(3), 380–386. 2013

BENNETT J.A, GERMANI T, HAQQ A.M, ZWAIGENBAUM L. Autism spectrum disorder in Prader–Willi syndrome: A systematic review. **Am J Med Genet**, 2015. 2936–2944.

BÉRARD, A., BOUKHRIS, T., & SHEEHY, O. Selective serotonin reuptake inhibitors and autism: additional data on the Quebec Pregnancy/Birth Cohort. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, 2016. 803–805.

BERGERON, J.D.L. et.al. White matter injury and autistic-like behavior predominantly affecting male rat offspring exposed to Group B Streptococcal maternal inflammation. **Dev Neurosci**, 2013

BORATI, A. PANTANO, T. SCIVOLETTO, S. Psiquiatria da infância e da adolescência: cuidado multidisciplinar. Barueri, SP, 1-14. 2016

BONNEY, E.A. Immune regulation in pregnancy: a matter of perspective? **Obstet Gynecol Clin North Am**, 2016. 43(4): 679–698.

BOSA, C.; CALLIAS, M. Autismo: breve revisão de diferentes abordagens. **Psicol. Reflex. Crit.**, Porto Alegre , v. 13, n. 1, p. 167-177, 2000

BOTELHO, R.M. et.al. Biomechanical and functional properties of trophoblast cells exposed to Group B Streptococcus in vitro and the beneficial effects of uvaol treatment. **BBA - General Subjects 1863**, 2019

BOWEN, J.M. et al.: Cytokines of the Placenta and Extra-placental Membranes: Roles and Regulation During Human Pregnancy and Parturition. **Placenta**, 2002. 23, 257–273.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília : **Editora do Ministério da Saúde**, 2012

BROWN, A. S. et. al. Maternal insecticide levels are associated with autism in offspring from a national birth cohort. **Am J Psychiatry**. 2018. 1094–1101.

BURTON, G.J., JAUNIAUX, E. what is the placenta? **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, 2015.

BURTON, G. J. et. al. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. **BMJ** 2019

BUKELIS, I. PORTER, F. D. ZIMMERMAN, A.W. TIERNEY, E. Smith-Lemli-Opitz Syndrome and Autism Spectrum Disorder. **Am J Psychiatry**, 2007 164:11

CAGLAYAN, A. O. Genetic causes of syndromic and non-syndromic autism. **Developmental Medicine & Child Neurology**, 2010,52:130–138

CANNELL, J.J. Vitamin D and autism, what's new? **Rev Endocr Metab Disord**, 2017

CARAMASCHI, D. et.al. Maternal smoking during pregnancy and autism: using causal inference methods in a birth cohort study. **Translational Psychiatry**, 2018

CEDERLÖF M, et al., Klinefelter syndrome and risk of psychosis, autism and ADHD. **Journal of Psychiatric Research**, 2013

CHARLIER, C. et. al. Arboviruses and pregnancy: maternal, fetal, and neonatal effects. **Lancet Child Adolesc Health**, 2017

CHASTE, P. LEBOYER, M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, 2012.

CHENG, J. ESKENAZI, B. WIDJAJA, F. CORDERO, J. F. HENDREN, R. L. Improving autism perinatal risk factors: A systematic review. **Medical Hypotheses**, 2019. 26–33

CHISHOLM, A. K., ANDERSON, V. A., PRIDE, N. A., MALARBI, S., NORTH, K. N., & PAYNE, J. M. Social Function and Autism Spectrum Disorder in Children and Adults with Neurofibromatosis Type 1: a Systematic Review and Meta-Analysis. **Neuropsychology Review**, 2018.

CORDEIRO, C.N. TSIMIS, M. BURD, I. Infections and Brain Development. **Obstet Gynecol Surv**, 2015

COSTA, L. G. CHANG, Y. COLE, T. B. Developmental neurotoxicity of traffic-related air pollution: focus on autism. **Curr Environ Health Rep**. 2017. 156–165

CRESPI, B.J, PROCYSHYN, T., Williams syndrome deletions and duplications: genetic windows to understanding anxiety, sociality, autism, and schizophrenia. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, 2017

CROWELL J. A., KELUSKAR, J, GORECKI, A. Parenting behavior and the development of children with autism spectrum disorder. **Ycomp**, 2018.

DACHEW, B. A. et.al. Pre-eclampsia and the risk of autism-spectrum disorder in offspring: meta-analysis. **The British Journal of Psychiatry**, 2018

DAHER, S. MATTAR, R. Gestação: um fenômeno imunológico? **Rev. bras. alerg. Imunopatol**, 2009. Vol. 32, Nº 2.

DE FELICE, A. SCATTONI, M. S. RICCERI, L. CALAMANDREI, G. Prenatal Exposure to a Common Organophosphate Insecticide Delays Motor Development in a Mouse Model of Idiopathic Autism. **Plos one**, 2015.

DE FELICE, A. GRECO, A. CALAMANDREI, G. MINGHETTI, L. Prenatal exposure to the organophosphate insecticide chlorpyrifos enhances brain oxidative stress and prostaglandin E2 synthesis in a mouse model of idiopathic autism. **Journal of Neuroinflammation**, 2016.

DIMOND, D. et. al. Reduced White Matter Fiber Density in Autism Spectrum Disorder. **Cerebral Cortex**, 2019; 1–11

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE Diabetes 2017-2018 / Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. -- São Paulo : **Editora Clannad**, 2017.

EBERT, M. LORENZINI, E. SILVA, E.F. Mães De Crianças Com Transtornos Autísticos: Percepções E Trajetórias, **Rev Gaúcha Enferm.** 2015 mar;36(1):49-55.

FANG, S. et.al. Prenatal infection and autism spectrum disorders in childhood: A population-based case-control study in Taiwan. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, 2015

FERREIRA, L. M. R. et.al. HLA-G: At the interface of maternal-fetal tolerance. **Trends in immunology**,2017.

FLORES-PAJOT, M.-C., OFNER, M., DO, M. T., LAVIGNE, E., & VILLENEUVE, P. J. Childhood autism spectrum disorders and exposure to nitrogen dioxide, and particulate matter air pollution: A review and meta-analysis. **Environmental Research**, 2016. 763–776.

GALLAGHER, C. MCCARTHY, F. P. RYAN, R. M. KHASHAN, A. S. Maternal Alcohol Consumption During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorders in Offspring: A Retrospective Analysis of the Millennium Cohort Study. **Journal of Autism and Developmental Disorders**. 2018

GARCIA, P. M. MOSQUERA, C. F. F. Causas neurológicas do autismo. **O Mosaico – Revista de Pesquisa em Artes da Faculdade de Artes do Paraná**. 2011

GATHIRAM, P. MOODLEY, J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. **Cardiovascular journal of africa**, 2016

GEORGIEFF, M. K., TRAN, P. V., & CARLSON, E. S. Atypical fetal development: Fetal alcohol syndrome, nutritional deprivation, teratogens, and risk for neurodevelopmental disorders and psychopathology. **Development and Psychopathology**, 30(3), 1063–1086. 2011

GOINES, P. E. et.al. Increased midgestational IFN-g, IL-4 and IL-5 in women bearing a child with autism: A case-control study. **Molecular Autism**. 2011

GOMES, P. T. M., LIMA, L. H. L., BUENO, M. K. G., ARAÚJO, L. A., SOUZA, N. M. Autism in Brazil: A systematic review of family challenges and coping strategies. **Jornal de Pediatria**, 91(2), 111–121. 2015

GRIESI-OLIVEIRA, K. SERTIÉ, A.L. Transtornos do espectro autista: um guia atualizado para aconselhamento genético. **Einstein**. 2017;15(2):233-8

GUSSENHOVEN, R., WESTERLAKEN, R. J. J., OPHELDERS, D. R. M. G., JOBE, A. H., KEMP, M. W., KALLAPUR, S. G., WOLFS, T. G. A. M. Chorioamnionitis, neuroinflammation, and injury: timing is key in the preterm ovine fetus. **Journal of Neuroinflammation**. 15:113. 2018

HAMILTON, S. M. et. al. Fmr1 and Nlgn3 knockout rats: Novel tools for investigating autism spectrum disorders. **Behavioral Neuroscience**, 2014. 103–109.

HARRIS, J. C. Advances in developmental neuropsychiatry. **Current Opinion in Psychiatry**, 2017. 65–68.

HAKER, H. SCHNEEBELI, M. STEPHAN, K. E. Can Bayesian theories of autism spectrum disorder Help improve Clinical practice? **Front. Psychiatry**, 2016

HENDRIKSEN, J. G. M., KLINKENBERG, S., COLLIN, P., WONG, B., NIKS, E. H., & VLES, J. S. Diagnosis and treatment of obsessive compulsive behavior in a boy with Duchenne muscular dystrophy and autism spectrum disorder: A case report. **Neuromuscular Disorders**, 2016. 659–661.

HERTZ-PICCIOTTO, I., SCHMIDT, R. J., KRAKOWIAK, P. Understanding environmental contributions to autism: Causal concepts and the state of science. *Autism Research*, 11(4), 554–586. 2018

HOLZMAN, D. C. Pesticides and Autism Spectrum Disorders: New Findings from the CHARGE Study. **Environmental Health Perspectives**, 2014.

HOWLIN, P. Autistic features in Cohen syndrome: a preliminary report. **Developmental Medicine & Child Neurology**, 2001, 43: 692–696

HOWLIN, P. KARPf, J. TURK, J. Behavioural characteristics and autistic features in individuals with Cohen Syndrome. **European Child & Adolescent Psychiatry**, 2005 Vol. 14, No. 2

HUPPERTZ, B. The anatomy of the normal placenta. **J Clin Pathol**, 2008.61:1296–1302

HUTTON, J. Does rubella Cause autism: a 2015 reappraisal? **Front. Hum. Neurosci**, 2016

HWANG, S. CHEN, Y. Congenital Rubella Syndrome With Autistic Disorder. **J Chin Med Assoc**, 2010

JAMAIN, S. et. al. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. **Nature Genetics**, 2003. 27–29.

JAKOBKIEWICZ-BANECKA, J. et.al. Glycosaminoglycans and mucopolysaccharidosis type III. **Frontiers in Bioscience**, 2016. 1393-1409

JENABI, E. et. al. The association between preeclampsia and autism spectrum disorders among children: a meta-analysis. **Korean J Pediatr**, 2019

JUNG, Y. LEE, A. M. MCKEE, S. A. PICCIOTTO, M. R. Maternal smoking and autism spectrum disorder: meta-analysis with population smoking metrics as moderators. **Scientific Reports**, 2017.

KARDAS, F. et. al. Increased Serum Phthalates (MEHP, DEHP) and Bisphenol A Concentrations in Children With Autism Spectrum Disorder. **Journal of Child Neurology**, 2015, 629–635.

KATES, W. R., ANTSHEL, K. M., FREMONT, W. P., SHPRINTZEN, R. J., STRUNGE, L. A., BURNETTE, C. P., & HIGGINS, A. M. Comparing phenotypes in patients with idiopathic autism to patients with velocardiofacial syndrome (22q11 DS) with and without autism. **American Journal of Medical Genetics**, 2007

KATO, T., IWAMOTO, K. KAKIUCHI, C., KURATOMI, G., OKAZAKI, Y. Genetic or epigenetic difference causing discordance between monozygotic twins as a clue to molecular basis of mental disorders. **Molecular Psychiatry**, 2005. 10, 622–630.

KIRSTEN, T. B. et.al. Prenatal lipopolysaccharide reduces social behavior in male offspring. **Neuroimmunomodulation**, 2010

KIRSTEN, T. B. et.al. LPS exposure increases maternal corticosterone levels, causes placental injury and increases IL-1B levels in adult rat offspring: Relevance to autism. **PLoS ONE**, 2013

KLIN, A. Autismo e síndrome de Asperger: uma visão geral. **Rev Bras Psiquiatr.** 2006

LAI, M. LOMBARDO, M. V. BARON-COHEN, S. Autism. **The Lancet**, 2014. 896-910

LAJE, G. et. al. Autism Spectrum Features in Smith-Magenis Syndrome. **Am J Med Genet C Semin Med Genet**, 2011.

LASH, G.E., ERNERUDH, J., Decidual cytokines and pregnancy complications: focus on spontaneous miscarriage. **J.Reprod. Immunol**, 2015.

LANE, C. MILNE, E. FREETH, M. Characteristics of Autism Spectrum Disorder in Sotos Syndrome. **J Autism Dev Disord**, 2017. 135–143

LI, M., FALLIN, M. D., RILEY, A., LANDA, R., WALKER, S. O., SILVERSTEIN, M., ... WANG, X. The Association of Maternal Obesity and Diabetes With Autism and Other Developmental Disabilities. **Pediatrics**, 137(2), e20152206–e20152206. 2016

LIEW, Z., RITZ, B., VIRK, J., & OLSEN, J. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. **Autism Research**, 2015, 951–958.

LYALL K. CROEN L. A. SJÖDIN A. YOSHIDA C. K, ZERBO O, KHARRAZI M, WINDHAM G. C. Polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticide concentrations in maternal mid-pregnancy serum samples: association with autism spectrum disorder and intellectual disability. **Environ Health Perspect**, 2017. 474–480

LYU, J. YUAN, B. CHENG, T. QIU, Z. ZHOU, W. Reciprocal regulation of autism-related genes MeCP2 and PTEN via microRNAs. **Scientific Reports**, 2015.

MAEYAMA, K. et.al. Congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, 2017

MAHIC, M. et.al. Epidemiological and serological investigation into the role of gestational maternal influenza virus infection and autism spectrum disorders. **mSphere**, 2017.

MAISONNEUVE, E. et.al. Impact of clinical and/or histological chorioamnionitis on neurodevelopmental outcomes in preterm infants: a literature review. **J Gynecol Obstet Hum Reprod**. 2017

MALTEPE, E. FISHER, S.J. Placenta: the forgotten organ. **Annu. Rev. Cell Dev. Biol.** 2015. 31:33.1–33.30.

MARFINATI, A. C. ABRÃO, J. L. F. Um percurso pela psiquiatria infantil: dos antecedentes históricos à origem do conceito de autismo. **Estilos clin**, São Paulo, v. 19, n. 2, 2014, 244-262.

MARSHALL, I. MEHTA, R. PETROVA, A. Vitamin D in the maternal-fetal-neonatal interface: Clinical implications and requirements for supplementation. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, 2012

MANDIC-MARAVIC, V. et. al. Interaction of glutathione S-transferase polymorphisms and tobacco smoking during pregnancy in susceptibility to autism spectrum disorders. **Scientific Reports**, 2019

MANN, J.R. et.al. Pre-eclampsia, birth weight, and autism spectrum disorders. **J Autism Dev Disord**, 2010

MIZUGUCHI, M. et. al. Everolimus for epilepsy and autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex: EXIST-3 substudy in Japan. **Brain & Development**, 2019. 1–10

MITCHELL, R. BARTON, S. HARVEY, A. S. WILLIAMS, K. Risk factors for the development of autism spectrum disorder in children with tuberous sclerosis complex: protocol for a systematic review. **Systematic Reviews**, 2017. 6-49

MOLOSH, A. I., & SHEKHAR, A. Neurofibromatosis type 1 as a model system to study molecular mechanisms of autism spectrum disorder symptoms. **Progress in Brain Research**. 2018

MYSOREKAR, I. U. CAO, B. Microbiome in Parturition and Preterm Birth. **Seminars in Reproductive Medicine**, 2014

NAG, H. E. NORDGREN, A. ANDERLID, B. NÆRLAND, T. Reversed gender ratio of autism spectrum disorder in Smith-Magenis syndrome. **Molecular Autism**, 2018. 9:1

NARITA, M. et.al. Nonexploratory movement and behavioral alterations in a thalidomide or valproic acid-induced autism model rat. **Neuroscience Research**, 2010, 2–6.

NICOLINI, C., & FAHNESTOCK, M. The valproic acid-induced rodent model of autism. **Experimental Neurology**, 2018. 217–227.

ORNOY, A., WEINSTEIN- FUDIM, L., & ERGAZ, Z. Genetic Syndromes, Maternal Diseases and Antenatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders (ASD). **Frontiers in Neuroscience**, 2016.

PARISI, L. DI FILIPPO, T. ROCCELLA, M. Behavioral phenotype and autism spectrum disorders in Cornelia de Lange syndrome. **Mental Illness**, 2015

PATTERSON P.H. Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. **Behav Brain Res.** 2009

PENG CC, CHANG JH, LIN HY, CHENG PJ, SU BH. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. **Pediatr Neonatol.** 2018

PLOWS, J. F. et.al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. **Int. J. Mol. Sci.** 2018

PUNAMÄKI, R., ISOSÄVI, S., QOUTA, S.R., KUITTINEN, S., DIAB, S.Y. War trauma and maternal–fetal attachment predicting maternal mental health, infant development, and dyadic interaction in Palestinian families. **Attachment & human development,** 2017.

QUESNEL-VALLIÈRES, M., WEATHERITT, R. J., CORDES, S. P., & BLENCOWE, B. J. Autism spectrum disorder: insights into convergent mechanisms from transcriptomics. **Nature Reviews Genetics.** 2018

RACHUBINSKI A.L, HEPBURN S, ELIAS E.R, GARDINER K, SHAIKH T.H. The co-occurrence of Down syndrome and autism spectrum disorder: is it because of additional genetic variations? **Prenat Diagn.** 2016

RACICOT, K. MOR, G. Risks associated with viral infections during pregnancy. **J Clin Invest,** 2017.127(5):1591–1599

RANA, F. et.al. Resistance patterns of diversified phylogroups of Escherichia coli associated with mothers having history of preterm births in Pakista. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine,** 2016

RANDIS T.M, POLIN R.A, SAADE G. Chorioamnionitis: time for a new approach. **Curr Opin Pediatr.** 2017

RASALAM, A., HAILEY, H., WILLIAMS, J., MOORE, S., TURNPENNY, P., LLOYD, D., & DEAN, J. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. **Developmental Medicine & Child Neurology**,2005, 551–555.

RATSEP, M. T. et.al. Brain structural and vascular anatomy is altered in offspring of pre-eclamptic pregnancies: A pilot study. **AJNR Am J Neuroradiol**, 2016

REEVES E, JAMES E, Tumour and placenta establishment: The importance of antigen processing and presentation. **Placenta**, 2017.

RICHARDS, C. POWIS, L. MOSS, J. STINTON, C. NELSON, L. OLIVER, C. Prospective study of autism phenomenology and the behavioural phenotype of Phelan–McDermid syndrome: comparison to fragile X syndrome, Down syndrome and idiopathic autism spectrum disorder. **Journal of Neurodevelopmental Disorders**, 2017. 9-37

RICHARDS, C. JONES, C. GROVES, L. MOSS, J. OLIVER, C. Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Psychiatry**, 2015

ROBERTS, R.M., GREEN, J.A., SCHULZ, L.C. The Evolution of the Placenta. **Reproduction**, 2016.152(5): R179–R189.

ROULLET, F. I., LAI, J. K. Y., & FOSTER, J. A. In utero exposure to valproic acid and autism — A current review of clinical and animal studies. **Neurotoxicology and Teratology**, 2013, 47–56.

ROCHE, L. et al. Early Vocal Development in Autism Spectrum Disorder, Rett Syndrome, and Fragile X Syndrome: Insights from Studies using Retrospective Video Analysis. **Adv Neurodev Disord.** 2019, 49–61

ROSEN, B. N., LEE, B. K., LEE, N. L., YANG, Y., & BURSTYN, I. Maternal Smoking and Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. **Journal of Autism and Developmental Disorders,** 2014, 1689–1698.

SAGHAZADEH, A., & REZAEI, N. Systematic review and meta-analysis links autism and toxic metals and highlights the impact of country development status: Higher blood and erythrocyte levels for mercury and lead, and higher hair antimony, cadmium, lead, and mercury. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry,** 2017. 340–368.

SAILLENFAIT, A. M., PAYAN, J. P., FABRY, J. P., BEYDON, D., LANGONNE, I., GALLISSOT, F., & SABATE, J. P. Assessment of the Developmental Toxicity, Metabolism, and Placental Transfer of Di-n-butyl Phthalate Administered to Pregnant Rats. **Toxicological Sciences,** 1998. 212–224.

SALEHI, P. et al. Comparison of Aberrant Behavior Checklist profiles across Prader–Willi syndrome, Down syndrome, and autism spectrum disorder. **Am J Med Genet.** 2018, 2751–2759

SARAFANA, S. COELHO, R. NEVES, A. TRINDADE, J. C. Aspectos da imunologia da gravidez. **Acta Med Port,** 2007. 20: 355-358.

SARAVI, S. S. S., & DEHPOUR, A. R. Potential role of organochlorine pesticides in the pathogenesis of neurodevelopmental, neurodegenerative, and neurobehavioral disorders: **A review. Life Sciences,** 2016, 255–264.

SERUR, Y., SOFRIN FRUMER, D., DAON, K., SOBOL-HAVIA, D., WEINBERGER, R., SHULMAN, C., & GOTHELF, D. Psychiatric disorders and autism in young children with 22q11.2 deletion syndrome compared to children with idiopathic autism. **European Psychiatry**, 2019

SHIN, H.-M., SCHMIDT, R. J., TANCREDI, D., BARKOSKI, J., OZONOFF, S., BENNETT, D. H., & HERTZ-PICCIOTTO, I. Prenatal exposure to phthalates and autism spectrum disorder in the MARBLES study. **Environmental Health**, 2018

SLAWINSKI, B. L. et.al. Maternal CMV seropositivity and autism symptoms in children. *Am J Reprod Immunol*, 2019

SILASI, M. CARDENAS, I. RACICOT, K. KWON, J. ALDO, P. MOR, G. Viral infections during pregnancy. **Am J Reprod Immunol**. 2015. 73(3): 199–213

SIKORA, D. M. et.al. The Near Universal Presence of Autism Spectrum Disorders in Children With Smith–Lemli–Opitz Syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, 2006, 1511–1518

SINGER, A. B. et. al. Prenatal Alcohol Exposure in Relation to Autism Spectrum Disorder: Findings from the Study to Explore Early Development (SEED). **Paediatr Perinat Epidemiol**. 2017. 573–582.

SOORYA, L. et. al. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency. **Molecular Autism** 2013, 4:18

SOARES, L.S. et.al. Literature review: particularities of each type of study. **Rev Enferm UFPI**, Teresina, 2(spe):14-8, dec., 2013.

SRIVASTAVA, S., LANDY-SCHMITT, C., CLARK, B., KLINE, A. D., SPECHT, M., & GRADOS, M. A. Autism traits in children and adolescents with Cornelia de Lange syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, 2014.1400–1410.

SEAVEY, M.M., MOSMANN, T. R. Immunoregulation of fetal and anti-paternal immune responses. **Immunol Res**, 2008. 40:97–113.

STEVENS, S. A., NASH, K., KOREN, G., & ROVET, J. Autism characteristics in children with fetal alcohol spectrum disorders. **Child Neuropsychology**, 2013, 579–587

STROMLAND, K. et. al. Autism in thalidomide embryopathy: a population study. **Developmental Medicine & Child Neurology**, 1994, 351–356.

STUBBS, G. HENLEY, K. GREEN, J. Autism: Will vitamin D supplementation during pregnancy and early childhood reduce the recurrence rate of autism in newborn siblings? **Med Hypotheses**. 2016

SVENSSON-ARVELUND, J. ERNERUDH, J. The Role of Macrophages in Promoting and Maintaining Homeostasis at the Fetal–Maternal Interface. **Am J Reprod Immunol** 2015.

TARTAGLIA, N.R. et. al. Autism Spectrum Disorder in Males with Sex Chromosome Aneuploidy: XXY/Klinefelter syndrome, XYY, and XXYY. **J Dev Behav Pediatr**, 2018. 38(3): 197–207

TOWNSED. MC. Enfermagem psiquiátrica: conceitos de cuidados na pratica baseada em evidências, 7. Ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2014.347-351

THURMAN, A. J. ALVAREZ, C.H. Language Performance in Preschool-Aged Boys with Nonsyndromic Autism Spectrum Disorder or Fragile X Syndrome. **Journal of Autism and Developmental Disorders**. 2019

TILOT, A. K. FRAZIER II, T. W. ENG, C. Balancing Proliferation and Connectivity in PTEN-associated Autism Spectrum Disorder. **Neurotherapeutics**, 2015. 609–619

UZAN, J. et.al. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. **Vascular Health and Risk Management**, 2011

WALDORF, K.M.A. MCADAMS, R.M. Influence of Infection During Pregnancy on Fetal Development. **Reproduction**. 2013

WALKER, C. K. et. al. Preeclampsia, Placental Insufficiency and Autism Spectrum Disorder or Developmental Delay. **JAMA Pediatr**, 2016

WAN H. et al. Association of maternal diabetes with autism spectrum disorders in offspring: A systemic review and meta-analysis. **Medicine**, 2018

WANG, J. et. al. Neurexin gene family variants as risk factors for autism spectrum disorder. **Autism Research**, 2017. 37–43.

WIJBURG, F. A. WEZGRZYN, G. BURTON, B. K. TYLKI-SZYMANSKA, A. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder. **Acta Paediatrica**, 2013. 462–470

WOLFENDEN, C. WITTKOWSKI, A. HARE, D. J. Symptoms of Autism Spectrum Disorder (ASD) in Individuals with Mucopolysaccharide Disease Type III (Sanfilippo Syndrome): A Systematic Review. **J Autism Dev Disord**, 2017. 3620–3633

WU, J. Y., KUBAN, K. C. K., ALLRED, E., SHAPIRO, F., & DARRAS, B. T. Association of Duchenne Muscular Dystrophy With Autism Spectrum Disorder. **Journal of Child Neurology**, 2005. 790–795.

VARGAS, D.L. et.al. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. **Ann Neurol** 2005

VINKHUYZEN, A. A. E. et.al. Gestational vitamin D deficiency and autism spectrum disorder. **BJPsych Open**, 2017

VINKHUYZE, A.A. E. et.al. Gestational vitamin D deficiency and autism-related traits: the Generation R Study. **Molecular Psychiatry**, 2018

VIVANTI, G. HAMNER, T. LEE, N. R. Neurodevelopmental Disorders Affecting Sociability: Recent Research Advances and Future Directions in Autism Spectrum Disorder and Williams Syndrome. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, 2018, 18:94

VORNHAGEN, J. WALDORF, K. M. A. RAJAGOPAL, L. Perinatal group b streptococcal infections: virulence factors, immunity and prevention strategies. **Trends Microbiol**, 2017. 25(11): 919–931.

VUILLERMOT, S. et.al. Vitamin D treatment during pregnancy prevents autism-related phenotypes in a mouse model of maternal immune activation. **Molecular Autism**, 2017

XIANG, A.H. et.al. Association of maternal diabetes with autism in offspring. **JAMA**, 2015

XU, G. et.al. Maternal Diabetes and the Risk of Autism Spectrum Disorders in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Autism Dev Disord**, 2015

YANG, F. et al. Risk of autism spectrum disorder in offspring following paternal use of selective serotonin reuptake inhibitors before conception: a populationbased cohort study. **BMJ Open**. 2017

YASSA, H. A. Autism: A form of lead and mercury toxicity. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, 2014. 1016–1024.

ZANOLLA, A.T.; FOCK, R.A.; PERRONE, E.; GARCIA, A.C.; PEREZ, A.B.A.; BRUNONI, D. Causas genéticas, epigenéticas e ambientais do transtorno do espectro autista. **Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento**, São Paulo, v.15, n.2, p. 29-42, 2015

ZENG, Z., LIU, F., SHIXIAN, L. Metabolic Adaptations in Pregnancy: A Review. **Ann Nutr Metab**, 2017. 70:59–65

ZERBO, O. et.al. Maternal infection during pregnancy and autism spectrum disorders. **J Autism Dev Disord**, 2016

ZHANG, F. ROEYERS, H. Exploring brain functions in autism spectrum disorder: A systematic review on functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) studies. **International Journal of Psychophysiology**, 2019, 41–53

ZILBOVICIUS, M. MERESSE, I. BODDAERT, N. Autismo: neuroimagem. **Rev Bras Psiquiatr**. 2006.

ZUGAIB, M. Zugaib Obstetrícia, 3 ed. São Paulo, **Manoele Ltda** , 2015.