

INTERCORRÊNCIAS PERINATAIS EM INDIVÍDUOS COM TRANSTORNOS INVASIVOS DO DESENVOLVIMENTO: UMA REVISÃO

POSSIBLE PERINATAL FACTORS EFFECTS IN SUBJECTS WITH PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDERS: A REVIEW

Cristiane Prugovechi Sanches
Décio Brunoni

Universidade Presbiteriana Mackenzie

Sobre os autores

Cristiane Prugovechi Sanches
Bióloga pela Universidade Presbiteriana Mackenzie, Mestre em Distúrbios do Desenvolvimento, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Presbiteriana Mackenzie.
E-mail: crisprug@hotmail.com

Décio Brunoni
Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Santa Catarina, Mestre em Genética pela UNIFESP e Doutor em Ciências Biológicas (Genética) pela UFRJ. Professor Titular do Programa de Pós-Graduação em Distúrbios do desenvolvimento, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Presbiteriana Mackenzie.

RESUMO

Os Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TID) são entendidos como transtornos de origem multifatorial com alto grau de herdabilidade. No entanto, causas ambientais devem também participar na gênese deste complexo distúrbio do desenvolvimento porque interações epistáticas existem. Diversas intercorrências gestacionais têm sido apontadas como fator de risco possivelmente associado aos TID: hipotireoidismo materno; hipotireoidismo congênito; ingestão de álcool durante a gestação; uso de medicamentos como talidomida, misoprostol e ácido valpróico; vacinação contra rubéola, sarampo e caxumba (vacina triplice) em crianças pequenas. Estudos com melhores desenhos metodológicos indicam como fatores de risco: idade materna e paterna; baixo peso ao nascimento e anóxia perinatal. Outra linha de investigação, com respaldo em estudos experimentais, aponta a exposição a estressores psicológicos durante a gestação como possível associação para facilitar o desenvolvimento de algum fenótipo dentro do espectro dos transtornos autísticos.

Palavras-chave: Transtorno autista. Gravidez. Complicações. Estresse psicológico,

ABSTRACT

Pervasive Developmental Disorders (PDG) are multifactorial with high rate of herdability. As heredity not play the only role, prenatal and perinatal risk factors has been documented: maternal and fetal hypotireoidism; use of drugs during gestation like talidomide; misoprostol and valproic acid; MMR vaccine; fetal exposition to alcohol, etc. Epidemiological prospective studies accumulate evidence to suggest that increase parental age; obstetric complications and intrapartum hypoxia are the main risk factors. Clinical and experimental evidences points to the fact that if the fetus is exposed to antenatal maternal stress the child are more likely to have developmental problems including the autism spectrum disorders phenotype.

Keywords: autistic disorder; pregnancy; complications; psychological stress.

1-INTRODUÇÃO

As denominações Transtornos Globais do Desenvolvimento e Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TID) são as traduções para as edições brasileiras, respectivamente, da 10ª edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde da Organização Mundial de Saúde (OMS, 1993) e da 4ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística de Doenças Mentais (DSM-IV) da Associação Psiquiátrica Americana (APA), para “Pervasive Developmental Disorders” (APA, 1995).

Esta condição clínica é melhor entendida hoje como um espectro de manifestações que comprometem a área da comunicação e interação social. Os indivíduos comprometidos costumam ter também interesses restritos e estereotipados. Os quadros de Autismo Infantil e da síndrome de Asperger são os mais conhecidos. Também estão incluídos nesta categoria diagnóstica a síndrome de Rett, o Transtorno Invasivo do Desenvolvimento sem outra especificação e o Transtorno Desintegrativo da Infância (KLIN, 2006).

Nas últimas décadas um impressionante número de investigações foram levadas a efeitos abrangendo múltiplas áreas de interesse: estudos clínicos, epidemiológicos, genéticos, etc. Destes estudos emergiram duas evidências principais: os TID apresentam alta herdabilidade, da ordem de 90% e se devem a um modelo etiológico multifatorial com interação epistática (CARVALHEIRA et al., 2004).

Apesar do indiscutível papel dos fatores genéticos como causa dos TID, fatores ambientais não podem ser descartados. Uma série destes fatores têm sido apontados (BRYSON, SMITH, EASTWOOD, 1988; ZWAIGENBAUM, et al., 2002; ARNDT, STODGELL, RODIER, 2005; BEVERSDORF et al., 2005; KOLEVSON,

GROSS, REICHENBERG, 2007; TALGE et al., 2007).

Este trabalho tem o objetivo de realizar ampla revisão sobre as intercorrências perinatais, quer sejam complicações obstétricas ou estressores psicológicos maternos. Tais fatores atuando na vida pré-natal facilitariam o desenvolvimento do fenótipo autístico em crianças geneticamente vulneráveis.

2-MÉTODO

Os artigos foram obtidos a partir da seleção de amplos trabalhos de revisão acessados na base *Pubmed* com os descritores *autism review*. Os trabalhos analisados foram: CARVALHEIRA, G.; VERGANI, N.; BRUNONI, D. Genética do autismo. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 4, p. 270-272, 2004; FOLSTEIN, S. E.; ROSEN-SHEIDLEY, B. Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. **Nature Reviews Genetics**, v.2, p.943-955, 2001; FREITAG, C. M. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. **Molecular Psychiatry**, v.12, 2-22, 2008; GADIA, C. A.; TUCHMAN, R.; ROTTA, N. T. Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento. **Jornal de Pediatria**, v. 80, p.S83-S94, 2004; GUPTA, A. R.; STATE, M. W. Autismo: genética. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28 (Supl I), p. S29-S38, 2006; KLIN, A. Autismo e síndrome de Asperger: uma visão geral. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28 (Supl 1), p. S3-S11, 2006; LINTAS, C.; PERSICO, A. M. Autistic phenotypes and genetic testing: state-of-art for the clinical geneticist. **Journal of Medical Genetics**, v.46, p.1-8, 2009; MERCADANTE, M. T.; GAAG, R. J. Van der; SCHWARTZMAN, J. S. Transtornos invasivos do desenvolvimento não-autístico: síndrome de Rett, transtorno desintegrativo da infância e transtornos invasivos do

22

Universidade Presbiteriana Mackenzie

CCBS – Programa de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento

Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento, São Paulo, v.10, n.1, p.21-31, 2010

desenvolvimento sem outra especificação. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28 (Supl I), p. S12-S20, 2006; SCHAEFER, G. B & MENDELSON, N. J. Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders. **Genetics in Medicine**, v.10, p.4-12, 2008; SUTCLIFFE, J. S. Insights into Pathogenesis of Autism. **Science**, vol. 321: p.208-209, 2008; VOLKMAR, F. R.; PAULS, D. Autism. **Lancet**, v.362, p.1133-1141, 2003; VOLKMAR, F. R; LORD, C.; BAILEY, A.; SCHULTZ, R. T.; KLIN, A. Autism and pervasive developmental disorders. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v.45, p.135-170, 2004; WILLEMSSEN-SWINKELS, S. H. N.; BUITELAAR, J. K. The autistic spectrum: subgroups, boundaries, and treatment. **Psychiatric Clinics of North America**, v.25, p.811-836, 2002;

Alguns livros texto também foram consultados: MARQUES, C. E. **Perturbações do Espectro do Autismo**. Coleção Saúde e Sociedade. Quarteto Editora. Coimbra, 2000; MELLO, A. M. S. R. **Autismo: guia prático**. 5 ed. São Paulo: AMA. Corde, 2007; SCHWARTZMAN, J. S. **Autismo Infantil**. São Paulo: Ed. Memnon, 2003.

3-RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1- Os Transtornos Invasivos do Desenvolvimento e os Fatores Ambientais

Com o reconhecimento dos TID como um espectro de manifestações nas quais é possível reconhecer entidades discretas (DSM-IV; CID-10), estudos epidemiológicos começaram a apontar prevalências crescentes. Assim, de taxas em torno de 4-6 por 10 000 (LOTTER, 1996; WING & GOULD, 1979), atingiu-se a prevalência de um caso por 1000 no clássico estudo realizado no Canadá (BRYSSON, CLARCK; SMITH, 1988). Estes números continuaram a crescer e no ano de

2000 chegou-se a prevalências em torno de 60-70 por 10 000 (CHAKRABARTI & FOMBONNE, 2001), ou seja, 10 vezes mais do que nos estudos iniciais.

Tal incremento é imputado à ampliação das manifestações clínicas e ao maior conhecimento deste quadro clínico por todos os setores da sociedade. No entanto tal aumento na prevalência não deixa também de levantar a possível implicação de fatores ambientais (FOLSTEIN & ROSEN-SHEIDLEY, 2001).

Esta linha de investigação desembocou numa das maiores polêmicas na área da saúde pública nas últimas décadas, qual seja, o possível envolvimento da vacina antirubéolica (mais especificamente a vacina tríplice MMR – sarampo, caxumba e rubéola) na etiologia do autismo. O primeiro relato desta possível associação foi publicado no *Lancet* e consistia na observação de que entre 12 crianças que desenvolveram um “transtorno regressivo” em oito delas os pais associavam o início da sintomatologia após a vacina.

Este sério questionamento levou diversas famílias a recusarem a vacinação de seus filhos. No entanto trabalhos posteriores não encontraram evidências para sustentar a associação (ampla revisão em HALSEY & HYMAN, 2001) o mesmo acontecendo com estudos recentes (HONDA; SHIMIZU; RUTTER, 2005). Este último estudo merece citação especial pois se refere a um estudo de prevalência de TID em uma cidade japonesa na qual a partir de 1993 a vacina MMR foi descontinuada. Tal fato não foi acompanhado da diminuição na prevalência de TID e, ao contrário, as taxas mostram-se crescentes entre 1988 a 1996, refletindo a tendência mundial.

Além da vacina tríplice, outras associações com fatores ambientais foram relatadas entre as décadas de 1970 e 1990 (Quadro 1).

Quadro 1. Fatores ambientais possivelmente associados à etiologia dos Transtornos Globais do Desenvolvimento. Fonte: Folstein, Susan; Rosen-Sheidley, Beth, 2001.

Agente potencial	Ano do relato	Amostra
Hipotireoidismo materno	1992 1999	relato de 2 casos casos entre gestantes afetadas
Hipotireoidismo congênito	1992 2000	3 crianças TID com hipotireoidismo casos entre 83 crianças com hipot.
Talidomida na gestação	1993, 1994	casos entre indivíduos com embriopatia pela talidomida
Ácido valpróico na gestação	1994, 1997	relatos de crianças com a síndrome do valproato e TGD
Bebidas alcoólicas na gestação	1992, 1997	relatos de casos de crianças com síndrome fetal pelo álcool e TGD
Vírus citomegálico	1978, 1984	relato de casos de crianças com Infecção congênita e TGD
Rubéola congênita	1970, 1971	diversos casos de TGD entre crianças Com a síndrome da rubéola congênita

Dos fatores mencionados no Quadro 1, trabalhos mais recentes têm focado a rubéola congênita, bebidas alcoólicas, a talidomida, o ácido valpróico e acrescentado outro, o misoprostol (ARNDT; STOGELL; RODIER, 2005). Estes autores englobam estes fatores como agentes teratogênicos e discutem a possibilidade de que sub-grupos de crianças com TGD possam ser explicados em base às alterações estruturais embriológicas do SNC que estes agentes provocam.

Um estudo longitudinal acompanhou 243 crianças com a síndrome da rubéola congênita até o período escolar e 205 delas foram reexaminadas entre 8 e 9 anos de idade. Os autores concluíram que pelo período pré-escolar 37% delas tinham retardo mental entre severo e profundo; 15% tinham alterações comportamentais diversas e 7% foram identificadas como tendo autismo infantil (CHESS, 1971; CHESS; FERNANDEZ; KORN, 1978).

Entre os efeitos teratogênicos da talidomida e do misoprostol, podem ocorrer manifestações do espectro autista. Estas

observações são revistas por Miller et al., 2005. Os autores relataram que o estudo sueco de vítimas da talidomida investigou entre 1987 e 1989 86 indivíduos com os defeitos típicos, todos nascidos à época da trágica epidemia nos anos 1960. Entre 86 indivíduos 4 foram diagnosticados como autistas, todos com deficiência mental de moderada a profunda. Analisando o tipo de defeitos que estes indivíduos apresentavam com os conhecidos momentos embriopáticos da droga, os autores concluem que a época de exposição deve ter sido precoce, entre 20 e 25 dias pós-fertilização. O misoprostol como agente teratogênico foi evidenciado por autores brasileiros (GONZALEZ et al., 1993) e em uma série de 17 pacientes um grupo da Universidade Federal de Pernambuco em associação com pesquisadores suecos encontraram 4 crianças com autismo (MILLER et al., 2005). Os autores discutem o que lhes parece ser a observação mais importante na ação destes teratógenos: a atuação precocemente na embriogênese levaria a alterações em múltiplos centros neurais e a lesão destas células levaria a interrupção de conexões cruciais para o desenvolvimento cerebral. O

comprometimento destas vias seria responsável pelas alterações comportamentais observadas? Reconhecem também que tais suposições são meramente especulativas.

Dentre os prejuízos causados pelo consumo do álcool no período gestacional, é possível observar a alta incidência de abortos, descolamento prematuro de placenta, parto prematuro e hipertonia uterina (PARKS et al., 1996). Ainda, a exposição ao álcool na vida uterina pode causar diversas deficiências físicas, mentais, de comportamento e/ou de aprendizagem com possíveis implicações ao longo da vida, denominadas Desordens do Espectro Alcoólico Fetal (DEAF; em inglês, FASD – *Fetal Alcohol Spectrum Disorder*). Este termo amplo agrega critérios diagnósticos e sua forma de comprometimento mais grave é denominada de Síndrome Alcoólica Fetal (SAF). DEAF não é um diagnóstico, mas sim uma coleção de termos diagnósticos resultantes da exposição pré-natal ao álcool que incluem a SAF (Síndrome Alcoólica Fetal), a DNRA ou ARND (Transtornos do Neurodesenvolvimento Relacionadas ao Álcool) na qual as crianças apresentam problemas cognitivos e comportamentais; DCRA ou ARBD (Transtornos Congênitos Relacionadas ao Álcool) na qual as crianças possuem algum tipo de deficiência ao nascer; EFA (efeitos fetais relacionados ao álcool). Nestas 3 condições as crianças apresentam confirmada exposição ao álcool na gestação, sem um diagnóstico confirmado de SAF (BERTRAND et al., 2004).

Em 1992, Nanson comparou 06 crianças com SAF e comportamentos autistas com 08 crianças com SAF e concluiu que as crianças com Síndrome Alcoólica Fetal também podem ser autistas. As crianças com SAF e autismo demonstraram uma persistência no que se refere ao retardo de crescimento e apresentaram maior número de anomalias, incluindo retardo mental mais severo, que as crianças com SAF não autistas. Nesse estudo, não foi possível avaliar se a

quantidade de ingestão de álcool materno foi determinante para os casos de SAF autistas.

Os seis casos citados anteriormente foram selecionados de um banco de dados com 326 crianças identificadas com SAF, ARBD ou EFA, sendo quatro meninos e duas meninas, e tiveram o diagnóstico de Síndrome Alcoólica Fetal e Autismo. Esse dado representa uma alta incidência de 1:54 de crianças com Síndrome Alcoólica Fetal e Autismo (33% de meninas e 67% de meninos), numa proporção de uma menina para dois meninos (NANSON, 1992).

Retardo mental, hiperatividade, impulsividade, labilidade emocional, medos anormais, comportamento ego centrado, desejo para uniformidade e as estereotipias são sinais e sintomas comumente observados nas populações diagnosticadas com Síndrome Alcoólica Fetal (ou outras manifestações da exposição pré-natal ao álcool) e nos Transtornos Invasivos do Desenvolvimento. Mas, os grupos investigados de indivíduos autistas demonstraram retardo mental mais severo (QI 35—50); prejuízos mais evidentes na comunicação verbal e não verbal e transtorno na interação social recíproca, e estes sintomas não foram relatados em crianças com SAF ou Efeitos Fetais do Álcool (HARRIS et al., 1995).

Um estudo comparou 29 crianças com autismo, 33 crianças com TID-SOE e 29 crianças com FASD e concluiu que dificuldades de interação social, compartilhamento de afeto e utilização de comunicação não verbal foram comuns em crianças com Autismo e TID-SOE, mas raro em crianças com FASD. Contudo, o comportamento social impróprio e a dificuldade de lidar com semelhantes foram comuns em ambos os grupos (Autismo e FASD). Para se analisar esses dois últimos sinais deve-se considerar que a interação social é um sintoma para o autismo, mas um subproduto em função de outras desordens para a FASD (BISHOP et al., 2007).

Por último, as crianças com distúrbios devido à exposição pré-natal ao álcool são apontadas pela literatura como sociáveis e indiscriminadamente amigáveis, diferentemente das crianças autistas que são caracterizadas como pertencentes a um grupo com prejuízo sem igual no campo da interação social. (NANSON, 1992; KLIN et al., 2006; BISHOP et al., 2007).

Fombonne (2002), pesquisador de ponta na epidemiologia do autismo, é a principal voz contra a associação FAS/TID. Manifestou-se em uma carta ao editor e contestou que a exposição ao álcool durante a gestação seja um fator de risco para a manifestação do espectro autista. O autor enfatizou que os sintomas do autismo não são tipicamente encontrados em crianças com Síndrome Alcoólica Fetal. Destacou que algumas investigações têm relatado transtorno autista em amostras de crianças com SAF (NANSON, 1992). Contudo, esses casos representam 2% das amostras inteiras de crianças com SAF ou ARBD. Embora essa taxa possa parecer significativa, não é possível avaliar só com esses casos se existe uma associação verdadeira entre o Autismo e a SAF. Fombonne (2002) destaca, ainda, que as crianças com SAF apresentam características físicas específicas: baixo peso ao nascimento, microcefalia, baixa estatura e defeitos cardíacos e nenhuma dessas características, ou outras características da SAF, são encontradas em crianças com autismo. É, então, muito improvável que exista uma associação forte entre exposição pré-natal ao álcool e autismo. Entretanto, o pesquisador destaca que esses estudos devem servir de alerta para a hipótese das duas condições co-acontecerem, ocasionalmente, em algumas crianças e uma avaliação completa de cada problema deve ser executada.

A investigação dos possíveis mecanismos pelos quais os teratógenos podem levar à manifestação do espectro dos TEA tem sido realizada em animais de experimentação. Assim, foram constatadas alterações no sistema serotoninérgico, como mudança na migração dos

neurônios 5-HT e anormalidades na formação dos mesmos como resultado da exposição a talidomida ou ácido valpróico durante o período crítico da embriogênese de ratos. Além disso, modelos experimentais com ratas prenhas expostas a droga talidomida ou ao medicamento ácido valpróico, em período anterior ao fechamento do tubo neural das crias, deu origem a um modelo de comportamento semelhante ao de autismo humano em ratos (MIYAZAKI et al., 2005).

A intensa procura por fatores causais nos TID leva a investigações curiosas como a relatada por Kinnney e colaboradores (2008). Os autores, considerando que populações expostas a acidentes naturais possam ser submetidas à maior estresse, investigaram a correlação entre prevalência de autismo e a ocorrência de furacões e tempestades no estado da Louisiana, Estados Unidos da America, entre os anos de 1980 a 1995. Pesquisando o registro de casos no sistema mental de saúde do estado encontraram aumento da prevalência de autismo de indivíduos em cujas gestações houve ocorrência dos mencionados acidentes naturais. Indicaram ainda que se a exposição ocorria no segundo ou terceiro trimestre da gestação o risco de ocorrer o autismo aumenta. Os autores acreditam que fatores estressores durante a gestação, como acidentes naturais, desencadeiam mecanismos que podem levar ao desenvolvimento de transtornos globais do desenvolvimento assim como outras doenças mentais e transtornos comportamentais relatadas por outros autores (GLOVER, 1997; HUTTUNEN & NISKANEN, 1978). Extensa revisão sobre o assunto pode ser encontrada em Talge, Neal e Glover (2007).

3.2-Intercorrências Obstétricas e Neonatais

Estudos feitos nas últimas décadas nos cérebros de autistas revelaram alterações na anatomia de regiões cerebrais, sugerindo que a

origem do AI ocorre ainda na vida pré-natal (ARNDT et al., 2005).

Esta evidência leva a pesquisa de fatores ambientais como os acima relatados assim como intercorrências obstétricas e as que ocorrem muito precocemente na vida pós-natal, principalmente no primeiro mês de vida.

Dentro destes fatores, vimos que as drogas são referidas e além das citadas há outras. Por exemplo, no estudo de Davis et al. (1992), 70 crianças que foram expostas à cocaína durante a vida uterina (e algumas também ao álcool e opióides) foram submetidas a uma série de exames constatando anormalidades no desenvolvimento neurológico. Além disso, em torno de 11% das crianças cumpriam os critérios diagnósticos do Autismo.

Do ponto de vista das intercorrências obstétricas, diversos trabalhos mostram que danos anatômicos inespecíficos originados na vida perinatal podem desempenhar papel primário na etiologia do autismo. Assim antecedentes obstétricos nas gestações de crianças autistas têm registrados diversos antecedentes (primeiros relatos revisados por KONSTANTAREAS, 1986). Estas observações, contudo, não permitiram conclusões sólidas porque as amostras são pequenas e/ou enviesadas por seleção preferencial. Outro problema refere-se ao fato de que metade destas crianças autistas com antecedentes perinatais positivos eram deficientes mentais o que pode ser uma variável de confusão já que crianças com esta deficiência exibem sintomatologia dentro do espectro do autismo.

Pelo motivo supra-exposto Bryson, Smith e Eastwood (1988) elaboraram uma pesquisa tendo como base a utilização das chamadas “escalas de ótimo gestacional”. Trata-se de investigar sistematicamente uma serie de intercorrências na gestação de indivíduos autistas comparando-as com irmãos não autistas e população controle. Com este desenho os autores aplicaram uma escala de 61

itens com intercorrências pré, peri e pós natais nas amostras acima apontadas. Além disso, compuseram uma amostra de crianças pareadas por sexo e QI (quociente de inteligência) com as crianças autistas. Os resultados mostraram que a média do escore gestacional ótimo total foi menor para o grupo dos autistas em relação a todos os controles. No entanto o escore para fatores neonatais, também menor nos autistas, não diferiu dos controles pareados por QI. Estratificando as intercorrências em pré-natais, do parto (perinatais) e pós-natais encontraram maior diferença para o grupo dos autistas para as pré-natais.

Nesta linha de investigação, é interessante o trabalho de Zambrino et. al. (1995). Com metodologia similar os autores mostraram que o escore gestacional sub-ótimo ocorre em subgrupo de autistas com alterações anatômicas do SNC demonstradas por neuroimagem. Desta maneira, os autores concluem que as intercorrências perinatais podem ser consideradas fatores causais no AI se levarem a malformações cerebrais.

Na tentativa de testar 3 hipóteses possivelmente explicativas na relação gestação sub-ótima/autismo, quais sejam: heterogeneidade etiológica (casos devidos a fatores ambientais exclusivos e casos devidos a outros fatores exclusivos); epifenômeno (autismo ou susceptibilidade familiar ao autismo é a condição inicial que favorece o sub-ótimo gestacional) e interação gene-ambiente (somatória de sub-ótimo gestacional e susceptibilidade genética), levou-se a efeito uma interessante pesquisa envolvendo famílias com um indivíduo com autismo e famílias com dois ou mais indivíduos afetados. O racional dos autores foi o seguinte: se o decréscimo gestacional ótimo for uma epifenômeno de fatores genéticos compartilhados, teremos 2 possibilidades: o ótimo gestacional em irmãos deve decrescer em função do aumento de genes de susceptibilidade compartilhados ou a susceptibilidade familiar não é relacionada com ótimo gestacional em irmãos não afetados, se os genes que levam a expressão de sub-

ótimo gestacional não for compartilhado com irmãos afetados. Por outro lado se a relação do sub-ótimo gestacional e a susceptibilidade familiar for devida a interação gene-ambiente, teremos então duas possibilidades: irmãos não afetados de famílias com alta susceptibilidade deverão ter melhores ótimos gestacionais ou susceptibilidade familiar não está relacionado com ótimo gestacional em irmãos não afetados se os genes de susceptibilidade não forem compartilhados. Assim ambos os modelos podem levar à falta de associação entre ótimo gestacional e susceptibilidade familiar. No entanto, se uma associação for detectada poderá auxiliar na definição entre os mecanismos de epifenômeno ou interação gene-ambiente (ZWAIGENBAUM et al., 2002). Os principais resultados foram: crianças com transtorno do espectro autista apresentam sub-ótimo gestacional em comparação com irmãos normais; alta susceptibilidade familiar para o fenótipo TEA ampliado está associado com taxas mais elevadas de complicações obstétricas em irmãos não afetados e alta susceptibilidade familiar não mostrou aumento de complicações em irmãos afetados. Os autores concluem que os resultados falam contra o fato de complicações gestacionais serem a causa direta do autismo e que, portanto, o aumento de complicações gestacionais devem ser secundárias aos fatores familiares associados ao autismo.

O avanço da idade materna e paterna são particularmente associados ao aumento de risco de autismo para a descendência. Segundo os achados do estudo de Croen et al. (2007) o risco para o AI aumenta significativamente a cada 10 anos de acréscimo na idade parental. Este estudo também avaliou outras características das crianças com desordens do Espectro Autista em comparação com crianças normais, e encontrou uma alta porcentagem de pais de etnia branca e com alto grau de escolaridade para as crianças autistas.

Kolevzon, Gross e Reichenberg (2007) consideram que as diversas pesquisas que apontam aumento de intercorrências gestacionais no

histórico obstétrico de indivíduos com autismo sofrem de diversos problemas metodológicos: número amostral, amostras selecionadas e viés de memória materna, entre outros. Para minimizar estes efeitos revisam trabalhos que exploram exposição perinatal a eventos adversos e risco de autismo em grandes amostras, baseadas na população. Realizaram ampla pesquisa bibliográfica e selecionaram artigos com as seguintes características: a) amostras bem definidas baseadas em registros populacionais ou coortes; b) registro de antecedentes obstétricos coletados prospectivamente de maneira estandar; c) população controle coletadas da mesma maneira. Localizaram 7 artigos, sendo 4 de coortes populacionais e 3 do tipo caso-controle. Os fatores de risco encontrados foram: idade paterna avançada; idade materna avançada; local de nascimento materno fora da Europa ou Estados Unidos. Variáveis possivelmente envolvidas são peso ao nascer; duração da gestação e hipóxia.

3.3-Fatores Estressores Psicológicos

Nas sociedades modernas o estresse é o maior causador de distúrbios do desenvolvimento e transtornos sociais. Todas as manifestações de resposta ao estresse são benéficas ao organismo quando em um espaço de tempo limitado, pois se persistirem podem ser devastadoras para a saúde e deteriorar a capacidade para adaptação a futuros eventos adversos (PARDON & MARSDEN, 2008).

Amplo estudo de revisão mostra um consistente corpo de evidências segundo os quais se a mãe é exposta a fatores estressores enquanto grávida o filho produto desta gestação tem risco maior de desenvolver problemas no desenvolvimento físico, psicológico, comportamental e do desenvolvimento. Entre eles são citados: o transtorno do déficit de atenção hiperatividade, ansiedade; retardo na aquisição da linguagem, problemas emocionais e esquizofrenia (TALGE; NEAL; GLOVER, 2007).

Beversdorf et al. (2005), promoveram um estudo para a investigação da relação entre fatores estressantes ocorridos na gravidez e o desenvolvimento de autismo nos filhos. A pesquisa foi realizada através da aplicação do clássico questionário SRRS (*Social Readjustment Rating Scale*) de Holmes e Rahe (1967). O estudo foi do tipo caso controle sendo utilizados para tal uma amostra de crianças com síndrome de Down e outra de crianças sem transtornos neurológicos. Como esperado pelos autores, mais estressores pré-natais foram encontrados nas mães de crianças com autismo, com uma significativa alta taxa de fatores de estresse entre a 21-32 semanas de gestação, período que corresponde à idade embriológica de formação de estruturas anatômicas cerebrais alteradas nos autistas.

Como mecanismo subjacente à exposição a agentes estressores os pesquisadores apontam o eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal). Diversas pesquisas experimentais com animais mostraram que o eixo é um sistema elaborado que ajuda os mamíferos a adaptar-se a mudanças do meio ambiente. O sistema responde rapidamente a estímulos estressores e volta a posição basal, equilibrada. O circuito é mediado por hormônios do grupo das corticotropinas ao nível hipotálamo-hipófise com liberação de cortisol na córtex adrenal. A elevação dos glicocorticóides circulantes possibilitam as condições fisiológicas para a resposta ao estresse. Imediatamente também interage com receptores do cortisol para inibir a resposta via feedback negativo. A crônica exposição ao estresse levando a níveis permanentemente aumentados de glicocorticóides leva a danos estruturais do cérebro em regiões como amígdala e hipocampo. Tal efeito seria o substrato anatômico responsável por diversas das manifestações encontradas em indivíduos com TID (WARD et al., 2000; SALM et al., 2004; TALGE; NEAL; GLOVER, 2007). Estudos com primatas não humanos mostraram que este efeito ocorre também na vida pós-natal: macacos de 8 meses

isolados socialmente mostram distúrbios comportamentais como estereotípias (SCHNEIDER et al., 2002).

4-CONCLUSÃO

Em que pese a alta herdabilidade entre os Transtornos Invasivos do Desenvolvimento, fatores ambientais devem desempenhar também um papel causal. O modelo multifatorial parece ser o que explica a etiologia da maioria dos casos. Entre os fatores ambientais estudos com melhor desenho metodológico apontam o incremento das idades materna e paterna; baixo peso ao nascimento e anóxia perinatal como os principalmente associados a este espectro fenotípico. Outra linha de investigação, com respaldo em estudos experimentais, aponta a exposição a estressores psicológicos durante a gestação como possível associação para facilitar o desenvolvimento de algum fenótipo dentro do espectro dos transtornos autísticos.

5-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APA - AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION – **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV)**. Porto Alegre, Artes Médicas, 1995.

ARNDT, T. L.; STODGELL, C. J.; RODIER, P. M. The teratology of autism. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 23, p. 189-199, 2005.

BERTRAND, J.; FLOYD, R. L.; WEBER, M. K. Fetal alcohol syndrome: guidelines for referral and diagnosis. Atlanta, GA: **US Department of Health and Human Services, CDC**; 2004. Disponível em <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5411a1.htm?ref=Penisbuyutucuu.com>> . Acessado em: 15 ago. 2009.

BEVERSDORF, D. Q.; MANNING, S. E.; HILLIER, A.; ANDERSON, S. L.; NORDGREN,

- R. E.; WALTERS, S. E.; NAGARAJA, H. N.; COOLEY, W. C.; GAELIC, S. E.; BAUMAN, M. L. Timing of Prenatal Stressors and Autism. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 35, n. 4, p.471-478, 2005.
- BISHOP S.; CAHAGAN S.; LORD, C. Re-examining the core features of autism: a comparison of autism spectrum disorder and fetal alcohol spectrum disorder. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 78, p. 1111-1121, 2007.
- BRYSON, S. E.; SMITH, I. S.; EASTWOOD, D. Obstetrical suboptimality in autistic children. **Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v.27, p.418-422, 1988.
- CARVALHEIRA, G.; VERGANI, N.; BRUNONI, D. Genética do autismo. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 4, p. 270-272, 2004.
- CHESS, S. Autism in children with congenital rubella. **Journal of Autism and Child Schizophrenia**, v. 1, p.33-47, 1971.
- CHESS, S.; FERNANDEZ, P.; KORN, S. Behavioral consequences of congenital rubella. **Journal of Pediatrics**, v. 93, p.699-703, 1978.
- CROEN, L. A.; NAJJAR, D. V.; FIREMAN, B.; GREYER, J. K. Maternal and Paternal Age and Risk of Autism Spectrum Disorders. **Archives Pediatric Adolescent Medicine**, v. 161, p. 334-340, 2007.
- DAVIS, E.; FENNOY, I.; LARAQUE, D.; KANEM, N.; BROWN, G.; MITCHELL, J. Autism and developmental abnormalities in children with perinatal cocaine exposure. **Journal of the National Medical Association**, v. 84, p. 315-319, 1992.
- DSM-IV- R - 2009. Disponível em: http://www.psicosite.com.br/cla/d_inf_adol.htm#29900. Acesso em: 22 de maio de 2009.
- FOLSTEIN, S. E.; ROSEN-SHEIDLEY, B. Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. **Nature Reviews Genetics**, v.2, p.943-955, 2001.
- FOMBONNE, E. Is exposure to alcohol during pregnancy a risk factor for autism? **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 32, p. 243, 2002.
- GLOVER, V. Maternal stress or anxiety in pregnancy and emotional developmental of the child. **British Journal of Psychiatry**, v.171, p.105-106, 1997.
- HARRIS, S. R.; MACKAY, L. L. J.; OSBORN, J. A. Autistic Behaviors in offspring of mothers abusing Alcohol and Other Drugs: A Series of Case Reports. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**. v. 19, p. 660-665, 1995.
- HOLMES, T. H.; RAHE, R. The social readjustment rating scale. **Journal of psychosomatic research**, 4, p.189-194, 1967.
- HONDA, H.; SHIMIZU, Y.; RUTTER, M. No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study. **Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines**, v.46, p. 572-580, 2005.
- HUTTENEN, M. O.; NISKANEN, P. Prenatal loss of father and psychiatric disorders. **Archives of General Psychiatry**, v.35, p.429-431, 1978.
- KINNEY, D. K.; MILLER, A. M.; CRWLEY, D. J.; HUANG, E.; GERBER, E. Autism prevalence following prenatal exposures to hurricanes to hurricanes and tropical storms in Louisiana. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 38, p.481-488, 2008.
- KLIN, A. Autismo e síndrome de Asperger: uma visão geral. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28 (Supl 1), p. S3-S11, 2006.
- KOLEVZON, A.; GROSS, R.; REICHENBERG, A. Prenatal and Perinatal Risk Factors for Autism.

- Archives Pediatric Adolescent Medicine**, v. 161, p. 326-333, 2007.
- KONSTANTAREAS, M. M. Early developmental backgrounds of autistic and mentally retarded children. Future research directions. **Psychiatr Clin North Am**, 9(4), p. 671-688, 1986.
- MILLER, M. T.; STROMLAND, K.; VENTURA, L.; JOHANSSON, M.; BANDIM, J. M.; GILLBERG, C. Autism associated with conditions characterized by developmental errors in early embryogenesis: a mini review. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v.23, p.201-219, 2005.
- MIYAZAKI, K.; NARITA, N.; NARITA, M. Maternal administration of thalidomide or valproic acid causes abnormal serotonergic neurons in the offspring: implication for pathogenesis of autism. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 23, p. 287-297, 2005.
- NANSON, J. L. Autism in fetal alcohol syndrome: a report of six cases. Alcoholism, **Clinical and Experimental Research**, v.16, p.558-565, 1992.
- OMS – Organização Mundial de Saúde – **Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10**. Porto Alegre, Artes Médicas, 1993.
- PARDON, M. C.; MARSDEN C. A. The long-term impact of stress on brain function: From adaptation to mental diseases. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 32, p. 1071-1072, 2008.
- PARKS, K. A.; NOCHAJSKI, T. H.; WIECZOREK, W. F.; MILLER, B. A. Assessing alcohol problems in female DWI offenders. **Alcohol Clinical Experimental Research**, v.20, p.434-439, 1996.
- SALM, A. K.; PAVELKO, M.; KROUSE, E. M., WEBSTER, W.; KRASZPULSKI, M.; BIRKLE, D. L. Lateral amygdaloid nucleus expansion in adult rats is associated with exposure to prenatal stress. **Developmental Brain Research**, v. 148, p.159-167, 2004.
- SCHNEIDER, M. L.; MOORE, C. F.; KRAEMER, G. W.; ROBERTS, A. D.; DEJESUS, O.T. The impact of prenatal stress, fetal alcohol exposure, or both on development: perspectives from a primate model. **Psychoneuroendocrinology**, v. 27, p. 285-298, 2002.
- TALGE, N. M.; NEAL, C.; GLOVER, V. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v.48, p.245-261, 2007.
- WARD, H. E.; JOHNSON, E. A.; SALM, A. K.; BIRKLE, D. L. Effects of prenatal stress of defensive withdrawal behavior and corticotrophin releasing factor systems in rat brain. **Physiology and Behavior**, v. 70, p.359-366, 2000.
- ZAMBRINO, C. A., BALOTTIN, U.; BETTAGLIO, E.; GERARDO, A.; LANZI, G. Letter to the editor: Obstetrical suboptimality in children with autism: an Italian sample. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 25, p.553-554, 1995.
- ZWAIGENBAUM, L.; SZATMARI, P.; JONES, M. B.; BRYSON, S. E.; MACLEAN, J. E.; MAHONEY, W. J.; BARTOLUCCI, G.; TUFF, L. Pregnancy and birth complications in autism and liability to the broader autism phenotype. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v.41, p. 572-579, 2002.