

FATORES DE RISCO NA GRAVIDEZ PARA O AUTISMO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 23/05/2023

Data de aceite: 01/08/2023

José Francisco Neto

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)
<https://lattes.cnpq.br/7533158453164892>

Daniel Visconti Fernandes Ribeiro

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)
<http://lattes.cnpq.br/7125676017630638>

João Felipe Faria Ribeiro

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)
<http://lattes.cnpq.br/6439023708693886>

Camilla de Sá Rodrigues

Acadêmica de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)
<http://lattes.cnpq.br/6799503080140066>

Felipe dos Guarany's Costa Jorge

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)
<http://lattes.cnpq.br/4834735789413426>

Paulo Roberto Hernandez Júnior

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV) e Aluno de Iniciação Científica do PIBIC - Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)
<http://lattes.cnpq.br/7418862771895322>

Juliana de Souza Rosa

Acadêmica de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)
<http://lattes.cnpq.br/5946602186499173>

Nathan Noronha Fidelis Hernandes

Acadêmico de Medicina da Universidade Iguazu (UNIG)
<https://lattes.cnpq.br/5593876804137286>

Rossy Moreira Bastos Junior

Doutorando e professor do curso de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
<http://lattes.cnpq.br/0075913838823892>

Paula Pitta de Resende Côrtes

Professora do curso de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)
<http://lattes.cnpq.br/9207835681849532>

RESUMO: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um grupo complexo de transtornos do desenvolvimento caracterizado por dificuldades de comunicação e interação social e pela presença de movimentos corporais ou comportamentais repetitivos que podem persistir ao longo da vida. O objetivo deste estudo foi analisar os fatores de risco durante a gravidez que

podem estar associados a uma maior chance de autismo nas crianças. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa, com as bases National Library of Medicina (PubMed) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), com artigos em português ou inglês, disponíveis por completo em meio eletrônico e estudos do tipo revisão sistemática. Em 25% dos artigos foi avaliado o ganho de peso anormal/obesidade como o fator mais relevante na gravidez, 16,7% os transtornos depressivos e 12,5% o tabagismo. Além disso, doenças tireoidianas e diabetes fecha os fatores predisponentes mais importantes na gravidez, cada um com 10%. O estudo evidenciou as conseqüências de alguns fatores maléficis na gestação, ressaltando a necessidade de abordar com atenção o pré-natal a fim de amenizar ou solucionar por completo o impacto das doenças e hábitos das mães nos filhos.

PALAVRAS-CHAVE: Fatores de risco; gravidez; autismo.

PREGNANCY RISK FACTORS FOR AUTISM: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex group of develop mental disorders characterized by communication difficulties and social interaction and the presence of repetitive body or behavioral movements that may persist throughout life. The aim of this study was to analyze the risk factors during pregnancy that may be associated with a higher chance of autism in children. An integrative literature review was carried ou with a qualitative approach, with the National Library of Medicine (PubMed) and Virtual Health Library (VHL) databases, with articles in Portuguese or English, available entirely in electronic medium and systematic review studies. In 25% of the articles, abnormal weight gain/obesity was evaluated as the most relevant factor in pregnancy, 16.7% depressive disorders and 12.5% smoking. In addition, thyroid diseases and diabetes closes the most important predisposing factors in pregnancy, each with 10%. The study showed the consequences of some malefactors in pregnancy, emphasizing the need to approach prenatal care carefully in order to mitigate or completely solve the impact of mothers' diseases and habits on children.

KEYWORDS: Risk factors; pregnancy; autism.

1 | INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um grupo complexo de transtornos do desenvolvimento caracterizado por dificuldades de comunicação e interação social e pela presença de movimentos corporais ou comportamentais repetitivos que podem persistir ao longo da vida. De acordo com os Centros de Controle e Prevenção de Doença (CDC) e a Agência de Proteção Ambiental (EPA) dos EUA, recentemente mais crianças estão sendo diagnosticadas com TEA. A prevalência geral de TEA aumentou de 1,1% em 2012 para 1,7% em 2014, com base em uma análise de registros médicos e escolares de crianças de oito anos de 11 locais de monitoramento nos EUA^{1,2}.

No Brasil, ainda não há números oficiais sobre pessoas com TEA. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2017 apontam que uma em cada 160 crianças no mundo tem autismo. Com isso, a estimativa é que existam dois milhões de autistas no Brasil atualmente³.

As alterações fisiológicas observadas na gestação decorrem, principalmente, de fatores hormonais e mecânicos, e os ajustes verificados no organismo da mulher devem ser considerados normais durante o estado gravídico, embora determinem por vezes, pequenos sintomas que afetam a saúde da paciente. O médico e epidemiologista David Barker, defende que a exposição fetal ao ambiente materno intra-uterino pode causar impacto na saúde e doença do adulto⁴.

O objetivo deste estudo foi analisar os fatores de risco durante a gravidez que podem estar associados a uma maior chance de transtorno do espectro autista nas crianças.

2 | MÉTODO

A abordagem metodológica deste trabalho se propõe a um compilado de pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram o National Library of Medicina (PubMed) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). A busca pelos artigos foi realizada por meio dos descritores: “association”, “maternal” e “autism” utilizando o operador booleano “and”. Os descritores citados foram usados na língua inglesa e são encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS). A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas e exposição dos resultados. Seguindo essa sistemática, após a pesquisa dos descritores nos sites, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão. Ocorreu a utilização do filtro avançado no PubMed selecionando os artigos com title/abstract com os descritores citados anteriormente. Depois foi usado o filtro de pesquisa systematic review. Já, no BVS foram usados os filtros de transtorno espectro autista e revisão sistemática. Todos os artigos que constaram em duplicação ao serem selecionados pelos critérios de inclusão foram excluídos. Os demais artigos excluídos não estavam dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo da temática sobre os fatores de risco na gravidez que podem estar associados ao autismo.

3 | RESULTADOS

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram encontrados 2955 artigos. Foram encontrados 2228 artigos na base de dados PubMed e 727 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 34 artigos na base de dados PubMed e 32 artigos na BVS, sendo que 16 artigos na BVS foram retirados por estarem duplicados no PubMed, resultando em 16 artigos dos selecionados na BVS. No entanto, dos 50 artigos restantes 26 artigos foram excluídos, pois não estavam dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo da temática. Dessa forma, foi totalizado para análise completa 24 artigos, conforme apresentado na Figura 1.

Dos 24 artigos selecionados, os fatores de risco relatados são a poluição, idade avançada, doenças tireoidianas, ganho de peso anormal/obesidade, depressão/exposição à inibidores da serotonina, diabetes, tabagismo, analgésico, antibióticos, pré-eclâmpsia e infecção congênita por citomegalovírus. Foram avaliados os resultados selecionados e construído um quadro comparativo com autor, ano de publicação e fator de risco envolvido, conforme apresentado no Quadro 1.

Dos 24 artigos selecionados, seis (25%) artigos avaliaram o ganho de peso anormal/obesidade como o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de autismo nas crianças. Em seguida os transtornos depressivos e exposição a inibidores de serotonina com quatro (16,7%) artigos. Por fim, o tabagismo foi considerado como um importante fator de risco, com três (12,5%) artigos. Dessa forma, podemos observar que os três fatores de risco associados ultrapassam mais da metade, pois totalizam juntos 54,2%.

Além disso, outros dois fatores de risco aparecem com certa relevância para o cenário das grávidas, que são as doenças tireoidianas e a diabetes. Dos 24 artigos cada um desses grupos apresenta dois (10%) artigos, totalizando um total de 20%. Todos os demais fatores de risco abordados apresentam apenas um artigo.

Desta forma, dentre todos os fatores de risco analisados, os que possuem maior relevância para atenção dos profissionais de saúde são: obesidade, transtornos depressivos e seus medicamentos, tabagismo, doenças tireoidianas e diabetes. Esses cinco fatores de risco juntos representam quase 75% de tudo que uma grávida possuindo pode influenciar uma criança a desenvolver autismo.

4 | DISCUSSÃO

O impacto dos fatores de risco na gestação para o desenvolvimento futuro do bebê tem sido amplamente discutido nos últimos anos, por exemplo, o médico e epidemiologista David Barker, defende que a exposição fetal ao ambiente materno intra-uterino pode causar impacto na saúde e doença do adulto⁴. Muitos pacientes com o Transtorno do Espectro Autista (TEA) apresentam grande comprometimento e dificuldades nas circunstâncias da vida, seja escolar, social e até mesmo familiar. Perceber os fatores de risco que podem estar presentes na gestação permitirá medidas preventivas quando for possível e quando não for ao menos podemos fazer o diagnóstico dessa criança de forma mais precoce visando a reduzir o impacto da doença.

A obesidade da mulher foi o fator de risco mais encontrado nos diversos estudos analisados. Além disso, foram observados também os transtornos depressivos e suas medicações. O tabagismo aparece como um importante hábito negativo, que é importante a grávida evitarem todo o curso da gestação. As doenças tireoidianas e a diabetes fecham o quadro dos fatores de risco mais essenciais a serem estudados, já que comprometem diretamente a mãe e a criança.

A obesidade é uma doença com base genética e ambiental que afeta diretamente o suprimento nutricional do feto. Os estudos são unânimes em apontar que as inflamações e o nível elevado de açúcar no sangue causada pela obesidade podem prejudicar o desenvolvimento cerebral do bebê. Ademais, com isso ainda poderá levar ao desenvolvimento de diabetes e pré-eclâmpsia que são outros dois fatores de risco para o autismo, pois fazem alterações importantes no organismo materno^{5,6,8,16,18,23}.

Os transtornos depressivos não deixaram evidentes à relação com o autismo. Apenas as medicações utilizadas são importantes a análise, como a sertralina e o lítio. Seus usos mostraram uma pequena correlação com a doença e é importante ser analisada com mais cautela, visto que são muito utilizadas essas substâncias na prática psiquiátrica^{3,14}. Uma boa opção apontada pelos estudos é utilizar a Fluoxetina que possui um menor risco para as mães e seus filhos^{9,13}.

O tabagismo é um mau hábito para toda a gravidez, sendo fator de risco para diversas doenças, como o autismo. O tabagismo está diretamente relacionado à perda do apetite da mãe, desta maneira atrapalha o aproveitamento dos alimentos e oxigenação fetal. Além disso, surgem problemas de vasoconstrição que impedem as trocas fisiológicas entre a mãe e o feto. O ideal é a mãe parar com o tabagismo o quanto antes, pois seus efeitos são deletérios para seus filhos^{15,22,24}.

As doenças tireoidianas não apresentaram fortes relações com o autismo. Sua relação é mais evidente com sangramentos e prematuridade, porém mais estudos devem ser feitos para um melhor esclarecimento do assunto em questão^{4,10}.

Por fim, a diabetes, que é definida como o estado de hiperglicemia resultante de defeitos na secreção e ou na ação da insulina. Pode ser diabetes pré-gestacional ou gestacional. As complicações são diversas, como: macrossomia, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia e autismo. Além disso, pode levar tardiamente a obesidade infantil e doença cardiovascular. Da mesma forma como a obesidade aumenta o nível de açúcar no sangue, a diabetes faz o mesmo, prejudicando o desenvolvimento cerebral do bebê^{12,21}.

Desta forma, verifica-se que o tema não se esgota, sendo necessária a continuidade de seu estudo na busca do esclarecimento dos diversos fatores de risco para o autismo. Pois aqui exploramos apenas os principais, mas é importante ressaltar que ainda existem fatores como pré-eclâmpsia, doenças autoimunes e idade materna avançada que tem que ser analisadas e explicadas a todos os interessados no assunto.

5 | CONCLUSÃO

Este trabalho versou de modo ampliado sobre os fatores de risco na gestação para o desenvolvimento de Transtorno do Espectro Autista (TEA) através de uma revisão de literatura.

Os objetivos estabelecidos neste estudo foram alcançados visto que foi possível identificar os principais fatores predisponentes que estavam presentes no momento da gravidez.

Com isso, foi possível responder ao questionamento levantado ao longo do estudo. Dessa forma, faz-se necessário um melhor acompanhamento das gestantes no período do pré-natal para que os fatores sejam identificados e quando possíveis amenizados ou solucionados totalmente.

Os principais fatores envolvidos no autismo são fatores ambientais e genéticos, tais como: obesidade, tabagismo e diabetes. Outros fatores como a depressão e doenças tireoidianas ainda precisam de mais estudos para deixar nítida a correlação com a doença.

Desta forma, espera-se que essa pesquisa seja utilizada por profissionais da ponta do sistema de saúde como uma forma de contribuição nas ações desse setor, facilitando o reconhecimento desses achados no período gestacional. Por fim, é fundamental a necessidade permanente de estudo acerca deste tema.

REFERÊNCIAS

1. Dubey, P., Thakur, B., Rodriguez. A systematic review and meta-analysis of the association between maternal polycystic ovary syndrome and neuropsychiatric disorders in children. *Transl Psychiatry*. 2021 Apr; 11, 569.
2. Chun H, Leung C, Wen SW, McDonald J, Shin HH. Maternal exposure to air pollution and risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. 2020 Jan;256:113307.
3. Araujo JSA, Delgado IF, Paumgarten FJR. Antenatal exposure to antidepressant drugs and the risk of neurodevelopmental and psychiatric disorders: a systematic review. *Cad Saude Publica*. 2020 Jan 31;36(2):e00026619.
4. Ge GM, Leung MTY, Man KKC, Leung WC, Ip P, Li GHY, Wong ICK, Kung AWC, Cheung CL. Maternal Thyroid Dysfunction During Pregnancy and the Risk of Adverse Outcomes in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1;105(12):dgaa555.
5. Sanchez CE, Barry C, Sabhlok A, Russell K, Majors A, Kollins SH, Fuemmeler BF. Maternal pre-pregnancy obesity and child neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2018 Apr;19(4):464-484.
6. Lei XY, Li YJ, Ou JJ, Li YM. Association between parental body mass index and autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019 Jul; 28(7):933-947.
7. Chen SW, Zhong XS, Jiang LN, Zheng XY, Xiong YQ, Ma SJ, Qiu M, Huo ST, Ge J, Chen Q. Maternal autoimmune diseases and the risk of autism spectrum disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Behav Brain Res*. 2016 Jan 1;296:61-69.
8. Kheirouri S, Alizadeh M. Maternal excessive gestational weight gain as a risk factor for autism spectrum disorder in offspring: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Oct 22;20(1):645.

9. Andalib S, Emamhadi MR, Yousefzadeh-Chabok S, Shakouri SK, Høilund-Carlson PF, Vafae MS, Michel TM. Maternal SSRI exposure increases the risk of autistic offspring: A meta-analysis and systematic review. *Eur Psychiatry*. 2017 Sep;45:161-166.
10. Thompson W, Russell G, Baragwanath G, Matthews J, Vaidya B, Thompson-Coon J. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Apr;88(4):575-584.
11. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Jan;135(1):29-41
12. Rowland J, Wilson CA. The association between gestational diabetes and ASD and ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Mar 4;11(1):5136.
13. Rommel AS, Bergink V, Liu X, Munk-Olsen T, Molenaar NM. Long-Term Effects of Intrauterine Exposure to Antidepressants on Physical, Neurodevelopmental, and Psychiatric Outcomes: A Systematic Review. *J Clin Psychiatry*. 2020 May 12;81(3):19r12965.
14. Ayano G, Maravilla JC, Alati R. Risk of autistic spectrum disorder in offspring with parental mood disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2019 Apr 1;248:185-197.
15. Wang CR, Sun YH, Xu T. [Cohort studies on the association between maternal smoking during pregnancy and autism spectrum disorders of children: a Meta-analysis]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Nov 10;41(11):1921-1926.
16. Su L, Chen C, Lu L, Xiang AH, Dodds L, He K. Association Between Gestational Weight Gain and Autism Spectrum Disorder in Offspring: A Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Nov;28(11):2224-2231.
17. Kwok J, Hall HA, Murray AL, Auyeung B. The association between analgesic drug use in pregnancy and neurodevelopmental disorders: protocol for an umbrella review. *Syst Rev*. 2020 Sep 2;9(1):202.
18. Tian ZX, Wan M, Gao YL, Wu BF, Xie Y, Liu J, Su RZ, Tian LL, Hu YQ. Gestational weight gain and risk of autism spectrum disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2020 Oct;40(7):953-960.
19. Lee E, Cho J, Kim KY. The Association between Autism Spectrum Disorder and Pre- and Postnatal Antibiotic Exposure in Childhood-A Systematic Review with Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Oct 22; 16(20):4042.
20. Maher GM, McCarthy FP, McCarthy CM, Kenny LC, Kearney PM, Khashan AS, O'Keefe GW. A perspective on pre-eclampsia and neurodevelopmental outcomes in the offspring: Does maternal inflammation play a role? *Int J Dev Neurosci*. 2019 Oct;77:69-76.
21. Wan H, Zhang C, Li H, Luan S, Liu C. Association of maternal diabetes with autism spectrum disorders in offspring: A systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jan;97(2):e9438.
22. Jung Y, Lee AM, McKee SA, Picciotto MR. Maternal smoking and autism spectrum disorder: meta-analysis with population smoking metrics as moderators. *Sci Rep*. 2017 Jun 28; 7(1):4315.

23. Li YM, Ou JJ, Liu L, Zhang D, Zhao JP, Tang SY. Association Between Maternal Obesity and Autism Spectrum Disorder in Offspring: A Meta-analysis. *J Autism Dev Disord*. 2016 Jan;46(1):95-102.
24. Tang S, Wang Y, Gong X, Wang G. A Meta-Analysis of Maternal Smoking during Pregnancy and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. *Int J Environ Res Public Health*. 2015 Aug 26;12(9):10418-31.
25. Maeyama K, Tomioka K, Nagase H, Yoshioka M, Takagi Y, Kato T, Mizobuchi M, Kitayama S, Takada S, Nagai M, Sakakibara N, Nishiyama M, Taniguchi-Ikeda M, Morioka I, Iijima K, Nishimura N. Congenital Cytomegalovirus Infection in Children with Autism Spectrum Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Autism Dev Disord*. 2018 May;48(5):1483-1491.