



UNIVERSIDADE DE BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Prevalência e Etiologia de Transtornos do Espectro do Autismo: O que mudou nos últimos cinco anos?

Jorge Miguel dos Reis Isaías

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Prof^a Doutora Maria da Assunção Vaz Patto

Covilhã, maio de 2019

Dedicatória

Para o Miguel. O teu sorriso é a minha inspiração.
Nunca te tentes encaixar, nasceste para te destacar.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à professora Doutora M^a Assunção Vaz Patto, pela disponibilidade, pela sua excelente orientação e acima de tudo pela amizade e por puxar sempre pelo melhor de mim.

Aos meus pais Ana e Emídio, pelo amor, por serem a minha pedra basilar e me ensinarem a ser sempre melhor pessoa. Não existe maior fonte de inspiração.

À minha irmã Ana, que todos os dias me enche de orgulho, e ao meu irmão Louis, o meu primeiro amigo, e o maior deles todos.

À minha família, ao Zeca e à Fafá, à Nádia, à Leonor e ao Miguel, aos meus tios e tias e aos meus primos e primas.

À Lena, ao Né, ao Nuno e ao Tomás. Por estarem presentes desde que me lembro, por toda a amizade.

Aos meninos do 1^o Direito, Rui e Diogo, os meus companheiros de casa, mas acima de tudo companheiros para a vida.

Aos restantes amigos da Covilhã, Gonçalo Calvário, Adriana Caetano, José Ferreira, Luis Cardoso, Pedro Seixas, Raquel Borrego, José Oliveira, Ana Teixeira, Nuno Gião, e todos os outros que tornaram este percurso tão memorável e enriquecedor.

À Tuna-MUs, e a todos que comigo partilharam o amor pela música, pela boémia e que juntos tornámos inesquecíveis todos os momentos banais que vivemos.

Ao Renato, um verdadeiro amigo, sempre presente nos melhores e piores momentos.

Ao Luis Gama, meu brother-in-law, e a Ilda Soares e Artur Gama, que desde o início me acolheram como sua família e por quem nutro um grande carinho.

Gostaria de agradecer especialmente à Leonor, pelo seu sorriso, amor, carinho, preocupação, por todas as aventuras e momentos felizes. És a verdadeira estrela desta Serra.

Resumo

Introdução: O Transtorno do Espectro do Autismo corresponde a uma síndrome que contempla um déficit de comunicação e interação social, que cursa com padrões de comportamento repetitivos e restritivos característicos. Pode haver atrasos/anormalidades no desenvolvimento, estando afetada/comprometida a linguagem. Considera-se que a prevalência mundial tenha vindo a aumentar, com os estudos mais recentes a relatarem uma prevalência de 1-3%. Embora esteja bem estabelecido que existe uma forte componente genética associada a esta doença, a sua fisiopatologia ainda não é conhecida. Desta forma, o seu diagnóstico é clínico e o tratamento multidisciplinar, tendo como principal objetivo a melhoria da comunicação e interação social e das capacidades cognitivas.

Objetivo: Efetuar um levantamento dos estudos mais recentes e principais resultados relativamente à investigação sobre a prevalência e etiologia dos Transtornos do Espectro do Autismo nos últimos 5 anos.

Métodos: Nesta revisão de literatura foram utilizados como motores de busca a PubMed/MEDLINE, NCBI, Scielo, DARE e Elsevier para encontrar estudos publicados entre 2013 e Dezembro de 2018 relativos à prevalência e etiologia dos Transtornos do Espectro do Autismo (TEA). Foram também consultadas publicações com data de publicação prévia à janela estabelecida no âmbito dos TEA, a sua etiologia, prevalência, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento quando considerado necessário. No final da análise dos estudos, procedeu-se à síntese narrativa e discussão dos resultados encontrados.

Discussão: Foi denotado no decorrer deste estudo uma tendência de aumento global da prevalência dos TEA, com valores estimados de prevalência nos EUA de 2.5%, na Europa entre 2-3%, com restantes estudos a nível mundial com valores bastante variáveis. O rácio de TEA entre rapazes e raparigas é de aproximadamente 4:1. É de realçar a forte componente familiar na etiologia deste transtorno, com valores de recorrência entre irmãos de 20-50%. Alguns síndromes genéticos têm sido associados aos TEA, com destaque para síndrome de Rett (61%), síndrome de Cohen (54%) e o síndrome de Cornelia de Lange (43%).

Vários estudos relatam um importante papel dos neurotransmissores na etiologia dos TEA, evidenciando que desequilíbrios na sua função possam acometer processos celulares importantes, como a transmissão e plasticidade sináptica. Estudos evidenciam que várias alterações genéticas estão associadas a genes que codificam proteínas essenciais à normal função sináptica, como moléculas de adesão celular ou proteínas de *scaffolding*. Apesar desta forte componente genética, estudos indicam como importante agente etiológico dos TEA a interação com fatores maternos como a idade, doenças ou estado nutricional, e fatores de exposição ambiental, com períodos distintos de exposição implicados (periconcepcional, pré-natal, pós-natal).

Conclusões: A prevalência dos TEA apresenta uma tendência de subida a nível mundial. Contudo, existe grande variabilidade de estimativas obtidas em várias partes do mundo, possivelmente consequência de diferentes métodos de estudo, meios de diagnóstico ou consciencialização.

Está bem estabelecida a forte componente genética dos Transtornos do Espectro do Autismo, contudo crê-se que o processo etiológico da doença esteja também sujeito à influência de fatores ambientais e maternos. Considerando a provável etiologia multifatorial dos TEA, os estudos dos fatores de risco devem dar prioridade a fatores de risco modificáveis.

Devido à elevada heterogeneidade de métodos utilizados na investigação dos TEA, deve-se procurar uniformizar os mesmos de modo a serem obtidos resultados reprodutíveis e mais coerentes.

Palavras-Chave: Autismo, Autista, Transtornos do Espectro do Autismo, Prevalência, Etiologia

Abstract

Introduction: Autism Spectrum Disorder corresponds to a syndrome that includes a deficit in communication and social interaction, which is characterized by repetitive and restrictive patterns of behavior. There may be developmental delays or abnormalities, with a compromise to language. World prevalence is estimated to be increasing, with the most recent studies reporting a prevalence of 1-3%. Although it is well established that there is a strong genetic component associated with this disease, its pathophysiology is not yet known. Due to this, diagnosis is clinical and the treatment multidisciplinary, with the improvement of communication and social interaction and cognitive abilities as main therapeutic goal.

Objective: To carry out a survey of the most recent studies and main results regarding research on the prevalence and etiology of Autism Spectrum Disorders in the last 5 years.

Methods: In this literature review, PubMed / MEDLINE, NCBI, Scielo, DARE and Elsevier were used as search engines to find studies published between 2013 and December 2018 regarding the prevalence and etiology of Autism Spectrum Disorders (ASD). Publications with a date of publication prior to the window established in the scope of ASD, its etiology, prevalence, clinical manifestations, diagnosis and treatment were also consulted when considered necessary. At the end of the analysis of the studies, we proceeded to the narrative synthesis and discussion of the results found.

Discussion: In the course of this study, a trend of rising global prevalence of ASD was observed, with estimated prevalence in the USA of 2.5%, in Europe between 2-3%, with other studies worldwide reporting very variable values. The ASD ratio for boys and girls is approximately 4:1. It is important to highlight the strong familial component in the etiology of this disorder, with recurrence values between siblings of 20-50%. Some genetic syndromes have been associated with ASD, with emphasis on Rett syndrome (61%), Cohen syndrome (54%) and Cornelia de Lange syndrome (43%). Several studies report an important role of neurotransmitters in the etiology of ASD, showing that imbalances in their function can affect important cellular processes such as synaptic plasticity and transmission. Studies show that several genetic alterations are associated with genes encoding proteins essential for normal synaptic function, such as cell adhesion molecules or scaffolding proteins. Despite the strong genetic component, studies indicate that the interaction with maternal factors and environmental exposure, with distinct periods of exposure (periconceptual, prenatal, and postnatal), may be implicated in ASD.

Conclusions: The prevalence of ASD is rising worldwide. However, there is great variability of estimates obtained in various parts of the world, possibly due to different methods of study, diagnosis or awareness to the disease. The strong genetic component of Autism Spectrum Disorders is well established, but it is believed that the etiological process of the disease is also influenced by environmental and maternal factors. Considering the probable multifactorial etiology of ASD, risk factors studies should give priority to modifiable risk factors. Due to the high heterogeneity of

methods used in the investigation of ASD, it should be sought to standardize them in order to obtain reproducible and more coherent results.

Keywords: Autism, Autist, Autism Spectrum Disorder, Prevalence, Etiology

Índice

Resumo	iv
Abstract	vi
Lista de Tabelas	ix
Lista de Figuras	x
Lista de Acrónimos	xi
Introdução e contextualização sumária	1
Evolução histórica	1
Impacto económico/produktividade	2
Epidemiologia	2
Fisiopatologia	3
Manifestações clínicas.....	3
Diagnóstico.....	4
Tratamento	5
Metodologia	7
Desenvolvimento	8
Prevalência.....	8
Etiologia	15
Conclusões Finais	24
Bibliografia	25

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Ferramentas de rastreio e diagnóstico de TEA	5
Tabela 2 - Síndromes associados aos TEA, nº de estudos e pacientes considerados, prevalência de fenómenos de TEA	11
Tabela 3 - Fatores de risco, período de exposição e estudos consultados	23

Lista de Figuras

Figura 1 - Associações reportadas entre diferentes neurotransmissores e cérebros de indivíduos com TEA	15
Figura 2 - Modelo estimativo da probabilidade de TEA na descendência consoante a idade materna e idade paterna	18

Lista de Acrónimos

TEA - Transtorno do Espectro do Autismo

DSM-V - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V Edition

APA - American Psychiatric Association

DALY - Disability Adjusted Life Years

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

TEP - Tomografia por Emissão de Positrões

SCQ - Social and Communication Questionnaire

SCDC - Social and Communication Disorders Checklist

ADOS - Autism Diagnostic Observation Schedule

MCHAT - Modified Checklist for Autism in Toddlers

ADI-R - Autism Diagnostic Interview-Revised

PMA - Procriação Medicamente Assistida

ISRS - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

Introdução e contextualização sumária

Os Transtornos do Espectro do Autismo (TEA) fazem parte dos transtornos de desenvolvimento que se caracterizam como uma síndrome abrangente de incapacidades na comunicação e interação social, com uma prevalência estimada de 1,5% da população, nos países desenvolvidos (1).

Em 2013 foram estabelecidos pela American Psychiatric Association (APA) como critérios de diagnóstico de Transtorno do Espectro do Autismo no Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V): (A) Um déficit persistente na comunicação social e interação social em múltiplos contextos e (B) padrões restritivos e repetitivos de comportamento, interesse ou atividades. O diagnóstico de Transtorno do Espectro do Autismo implica também (C) a presença destes sintomas precocemente no período do desenvolvimento, bem como (D) o prejuízo clinicamente significativo do funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes na vida do indivíduo em questão, sendo que (E) estas perturbações não sejam mais bem explicadas por deficiência intelectual ou por atraso global do desenvolvimento (1,2).

Com estas mudanças, relativamente aos critérios anteriormente estabelecidos no DSM-IV, temos agora uma sobreposição relativamente ao transtorno autista, ao transtorno de Asperger e ao transtorno global do desenvolvimento, sendo atualmente todos considerados transtornos do espectro do autismo.

O aumento de casos diagnosticados de TEA é notório nos últimos anos, sendo o objetivo desta dissertação averiguar quais as novas descobertas relativamente aos padrões epidemiológicos e à etiologia destes transtornos. Ao longo desta introdução, serão abordados alguns tópicos que pretendem dar um contexto para o estudo da prevalência e etiologia dos TEA.

Evolução histórica

Considera-se que os primeiros casos descritos e documentados de autismo remontem a 1943, por Leo Kanner, que descreve 11 crianças de idades compreendidas entre os 2 e os 11 anos com padrões de incapacidade de se relacionar com pessoas e situações de uma maneira considerada normal (3). Kanner descreve uma “síndrome única”, portanto pouco documentado, mas provavelmente com uma incidência maior do que o relatado, a que chamou Perturbações Autísticas do Contacto Afetivo. Devido ao parco conhecimento desta síndrome e ao carácter subjetivo dos sintomas, muitos casos não eram diagnosticados, ou frequentemente confundidos com atraso mental ou outro déficit cognitivo. Na mesma altura, Hans Asperger descreve uma síndrome com muitas semelhanças ao descrito por Kanner, embora descrevesse sujeitos altamente funcionantes, com capacidades extraordinárias, dando ênfase à necessidade de descobrir as suas qualidades e de os

capacitar, contrariamente a Kanner, que considerava estes sujeitos como “doentes e um peso para os pais”. A visão de Asperger, dando um maior foco à hereditariedade e possível transmissão vertical desta síndrome, contrariava também a de Kanner, que descrevia o Autismo como possível consequência de pouco contacto emocional entre mãe e filho, numa fase inicial da vida da criança (4,5).

Com o aumento do interesse e dos estudos nesta área, ganhou mais força a perspectiva de Asperger, que também atribuía alguma causalidade a fatores ambientais em relação à síndrome. Contudo, ainda pouco se sabe relativamente à fisiopatologia desta doença e quais os fatores que apresentam maior relevância no aparecimento da mesma.

Impacto económico/produktividade

Devido à elevada necessidade de cuidados e especial dedicação parental, um estudo recente estimou que as crianças com um Transtorno do Espectro do Autismo impliquem um custo adicional de cerca de 17 000 dólares/ano (6), referentes a custos de saúde, educação, terapia associada aos TEA e outros como transporte e a diminuição da produtividade do cuidador, sendo o mais avultado destes custos a educação, com um custo associado de 8 600 dólares/ano (6). Um estudo de 2014 avalia o custo vitalício dos TEA em 1.4 milhões de dólares para os EUA e o Reino Unido para um indivíduo com TEA e sem incapacidade intelectual. O mesmo estudo avalia o custo vitalício associado aos TEA em 2.4 milhões de dólares e 2.2 milhões de dólares nos Estados Unidos da América e nos Reino Unido, respetivamente, para um doente com um TEA e incapacidade intelectual. (7)

Em 2010, os TEA representavam cerca de 7.7 milhões de DALY's (Disability Adjusted Life Years - a soma de anos de vida potencialmente perdidos devido a mortalidade prematura e anos de produtividade perdidos devido a incapacidade), o equivalente a 111 DALY's por 100 000 pessoas (8). Uma atualização mais recente, realizada em 2017, estimou que os TEA representassem mais de 9 milhões de DALY's globalmente, cerca de 121 DALY por 100 000 pessoas. (9)

Epidemiologia

Os estudos consultados para esta revisão consideram que atualmente a prevalência dos TEA se situe entre 1-3% (10-17). Estes valores representam uma escalada significativa da prevalência de TEA em relação aos valores estimados anteriormente de 0.67% em 2000 e 1.46% em 2012 (18-21). Esta subida na prevalência é considerada por alguns profissionais como consequência de uma maior abrangência da definição de TEA ao longo dos anos, bem como uma maior formação dos profissionais de saúde e um maior número de rastreios efetuados (22-24). Mais recentemente, a atenção dos investigadores está direcionada para a relação entre o aumento desta prevalência e a exposição a fatores de risco externos, como a poluição ambiental (25,26) ou défices nutricionais (24,25,27).

Fisiopatologia

O TEA é considerado uma perturbação do neurodesenvolvimento com carácter vitalício, afetando principalmente o desenvolvimento cerebral, estando associados a este transtorno um desenvolvimento deficitário e em alguns casos um atraso nas capacidades cognitivas em indivíduos afetados, bem como epilepsia (28) e macrocefalia (29,30). Apesar do conhecimento já estabelecido sobre a base genética da doença, ainda pouco se sabe sobre a etiologia e fisiopatologia dos TEA, não havendo um consenso quanto a um modelo etiológico, processo psicopatológico ou marcadores biológicos ou comportamentais apesar da elevada importância atribuída pela comunidade médica e científica a estes transtornos, e da realização de estudos em áreas variadas como a genética, neuroquímica, neurofarmacologia, neuroendocrinologia, neuroanatomia, neuroimunologia e neuroimagem. Deste modo, acredita-se que estes transtornos derivem de uma interação complexa entre fatores epigenéticos e ambientais. Os mais recentes estudos neuroimagingológicos com recurso a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Tomografia por Emissão de Positrões (TEP) têm procurado estabelecer associações entre a clínica nos indivíduos com um TEA e a sua estrutura e função cerebral, indicando a importância de padrões de circuitos cerebrais/conectividade cerebral alterados(a) neste transtorno (31,32).

Manifestações clínicas

Devido ao carácter complexo e multifatorial desta patologia, as manifestações clínicas nos indivíduos com TEA podem ter apresentações variadas, com o aparecimento de sintomas em grande parte a iniciar na infância e início da adolescência. Contudo, são também documentados casos em que estas manifestações apenas se iniciam em idade adulta. (33)

As principais manifestações (34) são:

- Atraso ou regressão linguística;
 - Durante o primeiro ano de idade os pais podem notar um atraso no desenvolvimento da linguagem, com a criança a demorar a adquirir as primeiras palavras ou mesmo havendo uma regressão nessas palavras, esquecendo-as (35).
- Défice na comunicação verbal e não verbal;
 - Manifestação necessária ao diagnóstico. Pode haver redução da interação em jogos sociais, redução das expressões faciais, redução nos gestos e no olhar.
- Compromisso da capacidade social;
- Padrões restritivos e repetitivos de comportamento, interesse ou atividades.

Outras manifestações menos comuns são:

- Irritabilidade exagerada enquanto bebê.
- Dificuldades na amamentação/alimentação.
- Posturas incomuns.
- Alterações na percepção sensorial visual, tátil, auditiva (36)
- Macrocefalia.
- Convulsões.
- Evidência de outras desordens do neurodesenvolvimento

Diagnóstico

O diagnóstico de Transtorno do Espectro do Autismo é estabelecido clinicamente, através de equipas multidisciplinares compostas por pediatras, pedopsiquiatras, psicólogos e outros profissionais, sendo indispensável formação adequada para o diagnóstico e gestão destes transtornos.

Cerca de 80% das crianças com um TEA apresentam manifestações comportamentais evidentes até aos 24 meses de idade(37), sendo importante estabelecer um diagnóstico atempadamente para um correto acompanhamento e aconselhamento genético dos pais.

Atualmente, estão disponíveis variados questionários de rastreio (ver Tabela 1) que, juntamente com uma história do neurodesenvolvimento da criança e parâmetros observados tanto em casa como na escola, devem ser aplicados por profissionais especializados e interpretados, se possível, por uma equipa multidisciplinar. Na Tabela 1 podemos ver um algumas das ferramentas de rastreio e diagnóstico mais utilizadas atualmente.

Pode também ser pertinente rastrear síndromes genéticas associados aos TEA, de forma a melhor esclarecer a etiologia destes. Síndromes como Síndrome de Rett, Síndrome de Cohen, Síndrome de Cornelia de Lange, Complexo Esclerose Tuberosa estão comumente associados a manifestações “autista-like”, com maior incidência relativamente à população comum (38).

Tabela 1. Ferramentas de rastreio e diagnóstico de TEA. Adaptada de SIGN 145

Teste	Descrição
Questionários de rastreio	
SCQ - Social Communication Questionaire SCDC - Social and Communication Disorders Checklist	Questionário padronizado para rastreio de TEA em crianças, a aplicar aos pais.
SRS - Social Responsiveness Scale ASQ - Autism Screening Questionaire	Questionários padronizados para rastreio de TEA em adultos.
M-CHAT - Modified Checklist for Autism in Toddlers	Questionário para rastreio de TEA em recém-nascidos. Composto por 23 itens a preencher pelos pais.
CARS - Childhood Autism Rating Scale	Questionário para rastreio de TEA em crianças, podendo ter utilidade diagnóstica. Composto por 15 itens no formato de escala de Likert.
CAST - Childhood Autism Screening Test	Questionário padronizado para rastreio de TEA em crianças dos 4 aos 11 anos com suspeita de TEA altamente funcionante.
Questionários de diagnóstico / Entrevistas	
ADI-R - Autism Diagnostic Interview-Revised 3di - Developmental, Dimensional and Diagnostic Interview DISCO - Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders	Entrevistas padronizada e semiestruturadas conduzidas por um especialista, que tem em conta aspetos sociais, comunicativos e padrões repetitivos do comportamento.
Avaliação	
ADOS - Autism Diagnostic Observation Schedule	Avaliação padronizada e semiestruturada conduzida por um especialista, permitindo-o observar comportamentos relevantes para o estabelecimento de um diagnóstico de TEA.

Tratamento

O principal foco no tratamento dos TEA é a melhoria da comunicação e interação social e a redução do impacto dos comportamentos repetitivos na aprendizagem. Devido aos TEA estarem presentes em várias fases da vida do doente, também o tratamento necessita de ser conjugado e adaptado às necessidades deste. Contudo, apesar do significativo impacto económico e social deste transtorno, as opções terapêuticas são ainda limitadas e os estudos quanto à eficácia pouco conclusivos (39).

As vertentes terapêuticas atualmente exploradas refletem o conhecimento sobre os sintomas associados aos TEA, tentando melhorar os sintomas comportamentais, comunicativos e de interação social. Apesar de alguns estudos promissores sobre tratamentos farmacológicos para os sintomas do TEA(40), existe ainda pouca evidência que defenda este tipo de intervenções. Apesar disso, terapêuticas com Risperidona e Aripiprazole têm demonstrado uma eficácia significativa com poucos efeitos colaterais e reações adversas (41).

Um estudo recente efetua uma revisão sistemática e meta-análise à bibliografia relativa à estimulação magnética transcraniana e a sua aplicação no tratamento dos TEA. Barahona-Corrêa *et al* (2018) constatou que existem evidências de um efeito benéfico da estimulação magnética transcraniana no tratamento dos TEA. Contudo, estes benefícios não se aplicavam a todas as variantes dos TEA, e grande parte dos estudos analisados não apresentaram grupos placebo, pelo que mais estudos são necessários para determinar o efeito terapêutico da estimulação magnética transcraniana e qual o adequado protocolo terapêutico. (42)

Desta forma, é dada maior atenção a terapias comportamentais, com base na interação social mediada pelos pais e no desenvolvimento cognitivo-comportamental (43).

Metodologia

Esta dissertação adotou a metodologia de revisão integrada de literatura, que consiste na análise da literatura/estudos realizados com distintas metodologias, permitindo elaborar uma síntese que possa gerar e validar conhecimentos para aplicação na prática.

Para tal, foi efetuada uma pesquisa nas bases de dados PubMed/MEDLINE, NCBI, Scielo, DARE e Elsevier para encontrar estudos publicados entre 2013 e Dezembro de 2018 relativos à prevalência e etiologia dos Transtornos do Espectro do Autismo (TEA), tendo sido utilizada uma combinação dos termos MeSH “Autism”, “Autist”, “Autistic”, “Autism Spectrum Disorder”, “Prevalence”, “Etiology”, tendo sido restringida a pesquisa a ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, artigos de jornais científicos e diretrizes clínicas.

Esta pesquisa foi complementada com a procura de referências bibliográficas que constavam nos artigos disponíveis e com consulta de documentos de outras entidades científicas nomeadamente American Psychiatric Association (APA), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), National Institute of Mental Health (NIMH), Simons Foundation Autism Research Initiative (SFARI). Foram também consultadas outras publicações no âmbito dos TEA, em relação às manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. No final da análise dos estudos e da discussão dos seus resultados, procedeu-se à síntese narrativa e discussão dos resultados encontrados.

Constituíram critérios de inclusão, neste âmbito, trabalhos que apresentavam investigações com: (i) Pacientes com Transtornos do Espectro do Autismo; (ii) prevalência de Transtornos do Espectro do Autismo; (iii) etiologia dos Transtornos do Espectro do Autismo. As publicações foram selecionadas de acordo com a relevância do seu conteúdo.

Nº de artigos utilizados: 115

A revisão foi efetuada entre outubro de 2018 e maio de 2019.

Desenvolvimento

Prevalência

Os Transtornos do Espectro do Autismo são, como já constatado anteriormente, uma importante causa de morbidade e implicam um grande custo e decréscimo de produtividade não só ao doente mas também aos cuidadores (6-8). Deste modo, os estudos da sua prevalência são múltiplos e extensos, avaliando vários aspetos como as diferentes prevalências entre sexos, faixas etárias, países ou regiões, comorbilidades e síndromes associados. Nesta revisão, pretende-se sintetizar as principais tendências e áreas de estudo relativamente à prevalência dos Transtornos do Espectro do Autismo.

Prevalência nos EUA e no Mundo.

Devido à dificuldade diagnóstica dos TEA, tanto pelas recentes alterações aos critérios de diagnóstico do DSM-V como do ICD11 como pela grande heterogeneidade dos sintomas associados aos TEA, os estudos da prevalência dos TEA apresentam grande variedade de resultados.

Um estudo publicado em 2018 por Kogan *et al* aponta que cerca de 1,5 milhões de crianças entre os 3 e 17 anos sofram de TEA nos EUA, estimando então uma prevalência de cerca de 2,5%. O mesmo estudo apontava para uma razão de 3.46:1 na prevalência de TEA entre o sexo masculino e o sexo feminino (11). Importa ainda ressaltar que este estudo foi conduzido através da interpretação de uma base de dados referente a uma aplicação estatal e nacional de questionários de saúde nos EUA (National Health Interview Survey), sendo, portanto, uma estimativa baseada num estudo assente em relatos dos pais.

Um estudo conduzido por Guifeng *et al* (2018) evidencia uma progressão nas taxas de prevalência de 2,24% em 2014, 2,41% em 2015 e 2,76% em 2016 em crianças dos 3 aos 17 anos nos EUA (44). Um outro estudo (17), também conduzido por Guifeng *et al* (2019), utilizou a mesma base de dados de Kogan *et al* e veio corroborar os valores de prevalência de 2,5%, obtidos por este.

Vários estudos realizados por toda a Europa relatam diferentes prevalências: países como a Itália, Espanha, França, Alemanha e Polónia apresentam prevalências de TEA estimadas entre 0,32% e 1,15% (12,16,45-47), assentando a maioria destes estudos em análise de registos de saúde e a aplicação de questionários tanto a pais e professores como a crianças afetadas. Todos estes estudos evidenciam um rácio aproximado de 4:1 na prevalência de TEA entre o sexo masculino e feminino. Schendel *et al* em 2018 procurou identificar a incidência cumulativa de TEA nas várias idades em crianças e adolescentes na Dinamarca e calcula um valor de incidência cumulativa máximo de 2.8%

aos 16 anos, tendo por base uma pesquisa de coorte de nascimentos entre 1980-2012 (48). Este valor, mais em linha com os valores estimados nos EUA, pode estar associados a fatores como a latitude e uma menor exposição solar (49), melhores métodos diagnósticos e melhores acessos a cuidados de saúde, bem como um registo de saúde sistemático e universal como ocorre na Dinamarca. Zhinjuan *et al* em Fevereiro de 2018 por estuda a prevalência de TEA segundo a DSM-5, relativamente a crianças com idades entre os 3-12 anos, que já frequentem algum tipo de entidade escolar em áreas metropolitanas e suburbanas de Shanghai (jardim escola, escolas primárias, escolas para alunos com necessidades educativas especiais), tendo obtido valores de prevalência estimados em 8.3 casos em 10.000 crianças, cerca de 0.001%. Este valor, inferior a valores obtidos em outros estudos, pode ser justificados pelas diferentes metodologias empregues, visto que este estudo foi realizado em três fases (sendo a 1ª a aplicação dos questionários SCQ [Social and Communication Questionnaire] aos pais de uma amostra de 84.934 crianças, a 2ª com a aplicação dos questionários SCQ aos professores das crianças que tivessem obtido um resultado positivo na 1ª fase, e finalmente com a observação pelo Departamento de Desenvolvimento e Comportamental do Shanghai Children's Medical Center das crianças que também tivessem um resultado positivo na 2ª fase). Esta aproximação difere das metodologias utilizadas em outros estudos a uma escala nacional, como por exemplo o estudo retrospectivo nos EUA de Kogan *et al* (11) já referido anteriormente. Podem também ser considerados como limitações do estudo os diferentes graus de escolaridade dos pais e a própria cultura. No entanto este estudo evidencia também uma razão de 3.6:1 entre o sexo masculino e o sexo feminino (15).

Na região do Sul da Ásia, nomeadamente na Índia e Bangladesh (2018), foram realizados estudos que evidenciam prevalências estimadas de TEA de 0,23% (14) e 0,075% (13), respetivamente, valores muito reduzidos quando comparados com outras regiões. Rudra *et al* (2017) tentou estimar a prevalência de TEA em Kolkata, na Índia, aplicando o SCDC (Social and Communication Disorders Checklist) a pais e educadores de uma amostra de 11849 crianças entre os 3 e os 8 anos. Aos que obtiveram um resultado positivo no SCDC, foi posteriormente realizado o SCQ, tendo sido aplicado o ADOS aos que passaram o cut-off de 15 e encontrada uma prevalência de 0,23%.(14) Akhter *et al* (2018) realizou um estudo transversal com 5286 crianças de idades compreendidas entre os 18 e os 36 meses de uma região rural do Bangladesh, utilizando inicialmente a ferramenta de rastreio MCHAT. As crianças com um rastreio inicial positivo eram depois examinadas por uma equipa multidisciplinar tendo por base o ADOS e os critérios de diagnóstico considerados na DSM-IV, obtendo uma prevalência de 0,075%.(13)

Esta divergência de valores pode também ser justificada não por uma menor prevalência efetiva, mas por dificuldades nos acessos a cuidados de saúde, dificuldades de implementação dos questionários de avaliação dos TEA e menor taxa de escolaridade. Na Índia, por exemplo, estima-se que 20% das crianças em idade escolar não façam parte do sistema escolar, sendo provável que a prevalência de TEA seja mais elevada neste grupo (14).

Prevalência familiar

Alguns estudos recentes demonstram uma correlação forte no desenvolvimento de TEA em crianças com familiares que sofram deste transtorno (50-54). Ozonoff et al estabelece inicialmente em 2011 uma taxa de recorrência de TEA em irmãos de crianças com autismo de cerca de 20%(50), superior aos valores antes estimados, o que suscitou curiosidade nos mecanismos etiológicos destes transtornos.

Um artigo realizado em 2015 por Wood et al, utilizando duas extensas bases de dados de famílias no Reino Unido com um TEA, evidenciou que 10% destas famílias tinham mais do que um filho com TEA. O risco geral de recorrência de TEA foi estimada em 24.7% e de 50% em famílias com 2 ou mais filhos com um TEA (51). Um estudo por S. Bhat et al (2014) indica que em gémeos idênticos o risco de uma criança ter um TEA caso a outra criança tenha um TEA é de cerca de 36-95%, enquanto que em gémeos não idênticos esse risco está entre 0-30% (52).

Sandim et al (2014) procurou estabelecer o risco relativo de recorrência de autismo num agregado familiar em que um irmão ou primo tenha sido diagnosticado com um TEA, comparando com o um individuo sem nenhum familiar com o diagnóstico de TEA. Utilizando uma coorte de crianças nascidas entre 1982-2007 na Suécia, este estudo determinou que para um indivíduo com um irmão diagnosticado com um TEA o risco de apresentar o mesmo diagnóstico aumentava dez vezes. No caso de o familiar afetado ser um primo, esse risco era duas vezes superior (54).

Apesar do grande interesse, sobretudo para estudos genéticos, e uma maior compreensão da etiologia dos TEA, ainda há grande disparidade de resultados e na grande maioria dos estudos publicados os valores estimados não são congruentes, evidenciando a dificuldade diagnóstica e a complexidade na avaliação destes transtornos.

Prevalência bebés pré-termo

Uma meta-análise realizada em 2018 por Agrawal et al, que considerou um total de 18 estudos, com uma amostra total de 3366 bebés pré-termo, revelou uma taxa de prevalência de cerca de 7%, um valor bastante elevado quando comparado com os valores de prevalência da população geral de 2,5%, como referido em cima. (11,55) Esta meta-análise considerou apenas estudos em que os investigadores relatavam taxas de TEA em bebés pré-termo, tendo o diagnóstico sido estabelecido por testes diagnósticos como o ADOS, ADI-R ou avaliação por uma equipa multidisciplinar e não ferramentas de rastreio (Ver tabela 1). Contudo, esta meta-análise apresenta algumas limitações, como a grande heterogeneidade clínica e estatística dos estudos analisados. Também a considerar é o facto dos estudos analisados serem todos provenientes de países de alto rendimento económico, não sendo, portanto, aconselhada a extrapolação destes dados para a generalidade dos países.

Síndromes associados

Muitos casos de TEA são associados a outras doenças do neurodesenvolvimento e síndromes genéticas, havendo um grande interesse na associação destes, na identificação de uma etiologia comum e na correta identificação e distinção entre estes. Deste modo, considerando que sintomas associados aos TEA são mais comuns em indivíduos portadores de um síndrome genético comparativamente com a população geral, Richards *et al* (2015) procurou estabelecer uma correspondência entre o que veio a chamar “fenômenos dos TEA” e síndromes genéticas e metabólicas. Através da realização de uma revisão sistemática e uma meta-análise, foi possível evidenciar algumas associações significativas, sendo mais prevalentes os fenômenos de TEA em indivíduos do sexo feminino com Síndrome de Rett (61%), indivíduos com síndrome de Cohen (54%), indivíduos com síndrome de Cornelia de Lange (43%), entre outros menos prevalentes. Na Tabela 2 é possível verificar o número de estudos avaliados, o número de pacientes envolvidos, e as taxas de prevalência entre os fenômenos de TEA e os síndromes considerados (38).

Tabela 2. Síndromes associados aos TEA, nº de estudos e pacientes considerados, prevalência de fenômenos de TEA (adaptada de Richards *et al*)

Síndrome	Nº estudos	Paciente	Prevalência fenômenos TEA	Prevalência fenômenos TEA ajustada *
Sínd. X Frágil	56	4089	26.0%	22.0%
Sínd. X Frágil (Apenas sexo masculino)	28	1370	28.0%	30.0%
Esclerose Tuberosa	25	1434	37.0%	36.0%
Sínd. Deleção 22q11.2	14	830	12.0%	11.0%
Sínd. Cornelia de Lange	12	598	43.0%	43.0%
Síndrome Down	10	1084	16.0%	16.0%
Sínd. Angelman	7	245	35.0%	34.0%
Neurofibromatose tipo 1	6	412	16.0%	18.0%
Sínd. Williams	5	119	14.0%	12.0%
Sínd. Rett (apenas sexo feminino)	5	194	61.0%	61.0%
Sínd. CHARGE	4	232	29.0%	30.0%
Sínd. Mobius	4	94	9.0%	7.0%
Sínd. Fenilcetonúria	3	267	10.0%	9.0%
Síndrome Cohen	2	96	54.0%	54.0%
Sínd. Noonan	2	86	16.0%	15.0%
Sínd. Joubert	2	54	9.0%	9.0%

* Ajuste realizado atribuindo maior ponderação a estudos que atinjam maior número de critérios de qualidade.

Contudo, este estudo apresentou algumas limitações, como a grande heterogeneidade na interpretação dos resultados, tanto pela diferente formação dos profissionais que fizeram a investigação como pelo uso de diferentes ferramentas de diagnóstico, os critérios de inclusão dos vários estudos analisados, e o facto de apenas ter sido distinguido o grau de imparidade intelectual nos estudos avaliados em cerca de 50% dos estudos, sendo também grande a variabilidade na maneira como esse grau foi apreciado. Apesar das variações nos valores de prevalência de fenómenos de TEA entre estes síndromes considerados, os fenómenos de TEA são consideravelmente mais prevalentes nestes síndromes que na população geral (38).

Aumento da prevalência vs sobrediagnóstico

O aumento da prevalência dos TEA está associado a alguma controvérsia, sendo esta subida atribuída maioritariamente às alterações na definição da síndrome e dos seus critérios de diagnóstico. (56) A atualização do *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) da 4ª para a 5ª edição induziu uma maior incerteza quanto à revisão dos dados epidemiológicos, tendo em conta que grande parte da bibliografia é referente a casos diagnosticados consoante a DSM-4 e que as comparações entre estudos baseados na DSM-4 e na DSM-5 podem induzir conclusões enviesadas. Por outro lado, com a atualização para a DSM-5, é estabelecida uma nova definição de autismo, sendo criada uma categoria de “Espectro de Autismo”, passando a englobar outros transtornos como transtorno de Asperger, transtorno pervasivo do desenvolvimento e transtorno desintegrativo da infância. Esta alteração veio também alargar os critérios, passando a considerar sintomas que normalmente aparecem antes dos 3 anos, o que veio a expandir o leque de crianças abrangidas por este transtorno, sendo que anteriormente com a DSM-IV não seriam diagnosticadas. (57)

Um estudo conduzido por Hansen *et al* (2015) procurou quantificar o efeito das mudanças dos critérios de diagnóstico no aumento da prevalência de casos de autismo na Dinamarca, chegando à conclusão de que 60% da aparente subida na prevalência reportada de TEA pode ser atribuída às mudanças nos critérios de diagnóstico. (58) Zablotsky *et al* (2015) evidenciou que alterações aplicadas no questionário NHIS (*National Health Interview Survey*) resultaram numa subida da taxa estimada de prevalência de TEA de 1.25% em 2011 para uma taxa de prevalência de TEA de 2.24% em 2014. (59)

Parte da controvérsia prende-se também no facto de este aumento de prevalência ser atribuível a uma maior consciencialização para os TEA, tanto por uma maior formação dos médicos e outros agentes de saúde como pela criação de redes de monitorização como a ADDM (*Autism and Developmental Disabilities Monitoring*) ou organizações globais como a ASDEU (*Autism Spectrum Disorders in the European Union*), Autism Speaks e outras sociedades científicas destinadas a investigar os TEA, as suas causas e possíveis intervenções terapêuticas. (56)

Apesar deste aumento da prevalência poder ser associado aos fatores já enumerados, alguns estudos da incidência dos TEA evidenciam um aumento estável nos últimos anos em países desenvolvidos, onde as técnicas de diagnóstico, tratamentos disponíveis, acesso aos cuidados médicos, a formação médica e a consciencialização da população não sofreram melhorias significativas, levantando a hipótese de este aumento ser de facto um aumento real da prevalência dos TEA. Considerando esta hipótese, podemos assumir que este aumento se deve a causas ambientais e à exposição a estas no período pré-natal, tendo em conta que fatores socioeconómicos e genéticos não foram sujeitos a alterações. Nos EUA, a rede ADDM estimou uma subida da prevalência de TEA de 1/88 em crianças de 8 anos em 2008 para 1/68 em 2010. (21) No Reino Unido a incidência (novos casos diagnosticados) era cerca de 0.40/10 000 pessoas/ano no intervalo compreendido entre 1988-1992, tendo aumentado para 2.98/10 000 pessoas/ano em 2000-2001. (60)

Validez dos Transtornos do Espectro do Autismo enquanto síndrome

Desde a atualização da definição de TEA e dos critérios de diagnóstico destes na DSM-5 em 2013, alguns autores questionam a coerência dos TEA enquanto síndrome global. Devido ao carácter heterogéneo desta síndrome, da sua apresentação clínica variável e da sua etiologia multifatorial, é criada a hipótese de que os défices na interação social, na comunicação e défices comportamentais possam ser analisados como características separáveis, com mecanismos fisiológicos, neurobiológicos e genéticos independentes. Desta forma, estes défices poderiam estar presentes isoladamente, sendo apenas considerado como Transtorno do Espectro do Autismo quando todos estes se manifestassem, contrariamente ao postulado na DSM-5, que define a síndrome considerando uma díade de défices comportamentais e défices socio-comunicativos. (61)

Num estudo recente, Waterhouse et al (2016) levanta várias limitações da síndrome de TEA, evidenciando a incapacidade em determinar uma característica neurobiológica única que distinga uma criança com TEA de uma criança com desenvolvimento normal, e desse modo, a inexistência de validade neurobiológica para o síndrome de TEA. (62) Esta incapacidade está também associada à variedade de resultados obtidos nos estudos imagiológicos relacionados com os TEA, sendo notória a dificuldade de replicação de resultados e, com isto, mais acentuada a incoerência na definição de características neurobiológicas únicas associadas aos TEA. (63) Waterhouse et al (2016) prossegue a afirmar que as características comportamentais dos TEA dependentes de observação clínica nem sempre estão associadas a alterações neurobiológicas, e quando estão, essas alterações são variadas e raramente coerentes com outros casos de TEA. (62) Estas alterações neurobiológicas normalmente presentes, como por exemplo o perímetro cefálico ou volume cerebral aumentados, não devem ser consideradas como patológicas, apenas quando associadas a sintomas comportamentais, pois estas mesmas alterações podem ter implicações funcionais tanto negativas como positivas.(63) No seu estudo, Waterhouse et al (2016) refere que a complexa etiologia dos TEA, associada a vários tipos de défices, tanto cognitivos, como sociais como comportamentais, não permite estabelecer uma única causa invariável para estes, contribuindo assim para uma falta de validade da síndrome. Concluindo,

o autor indica que o uso da definição de TEA deve ser abandonado na investigação, referindo a ausência de preditores comportamentais ou cerebrais precoces, a inexistência de uma evolução da síndrome característica e a associação ainda incerta do fenótipo cerebral e comportamental dos TEA e outras doenças do neurodesenvolvimento, bem como a necessidade de um maior estudo e compreensão da complexa influência dos fatores de risco associados. (62)

Etiologia

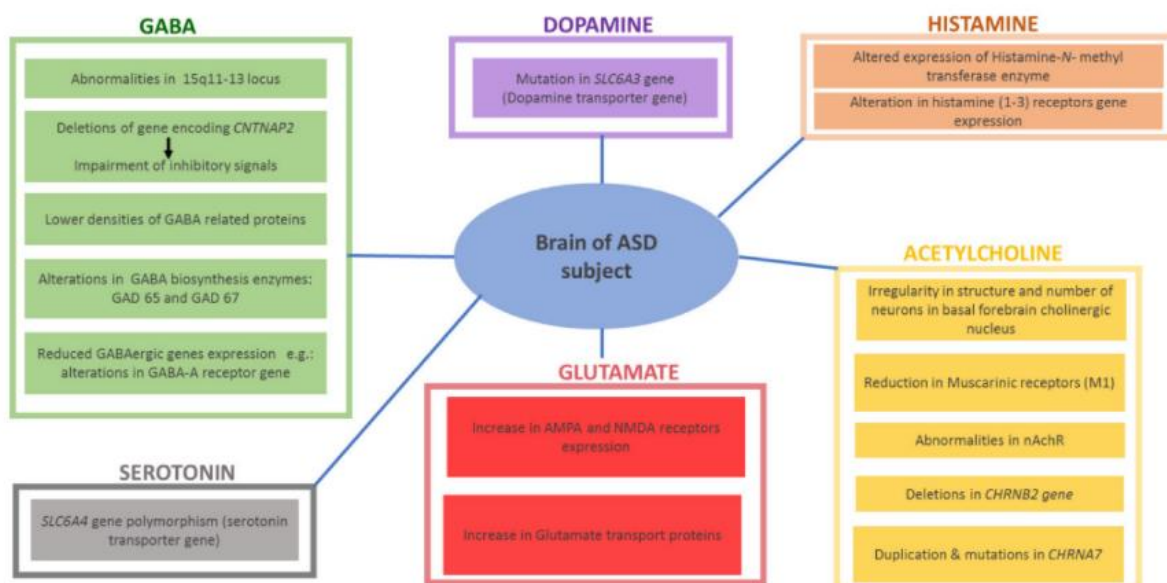
Os Transtornos do Espectro do Autismo são atualmente considerados como uma doença multifatorial, estando associados a causas genéticas e não genéticas. Existe grande evidência da importância da componente genética nos TEA, considerando-se que o maior risco associado a desenvolver um TEA em crianças é a existência de familiares que sofram deste transtorno. (50-54)

Vários estudos genéticos da etiologia dos TEA salientam a importância das mutações genéticas que influenciam o neurodesenvolvimento, nomeadamente na criação de vias neuronais e estruturas axonais. (32,64) Chang et al (2014) apontam para alterações importantes nos neurónios corticais, piramidais e do corpo estriado, tendo implicações no funcionamento dos circuitos corticais e córtico-estriados. (65) Tem também surgido evidência do papel determinante de alguns neurotransmissores no surgimento e evolução dos TEA. (66)

Papel dos neurotransmissores

A comunidade científica dedicada a estudar a patogénese dos TEA tem dado ênfase ao papel dos neurotransmissores no neurodesenvolvimento, e à importância da disfunção destes num estado precoce do desenvolvimento. De entre os neurotransmissores estudados, o foco recai sobre a Serotonina, a Dopamina, o GABA, o Glutamato, a Acetilcolina e a Histamina. (Figura 1)

Figura 1. Associações reportadas entre diferentes neurotransmissores e cérebros de indivíduos com TEA. Adaptado de Eissa et al (2018)



A serotonina é um importante neurotransmissor, associado a processos neuronais determinantes como a neurogênese, migração celular, sinaptogênese e neuroplasticidade. Uma

revisão conduzida por Eissa *et al* (2018) relata estudos (67) onde apontam níveis séricos elevados de 5-HT em cerca de 45% dos doentes com TEA. Estudos realizados com modelos animais “TEA-like” evidenciaram que a hiperserotonemia estava associada a uma redução do interesse social, podendo desta forma justificar parte do déficit social presente na síndrome de TEA. (68,69) Eissa *et al* (2018) referem ainda a associação de características fenotípicas dos TEA a um polimorfismo na região 17q11.2, que contém o gene SLC6A4, codificante de um transportador específico de 5-HT. (66)

Fundamental para o correto funcionamento cerebral, a dopamina surge também como um importante neurotransmissor associado à etiologia dos TEA. O sistema dopaminérgico está amplamente relacionado com o comportamento social, atenção e percepção e atividade motora, sendo característico dos TEA défices nestas mesmas áreas. Um estudo realizado por Pavai *et al* (2017) teoriza a importância da dopamina na etiologia desta síndrome, tendo estabelecido uma forte associação entre TEA e uma mutação no gene SLC6A3, codificante de uma proteína que contribui para a regularização dos níveis de dopamina no cérebro. (70)

São várias as alterações relativas ao sistema gabaminérgico que estão associadas aos TEA, pela sua implicação no equilíbrio excitatório-inibitório nas sinapses cerebrais. Anormalidades na expressão de várias proteínas codificadas por genes presentes no locus 15q11-13 estão comumente presentes em indivíduos afetados por um TEA, originando alterações em várias subunidades de receptores GABA, como GABRB3, GABRA5 e GABRG3. (66) Deleções do gene CNTNAP2 também estão associadas aos TEA, sendo que estas alterações resultam numa sinalização inibitória deficitária. Mais ainda, foi observado no cérebro de indivíduos com TEA uma redução da expressão de genes GABAérgicos e baixa densidade de proteínas associadas ao GABA, resultando em alterações dos recetores de GABA-A e modificações nas enzimas GAD 65 e GAD 67, envolvidas na biossíntese de GABA. (66)

O aumento da expressão dos recetores AMPA e NMDA de glutamato surge, juntamente com um aumento das proteínas transportadoras de glutamato (com maior expressão no cerebelo), associado a indivíduos diagnosticados com um TEA. As alterações GABAérgicas e glutamatérgicas parecem estar ligadas às características fenotípicas mais severas dos TEA, como défices cognitivos ou hiperatividade. (71) Alterações nestas vias estão também associadas a episódios de crises epiléticas, uma manifestação clínica observada frequentemente nos TEA. (72)

O sistema colinérgico, através da acetilcolina, desempenha um papel essencial na regulação da atenção, interação social, flexibilidade cognitiva e comportamentos estereotipados, sintomas normalmente associados aos TEA. (73) A disfunção deste sistema está envolvida na apresentação clínica de algumas manifestações comportamentais associadas aos TEA, como evidenciado num estudo com modelos animais realizado por Karvat *et al* (2014). (74) Eissa *et al* (2018) na revisão já referida descreve várias alterações patentes em indivíduos dignosticados com TEA, destacando irregularidades na estrutura no número de neurónios colinérgicos, a redução nos recetores

muscarínicos M1 e receptores nicotínicos da acetilcolina (nAChR). Estudos genéticos identificaram em indivíduos diagnosticados com um TEA deleções no gene *CHRNA7* e duplicações e mutações no gene *CHRNA7*, ambos codificantes para subunidades do receptor nAChR, o que pode estar associado aos défices sociais e comportamentos repetitivos dos TEA. (66)

A histamina está implicada em vários processos como cognição ou sono e algumas doenças neuropsiquiátricas como a esquizofrenia e síndrome de Tourette, doenças com manifestações semelhantes às existentes nos TEA. (75) Na sua revisão da literatura, Eissa *et al* (2018) identificou também alterações significativas na expressão genética de HNMT (Histamina N-Metiltransferase), uma enzima responsável pelo metabolismo da histamina, e na expressão genética dos receptores H1, H2 e H3R. (66,75)

Genes associados e tipos de mutações/alterações

Como discutido anteriormente, a contribuição genética para a etiologia dos TEA está bem fundamentada, com múltiplos estudos de risco de recorrência de TEA em gémeos e familiares de indivíduos com um TEA a evidenciar estimativas de recorrência em irmãos de uma criança com TEA entre os 3% e os 20%. (50-52) Contudo, o mapa genético deste transtorno é altamente variável, estando envolvidos múltiplos alelos, padrões de herança (dominante, recessiva, ligada ao cromossoma X, de novo) e CNV's (copy number variations). Os primeiros estudos genéticos que tentaram associar variantes genéticas a autismo realizar estudos citogenéticos, contudo devido à baixa resolução dos cariótipos esta abordagem mostrou-se bastante ineficaz na identificação de genes específicos associados. Graças aos progressos na tecnologia molecular, a especificidade na deteção de alterações genómicas aumentou dramaticamente. Vários genes já foram identificados como fortemente associados aos TEA. (25,76) Mutações em genes como *NRXN*, *NLGN*, *SHANK*, *TSC1/2*, *FMR1* e *MECP2*, que codificam moléculas de adesão celular, proteínas de "scaffolding" e proteínas envolvidas na transcrição sináptica, vão afetar vários aspetos das sinapses, como a transmissão sináptica e a plasticidade neuronal. (25,77)

Interações entre múltiplos genes e a influência de fatores epigenéticos e a exposição a fatores ambientais são também um grande foco de investigação. Fatores de risco como complicações pré e perinatais, intercorrências no parto e no período neonatal, idade parental, infeções, doenças autoimunes, défices nutricionais e exposição a substâncias teratogénicas são considerados como possíveis contribuintes para a etiologia dos TEA. Não só é relevante a exposição a estes fatores de risco, como também os períodos do desenvolvimento do sistema nervoso central nos quais ocorre esta exposição, sendo atualmente consideradas três importantes janelas de influência: o período periconcepcional, o período pré-natal e o período pós-natal. (60,78-81)

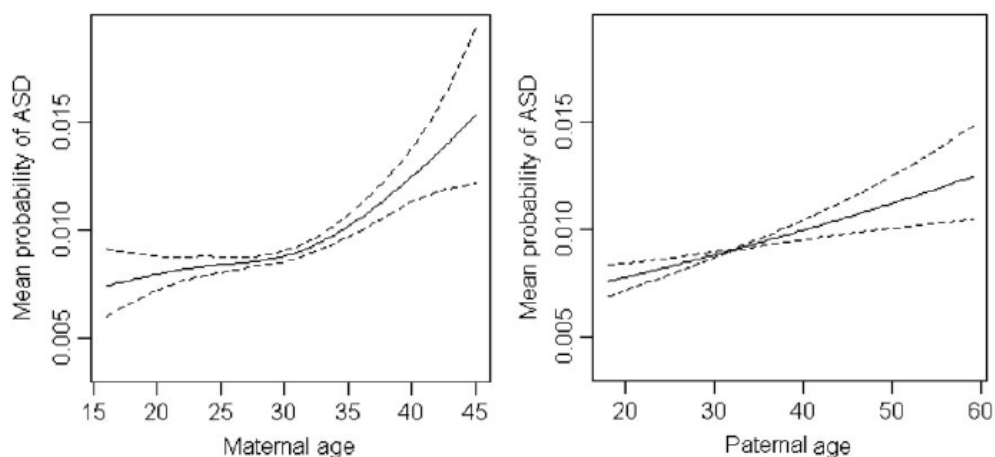
Fatores de risco associados aos TEA

Como constatado anteriormente, os Transtornos do Espectro do Autismo são uma doença que parece ser o resultado de uma longa cascata de eventos, genéticos e epigenéticos, nos quais se acumula também a evidência de uma importante influência da exposição a fatores de risco ambientais. De modo a sistematizar os dados revistos neste trabalho, fazemos uma análise a estes fatores de risco considerando também a janela temporal na qual estes exercem a sua influência, sendo estas o período periconcepcional, o período pré-natal e o período perinatal e pós-natal.

Período periconcepcional

Já está bem estabelecida a associação entre a idade avançada dos progenitores e o surgimento de doenças neuropsiquiátricas na descendência (82-85). No caso dos TEA, vários estudos comprovam uma associação entre a idade parental avançada na altura do parto e um maior risco de TEA. (86-89) Idring *et al* (2013) avaliou a relação da idade avançada materna e paterna com o risco de TEA na descendência, através de análise de uma coorte de 417303 crianças suecas nascidas entre 1984-2003. Nesse estudo, pôde constatar que o risco de um filho ser afetado por um TEA se mantinha idêntico para mulheres com idades até aos 29 anos, havendo uma subida não linear desse risco a partir dos 30 anos. No caso dos homens, constatou uma relação linear entre a idade paterna e o risco de um TEA na descendência, verificando-se que pais mais novos teriam um menor risco e pais mais velhos um risco progressivamente maior. (Figura 2) Constatou também que a idade parental avançada, tanto materna como paterna, está associada a um maior risco de desenvolvimento de um TEA com défice intelectual pela descendência do que um TEA sem défice intelectual. Verificou ainda que o risco absoluto da descendência desenvolver um TEA era maior nas mulheres comparado com os homens da mesma idade. Esta discrepância é mais acentuada quanto maior for a idade parental, tendo os autores estimado que para mulheres com idades compreendidas entre os 40-45 anos ocorram 18.63 casos de TEA por cada 1000 nascimentos, um valor superior ao obtido para homens com idades compreendidas entre os 55-59 anos, de 16.35 casos de TEA por cada 1000 nascimentos.

Figura 2. Modelo estimativo da probabilidade de TEA na descendência consoante a idade materna e idade paterna. Adaptado de Idring *et al*(2014).



Um estudo semelhante, realizado por Lampi *et al* (2013), avalia a associação da idade parental e o risco de TEA na descendência, tendo por base o FIPS-A (90), um estudo pré-natal finlandês sobre o autismo e os TEA com uma amostra de 4713 crianças com autismo, síndrome de Asperger ou outro transtorno global do desenvolvimento. Neste estudo, destacou a associação exclusiva da idade paterna avançada com um maior risco de desenvolvimento de TEA na descendência, enquanto que a idade avançada materna estaria associada a um maior risco de desenvolvimento de síndrome de Asperger ou outro transtorno global do desenvolvimento. (88)

Lee *et al* (2015) procurou estabelecer quais os possíveis mecanismos que justificam este aumento de risco de TEA associado à idade parental avançada, tendo considerado vários fatores dependentes da idade como uma maior exposição a fatores ambientais ao longo da vida, condições socioeconómicas desfavoráveis, maior risco de anormalidades na gametogénese, maior risco de mutações *de novo* ou maior risco de complicações obstétricas.(86) Em 2016, Sandin et al realiza um estudo com base no ICARE (International Collaboration for Autism Registry Epidemiology), uma base de dados resultante da colaboração entre Austrália, Dinamarca, Finlândia, Israel, Noruega, Suécia e EUA. Nesse estudo procurou determinar se a idade avançada materna e paterna estão associadas a um maior risco de desenvolvimento de TEA na descendência, tendo constatado que tanto a idade avançada materna como paterna estariam independentemente associadas a um maior risco de TEA. Comparando o risco entre pais e mães, Sandin et al verifica que em ambos este é semelhante, sugerindo então que os homens apresentam um maior potencial de risco que as mulheres devido a terem idades reprodutivas mais longas. (87)

A procriação medicamente assistida (PMA) surge como um método de reprodução cada vez mais utilizado, tendo surgido uma associação deste com um maior risco de TEA. São vários os procedimentos da PMA que podem surgir como explicação para este risco acrescido, como a estimulação hormonal, a manipulação de gametas, a própria fertilização in-vitro, a microinjeção intracitoplasmática de espermatozoides. Uma possível explicação é o facto de estes procedimentos submeterem os gametas e embriões a um stress que por outra via não estariam sujeitos, havendo assim um maior risco de defeitos congénitos e baixo peso à nascença. (91) Um estudo de coorte realizado por Fountain et al (2015) determinou uma incidência de TEA cerca de 2x superior em nascimentos derivados de PMA quando comparados com nascimentos sem a utilização destas técnicas. (92) Liu et al (2017) procurou, através de uma meta-análise, estabelecer uma associação entre o recurso a estas técnicas de PMA e o risco de TEA na descendência. Nesse estudo, averiguou então que a PMA pode estar individualmente associada a um maior risco de TEA, sendo, contudo, mais significativa essa associação quando presentes outros fatores etiológicos, como parto pré-termo, idade avançada dos progenitores ou partos múltiplos. (91)

Tem surgido uma crescente preocupação quanto à exposição a tóxicos ambientais e o risco associado da descendência desenvolver um TEA. É possível que esta exposição a tóxicos ambientais numa etapa precoce do desenvolvimento possa afetar o neurodesenvolvimento (26,27,79). Uma

revisão sistemática realizada por Rossignol et al (2014) identifica os pesticidas e poluição aérea automóvel como os poluentes com maior evidência de associação ao desenvolvimento de TEA (93), dados confirmados no mesmo ano por Kalkbrenner et al (2014) que também põe em evidência uma ligeira associação à exposição a ftalatos, PCB's (bifenilpoliclorados), solventes e metais pesados. (94)

Outros investigadores sugerem também que o estado nutricional e índice de massa corporal maternos podem ser fatores contribuintes para alterações no normal neurodesenvolvimento, tanto em casos de obesidade como baixo peso maternos. (78,95,96) Um estudo realizado por Li *et al* (2016) procurou estabelecer uma associação entre obesidade materna e TEA, tendo verificado que mães obesas tinham um risco de TEA na descendência de cerca de duas vezes superior quando comparadas com mães sem excesso de peso. Este risco pode estar associado a um estado pró-inflamatório e a uma ativação do sistema imune materno relacionado com a obesidade materna, havendo uma maior inflamação do ambiente intrauterino, o que pode potenciar erros no desenvolvimento e maturação do feto. (95) Windham *et al* (2019) realizou um estudo em escala nacional nos EUA, tendo averiguado que o risco de TEA na descendência estava associado a fatores como o aumento de peso materno durante a gravidez ou a obesidade da mãe.(96)

Défices nutricionais como deficiência de ácido fólico, ferro ou vitamina D também parecem estar implicados nos mecanismos etiológicos dos TEA. (56,57,60) Um estudo “case-control” realizado por Schmidt *et al* (2014), baseado numa população da Califórnia procurou avaliar a relação entre a suplementação materna de ferro e o risco de TEA na descendência, tendo concluído que mães de filhos com um TEA tinham uma maior probabilidade de não ter realizado suplementação com ferro, havendo ainda uma forte associação caso a mãe também relatasse uma idade materna avançada na altura do parto ou doenças metabólicas. (97) Neggers *et al* (2014) e Lyall *et al* (2014) efetuam um levantamento de fatores de risco até à data associados a uma incidência de TEA, tendo verificado que não só o défice de ácido fólico e de vitamina D estariam associados a um maior risco de TEA na descendência, como a sua suplementação pré-natal reduzia a incidência de defeitos do tubo neural e outras doenças do neurodesenvolvimento. (24,27) Um estudo realizado por Castro *et al* (2016) efetua uma revisão de bibliografia relativamente à influência do ácido fólico nos TEA, tendo verificado que apesar de haver alguma associação epidemiológica, esta associação não era facilmente reproduzível noutros tipos de estudos. (98)

Um estudo baseado em dados recolhidos pelo SEED (*Study to Explore Early Development*), um dos mais significativos estudos nos EUA para identificar fatores de risco associados aos TEA, identificou a prescrição e a toma de opióides antes da gravidez e no início da gravidez como um fator significativo, relatando um risco cerca de 2,5 vezes maior para o desenvolvimento de um TEA na descendência nestes casos quando comparados com mães que não realizaram esta terapêutica. (99) A utilização de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) durante a gravidez tem sido também alvo de investigação, devido à grande utilização deste tipo de fármacos no tratamento da depressão, especialmente durante a gravidez. Contudo, os resultados obtidos são pouco conclusivos.

Uma meta-análise realizada por Mezzacappa et al (2017) identifica uma associação significativa entre o uso de antidepressivos durante a gravidez e o desenvolvimento de um TEA na descendência. (100) Brown et al (2017), por sua vez, refere apenas uma ligeira associação entre a exposição a ISRS no 1º trimestre da gravidez e um TEA na descendência, não encontrando associações significativas para a exposição a ISRS nos restantes trimestres. (101) Em ambas as revisões consultadas, os autores destacam a provável influência da depressão materna e não apenas da exposição a ISRS no processo etiológico dos TEA. (78,81)

Período pré-natal

São vários os fatores de exposição pré-natal possivelmente implicados na etiologia dos TEA. De entre os analisados, destacamos: a exposição a tóxicos e fatores ambientais, como pesticidas, metais pesados ou poluição ambiental; o estado nutricional materno, nomeadamente dietas ricas em gordura, défices de vitamina D e ácido fólico ou consumo excessivo de álcool; a medicação materna, no caso antidepressivos, estabilizadores de humor ou mesmo antibióticos. (78,81)

O estado nutricional materno tem implicações no neurodesenvolvimento. (27,102) Peretti *et al* (2018) efetua uma revisão da bibliografia relativa à influência do estado nutricional materno no desenvolvimento de TEA na descendência, tendo evidenciado uma associação entre dietas com elevado teor de gorduras e um maior risco de TEA. (102) Uma hipótese que justifica esta associação baseia-se na ativação de várias citocinas inflamatórias (p.e.: IL-4, IL-5) durante a gravidez, associada a uma dieta rica em gorduras. (103) Peretti *et al* (2018) salienta também o défice de vitamina D e ácido fólico como fator de maior risco de desenvolvimento de TEA na descendência, especialmente durante o período gestacional. (104,105) O consumo de álcool foi também relacionado com um maior risco de TEA na descendência, contudo apenas o consumo excessivo de álcool demonstrou uma associação significativa, não se tendo verificado o mesmo para o consumo leve ou moderado de álcool. (106)

Vários estudos apontam para a importância da medicação materna no período pré-natal, nomeadamente a utilização de antidepressivos, a utilização de estabilizadores de humor e outras terapêuticas psiquiátricas. De entre os fármacos antiepiléticos, o valproato demonstrou uma forte associação a atrasos no desenvolvimento, incapacidades cognitivas e desenvolvimento de TEA. (107) Alguns estudos recentes apontam para uma influência da exposição pré-natal a antibióticos na etiologia dos TEA(108), contudo a informação disponível é escassa e são necessários mais estudos.

A exposição a tóxicos e fatores ambientais está associada ao desenvolvimento de TEA. A poluição ambiental surge como um dos principais fatores de risco modificáveis implicados na etiologia dos TEA, tendo Lam *et al* (2016) concluído na sua meta-análise que há um risco crescente de TEA com o aumento da exposição pré-natal a poluição ambiental, sendo, contudo, pouco consistente a informação disponível quanto a diferentes poluentes e tempos de exposição. (109)

Tem sido atribuída também importância à presença de doenças maternas durante a gravidez no processo etiológico dos TEA. (60,78) Diabetes gestacional (95), doenças maternas autoimunes (110,111) ou ativação imune materna, infecções pré-natais como infecção por Influenza (112), Rubéola, Herpes Simples Vírus 2 (113), ou infecções bacterianas têm sido associadas a maior risco de desenvolvimento de um TEA na descendência. (60,78)

Período perinatal / pós-natal

Investigadores têm dedicado alguma atenção à possível associação de complicações periparto ou no período pós-natal a um maior risco de desenvolver um TEA na descendência. São várias as complicações consideradas como significativas no desenvolvimento de TEA, como parto por cesariana ou parto induzido, pré-eclampsia, stress fetal, parto pré-termo, hemorragia aguda no parto ou baixo peso do recém-nascido (27,60,78,80,81).

Uma emergente teoria sugere uma relação entre alterações na microbiota intestinal em indivíduos com um TEA, quando comparados com indivíduos com desenvolvimento típico. (114) Um estudo levado a cabo por Kang *et al* (2019) demonstrou melhorias nos sintomas gastrointestinais associados aos TEA após a realização de um procedimento denominado “Microbiota Transfer Therapy” (MTT), uma terapia que envolve uma limpeza intestinal, antibioterapia, terapia supressora de ácido e transferência de microbiota fecal. Não apenas os sintomas gastrointestinais evidenciaram melhorias, como também alguns sintomas comportamentais sofreram melhorias. (115) Contudo, é necessário um maior aprofundamento e a realização de estudos com controlo para melhor evidenciar a eficácia terapêutica desta terapia.

Na Tabela 3 podemos constatar um breve sumário das principais hipóteses de fatores de risco implicados nos TEA, agrupados relativamente ao seu período de exposição.

Tabela 3. Fatores de risco, período de exposição e estudos consultados.

Fator de Risco	Estudo consultado
Período peri concepcional	
Idade parental avançada	Idring <i>et al</i> (2013), Lampi <i>et al</i> (2013), Lee <i>et al</i> (2015), Sandin <i>et al</i> (2015)
Reprodução medicamente assistida	Fontain <i>et al</i> (2015), Liu <i>et al</i> (2017)
Tóxicos e fatores ambientais	Rossignol <i>et al</i> (2014), Kalkbrenner <i>et al</i> (2014)
Estado nutricional materno	Windham <i>et al</i> (2014), Schmidt <i>et al</i> (2014), Li <i>et al</i> (2016), Castro <i>et al</i> (2016)
Medicação	Mezzacappa <i>et al</i> (2017), Brown <i>et al</i> (2017), Rubenstein <i>et al</i> (2019)
Período peri natal e pré-natal	
Estado nutricional materno	Suren <i>et al</i> (2014), Vinkhuyzen <i>et al</i> (2017), Peretti <i>et al</i> (2018)
Abuso de substâncias	Gallagher <i>et al</i> (2018)
Medicação	Atladóttir <i>et al</i> (2015), Veroniki <i>et al</i> (2017)
Tóxicos e fatores ambientais	Lam <i>et al</i> (2018)
Doenças maternas, Infecções e Imunidade materna	Zerbo <i>et al</i> (2014), Wu <i>et al</i> (2015), Chen <i>et al</i> (2016), Li <i>et al</i> (2016), Mahic <i>et al</i> (2017)
Período peri-natal e pós-natal	
Complicações peri-parto	Lyall <i>et al</i> (2014), Ornoy <i>et al</i> (2016), Gialloreti <i>et al</i> (2019)
Microbiota Intestinal	Helen <i>et al</i> (2017), Kang <i>et al</i> (2019)

Conclusões Finais

Estima-se que atualmente a prevalência mundial dos Transtornos do Espectro do Autismo se situe entre 1% e 3%. À escala global, os estudos sobre a prevalência mostram valores variados desta, estando por base de algumas destas diferenças os distintos meios de diagnóstico disponíveis, as diferentes condições das redes de saúde e o acesso a estas, escolaridade e consciencialização ou exposições ambientais.

Está bem estabelecida a forte componente genética dos Transtornos do Espectro do Autismo, contudo crê-se que o processo etiológico da doença esteja também sujeito à influência de fatores ambientais e maternos. As evidências científicas mais recentes sugerem que uma acumulação de fenómenos genéticos independentes culminam numa disfunção sináptica que possa estar, em parte, associada à patogenia dos Transtornos do Espectro do Autismo. Alterações na homeostasia dos neurotransmissores apontam também para um possível envolvimento na disfunção sináptica.

Os estudos epidemiológicos têm encontrado associações a alguns fatores de risco ambientais, como a exposição a valproato, níveis elevados de poluição ambiental, ou fatores de risco maternos, como idade parental avançada ou défices nutricionais. Devido à provável etiologia multifatorial dos TEA, no futuro os estudos dos fatores de risco devem dar prioridade a fatores de risco modificáveis.

Os avanços científicos no campo da genética permitiram ao longo dos últimos anos identificar vários alelos, genes e pequenas variações associadas aos TEA. No futuro, deverão ser realizados mais estudos GWA (*genome-wide association*) de modo a identificar alterações específicas associadas a traços autistas característicos. Progressos na área da imagiologia poderão desempenhar no futuro um papel fundamental na investigação do autismo, com as atenções voltadas para a Ressonância Magnética de difusão e à identificação de alterações cerebrais características.

A disparidade existente nos estudos realizados, a forma como são elaborados, como a informação é recolhida e por quem, quais os algoritmos de diagnóstico utilizados e como as discrepâncias entre estudos são balanceadas são também aspetos fundamentais a uniformizar em estudos futuros, de modo a serem obtidos resultados reprodutíveis e mais coerentes.

Bibliografia

1. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition. Vol. 11, Revista Internacional Interdisciplinar INTERthesis. 2013. 96 p.
2. Organization W-WH. ICD-11 International Classification of Diseases 11th Revision [Internet]. 2019. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
3. Leo Kanner. Autistic Disturbances of Affective Contact [Internet]. 1943. Available from: <https://www.autismuk.com/home-page/leo-kanner/>
4. Baker JP, Lang B. Eugenics and the Origins of Autism. *Pediatrics*. 2017;140(2):e20171419.
5. Chown N, Hughes L. History and First Descriptions of Autism: Asperger Versus Kanner Revisited. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(6):2270-2.
6. Lavelle T, Lavelle TA, Weinstein MC, Newhouse JP, Munir K, Karen A, et al. Economic Burden of Childhood Autism Spectrum Disorders Economic Burden of Childhood Autism Spectrum Disorders. 2014;(February).
7. Buescher AVS, Cidav Z, Knapp M, Mandell DS. Costs of autism spectrum disorders in the United Kingdom and the United States. *JAMA Pediatr*. 2014;168(8):721-8.
8. Erskine HE, Vos T, Scheurer RW, Baxter AJ, Brugha TS, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med*. 2014;45(03):601-13.
9. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global , regional , and national incidence , prevalence , and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries , 1990 - 2016 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10100):1211-59. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673617321542>
10. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in a Total Population Sample-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ*. 2018;67(6):1-25.
11. Kogan MMD, Vladu, Vladutiu C, Schieve L, Ghandour R, Blumberg S, et al. The Prevalence of Parent- Reported Autism Spectrum Disorder Among US Children. *Pediatrics* [Internet]. 2018;142(6). Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/142/6/e20174161>
12. Scattoni ML, Narzisi A, Pinzino M, Tancredi R, Posada M, Chericoni N, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in a large Italian catchment area: a school-based population study within the ASDEU project. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2018;2016:1-10.
13. Akhter S, Hussain AH. E, Rahman F, Shefa J, Kundu GK, Biswas A. Prevalence of Autism Spectrum Disorder (ASD) among the children aged 18-36 months in a rural community of Bangladesh: A cross sectional study. *F1000Research*. 2018;7(0):424.
14. Rudra A, Belmonte MK, Soni PK, Banerjee S, Mukerji S, Chakrabarti B. Prevalence of autism

- spectrum disorder and autistic symptoms in a school-based cohort of children in Kolkata, India. *Autism Res.* 2017;10(10):1597-605.
15. Zhijuan J, You Y, Shijian L, Hong H, Xingming J. Prevalence of DSM-5 Autism Spectrum Disorder Among School-Based Children Aged 3-12 Years in Shanghai, China. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2018;48(7):2434-43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-018-3507-z>
 16. Morales-Hidalgo P, Roigé-Castellví J, Hernández-Martínez C, Voltas N, Canals J. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Spanish School-Age Children. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2018;48(9):3176-90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-018-3581-2>
 17. Xu G, Strathearn L, Liu B, O'Brien M, Kopelman TG, Zhu J, et al. Prevalence and Treatment Patterns of Autism Spectrum Disorder in the United States, 2016. *JAMA Pediatr.* 2019;173(2):153-9.
 18. Center for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, six sites, United States, 2000. 2007.
 19. Center for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2002. 2007.
 20. Center for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006. 2009.
 21. Center for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. 2012.
 22. Matson JL, Kozlowski AM. The increasing prevalence of autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord.* 2011;5(1):418-25.
 23. Williams JG, Higgins JP, Brayne CE. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Arch Dis Child.* 2005;91(1):8-15.
 24. Neggers YH. Increasing Prevalence, Changes in Diagnostic Criteria, and Nutritional Risk Factors for Autism Spectrum Disorders. *ISRN Nutr.* 2014;2014:1-14.
 25. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee B, et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Ssrn.* 2017;
 26. Nevison C. A comparison of temporal trends in United States autism prevalence to trends in suspected environmental factors. *Environ Heal.* 2014;13(73):1-16.
 27. Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Int J Epidemiol.* 2014;43(2):443-64.
 28. Lee BH, Smith T, Paciorkowski AR. Autism spectrum disorder and epilepsy: Disorders with a shared biology. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2015;47:191-201. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.03.017>
 29. Sacco R, Gabriele S, Persico AM. Head circumference and brain size in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res - Neuroimaging* [Internet]. 2015;234(2):239-51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.08.016>
 30. Loviglio MN, Leleu M, Männik K, Passeggeri M, Giannuzzi G, Van Der Werf I, et al.

- Chromosomal contacts connect loci associated with autism, BMI and head circumference phenotypes. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2017;22(6):836-49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2016.84>
31. Qian L, Wang Y, Chu KK, Li Y, Xiao CY, Xiao T, et al. Alterations in hub organization in the white matter structural network in toddlers with autism spectrum disorder: A 2-year follow-up study. *Autism Res.* 2018;11(9):1218-28.
 32. Maximo JO, Cadena EJ, Kana RK. The implications of brain connectivity in the neuropsychology of autism. *Neuropsychol Rev.* 2014;24(1):16-31.
 33. Lai M-C, Baron-Cohen S. Identifying the lost generation of adults with autism spectrum conditions. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2015;2(11):1013-27. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2215036615002771>
 34. Parr J, Woodbury-Smith M. Autism spectrum disorder. *BMJ Best Prat.* 2018;
 35. Parr JR, Le Couteur A, Baird G, Rutter M, Pickles A, Fombonne E, et al. Early Developmental Regression in Autism Spectrum Disorder: Evidence from an International Multiplex Sample. *J Autism Dev Disord.* 2010;41(3):332-40.
 36. Robertson CE, Baron-Cohen S. Sensory perception in autism. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18(11):671-84.
 37. Anagnostou E, Zwaigenbaum L, Szatmari P et al. Autism spectrum disorder: advances in evidence-based practice. *CMAJ.* 2014;186:509-19.
 38. 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. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2015;2(10):909-16. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00376-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00376-4)
 39. Masi A, Demayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An Overview of Autism Spectrum Disorder , Heterogeneity and Treatment Options. *Neurosci Bull.* 2017;33(2):183-93.
 40. Yatawara CJ, Einfeld SL, Hickie IB, Davenport TA, Guastella AJ. The effect of oxytocin nasal spray on social interaction deficits observed in young children with autism : a randomized clinical crossover trial. 2015;21(9):1225-31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2015.162>
 41. Fung LK, Mahajan R, Nozzolillo A, Bernal P, Krasner A. Pharmacologic Treatment of Severe Irritability and Problem Behaviors in Autism : A Systematic Review and Meta-analysis. 2016;137(February).
 42. Barahona-Corrêa JB, Velosa A, Chainho A, Lopes R, Oliveira-Maia AJ. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment of Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Integr Neurosci.* 2018;12(July).
 43. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Assessment , diagnosis and interventions for autism spectrum disorders. 2016;(June). Available from: <https://www.sign.ac.uk/sign-145-assessment,-diagnosis-and-interventions-for-autism-spectrum-disorders.html>
 44. Xu G, L S, B L, W B. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among US Children and Adolescents, 2014-2016. *JAMA.* 2018;319(1):81-2.

45. van Bakel MME, Delobel-Ayoub M, Cans C, Assouline B, Jouk P-S, Raynaud J-P, et al. Low but Increasing Prevalence of Autism Spectrum Disorders in a French Area from Register-Based Data. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2015;45(10):3255-61. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2486-6>
46. Bachmann CJ, Gerste B, Hoffmann F. Diagnoses of autism spectrum disorders in Germany: Time trends in administrative prevalence and diagnostic stability. *Autism* [Internet]. 2018;22(3):283-90. Available from: <https://doi.org/10.1177/1362361316673977>
47. Zydecka KS-. The Prevalence of Autism Spectrum Disorders in West Pomeranian and Pomeranian Regions of. 2017;283-9.
48. Schendel DE, Thorsteinsson E. Cumulative Incidence of Autism into Adulthood for Birth Cohorts in Denmark, 1980-2012. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;320(17):1811-3.
49. Syed S, Moore KA, March E. A review of prevalence studies of Autism Spectrum Disorder by latitude and solar irradiance impact. *Med Hypotheses* [Internet]. 2017;109(September):19-24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2017.09.012>
50. Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, et al. Recurrence Risk for Autism Spectrum Disorders: A Baby Siblings Research Consortium Study. *Pediatrics* [Internet]. 2011 Sep 1;128(3):e488 LP-e495. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/128/3/e488.abstract>
51. Wood CL, Warnell F, Johnson M, Hames A, Pearce MS, Mcconachie H, et al. Evidence for ASD recurrence rates and reproductive stoppage from large UK ASD research family databases. *Autism Res*. 2015;8(1):73-81.
52. Bhat S, Acharya UR, Adeli H, Bairy GM, Adeli A. Autism: Cause factors, early diagnosis and therapies. *Rev Neurosci*. 2014;25(6):841-50.
53. 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* [Internet]. 2016;88:74-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2016.01.015>
54. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. HHS Public Access, THE FAMILIAL RISK OF AUTISM. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;311(17):1770-7.
55. Agrawal S, Rao SC, Bulsara MK, Patole SK. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;142(3):e20180134.
56. Fombonne E. Editorial : The rising prevalence of autism. 2018;7:717-20.
57. Lobar SL. DSM-V Changes for Autism Spectrum Disorder (ASD): Implications for Diagnosis, Management, and Care Coordination for Children With ASDs. *J Pediatr Heal Care* [Internet]. 2016;30(4):359-65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2015.09.005>
58. Hansen SN, Schendel DE, Parner ET. Explaining the Increase in the Prevalence of Autism Spectrum Disorders: The Proportion Attributable to Changes in Reporting Practices Increased Prevalence of Autism Spectrum Disorders Increased Prevalence of Autism Spectrum Disorders. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2015 Jan 1;169(1):56-62. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1893>
59. Zablotzky B, Ph D, Black LI. Estimated Prevalence of Autism and Other Developmental

- Disabilities Following Questionnaire Changes in the 2014 National Health Interview Survey. 2015;(87).
60. Ornoy A, Fudim LW-, Ergaz Z. Genetic Syndromes , Maternal Diseases and Antenatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders (ASD). 2016;10(July):1-21.
 61. Williams DM, Bowler DM. Autism spectrum disorder: Fractionable or coherent? *Autism*. 2014;18(1):2-5.
 62. Waterhouse L, London E, Gillberg C. ASD Validity. *Rev J Autism Dev Disord*. 2016;3(4):302-29.
 63. Müller R-A, Amaral DG. Editorial: Time to give up on Autism Spectrum Disorder? *Autism Res*. 2017;10(1):10-4.
 64. Varghese M, Keshav N, Jacot-descombes S, Warda T, Wicinski B, Dickstein DL, et al. Autism spectrum disorder: Neuropathology and animal models. 2018;134(4):537-66.
 65. Chang J, Gilman SR, Chiang AH, Sanders SJ, Vitkup D. Genotype to phenotype relationships in autism spectrum disorders. *Nat Neurosci* [Internet]. 2014 Dec 22;18:191. Available from: <https://doi.org/10.1038/nn.3907>
 66. Eissa N, Al-Houqani M, Sadeq A, Ojha SK, Sasse A, Sadek B. Current enlightenment about etiology and pharmacological treatment of autism spectrum disorder. *Front Neurosci*. 2018;12(MAY).
 67. Chen JA, Swarup V, Geschwind DH, Belgard TG, Peñagarikano O. The Emerging Picture of Autism Spectrum Disorder: Genetics and Pathology. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2015;10(1):111-44.
 68. Ellenbroek BA, August C, Youn J. Does Prenatal Valproate Interact with a Genetic Reduction in the Serotonin Transporter? A Rat Study on Anxiety and Cognition. *Front Neurosci*. 2016;10:424.
 69. Nakai N, Nagano M, Saitow F, Watanabe Y, Kawamura Y, Kawamoto A, et al. Serotonin rebalances cortical tuning and behavior linked to autism symptoms in 15q11-13 CNV mice. *Sci Adv*. 2017 Jun;3(6):e1603001.
 70. Pavuluri D. A Dopamine Hypothesis of Autism Spectrum Disorder. *Dev Neurosci*. 2017;39(5):355-60.
 71. Naaijen J, Bralten J, Poelmans G, Image T, Glennon JC, Franke B, et al. Glutamatergic and GABAergic gene sets in attention-deficit / hyperactivity disorder : association to overlapping traits in ADHD and autism. 2017;7(1):e999-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2016.273>
 72. Gillberg C, Lundstrom S, Fernell E, Nilsson G, Neville B. Febrile Seizures and Epilepsy: Association With Autism and Other Neurodevelopmental Disorders in the Child and Adolescent Twin Study in Sweden. *Pediatr Neurol*. 2017 Sep;74:80-86.e2.
 73. Hellmer K, Nystrom P. Infant acetylcholine, dopamine, and melatonin dysregulation: Neonatal biomarkers and causal factors for ASD and ADHD phenotypes. *Med Hypotheses*. 2017 Mar;100:64-6.
 74. Karvat G, Kimchi T. Acetylcholine elevation relieves cognitive rigidity and social deficiency

- in a mouse model of autism. *Neuropsychopharmacology*. 2014 Mar;39(4):831-40.
75. Wright C, Shin JH, Rajpurohit A, Brandon NJ, Hyde TM, Kleinman JE, et al. Altered expression of histamine signaling genes in autism spectrum disorder. 2017;7(5):e1126-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2017.87>
76. Pang N, Chen C, Guang S, He F, Peng J, Yang L, et al. Synaptopathology Involved in Autism Spectrum Disorder. *Front Cell Neurosci*. 2018;12(December):1-16.
77. Bourgeron T. Current knowledge on the genetics of autism and propositions for future research. *C R Biol [Internet]*. 2016;339(7-8):300-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crv.2016.05.004>
78. Emberti Gialloreti L, Mazzone L, Benvenuto A, Fasano A, Alcon AG, Kraneveld A, et al. Risk and Protective Environmental Factors Associated with Autism Spectrum Disorder: Evidence-Based Principles and Recommendations. *J Clin Med*. 2019;8(2):217.
79. Bölte S, Girdler S, Marschik PB. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cell Mol Life Sci [Internet]*. 2019;76(7):1275-97. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2988-4>
80. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. Vol. 96, *Medicine (United States)*. 2017.
81. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*. 2017;8(1):1-16.
82. Janecka M, Mill J, Basson MA, Goriely A, Spiers H, Reichenberg A, et al. Advanced paternal age effects in neurodevelopmental disorders-review of potential underlying mechanisms. *Transl Psychiatry [Internet]*. 2017;7(1):e1019-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2016.294>
83. Merikangas AK, Calkins ME, Bilker WB, Moore TM, Gur RC, Gur RE. Parental Age and Offspring Psychopathology in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(5):391-400.
84. D'Onofrio BM, Rickert ME, Frans E, Kuja-Halkola R, Almqvist C, Sjölander A, et al. Paternal age at childbearing and offspring psychiatric and academic morbidity. *JAMA psychiatry [Internet]*. 2014;71(4):432-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24577047><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3976758>
85. McGrath JJ, Petersen L, Agerbo E, Mors O, Mortensen PB, Pedersen CB. A Comprehensive Assessment of Parental Age and Psychiatric DisordersParental Age and Psychiatric DisordersParental Age and Psychiatric Disorders. *JAMA Psychiatry [Internet]*. 2014 Mar 1;71(3):301-9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4081>
86. Lee BK, McGrath JJ. Advancing parental age and autism: Multifactorial pathways. *Trends Mol Med [Internet]*. 2015;21(2):118-25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2014.11.005>
87. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, Hultman C, Surén P, Susser E, et al. Autism risk

- associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol Psychiatry*. 2016;21(5):693-700.
88. Lampi KM, Hinkka-Yli-Salomäki S, Lehti V, Helenius H, Gissler M, Brown AS, et al. Parental age and risk of autism spectrum disorders in a Finnish national birth cohort. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(11):2526-35.
 89. Idring S, Magnusson C, Lundberg M, Ek M, Rai D, Svensson AC, et al. Parental age and the risk of autism spectrum disorders: Findings from a Swedish population-based cohort. *Int J Epidemiol*. 2014;43(1):107-15.
 90. Lampi KM, Banerjee PN, Gissler M, Hinkka-Yli-Salomäki S, Huttunen J, Kulmala U, et al. Finnish prenatal study of autism and autism spectrum disorders (FIPS-A): Overview and design. *J Autism Dev Disord*. 2011;41(8):1090-6.
 91. Liu L, Gao J, He X, Cai Y, Wang L, Fan X. Association between assisted reproductive technology and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: A meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(August 2016):1-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep46207>
 92. Fountain C, Zhang Y, Kissin DM, Schieve LA, Jamieson DJ, Rice C, et al. Association between assisted reproductive technology conception and autism in California, 1997-2007. *Am J Public Health*. 2015;105(5):963-71.
 93. Rossignol DA, Genuis SJ, Frye RE. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: A systematic review. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2014;4(2):e360-23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2014.4>
 94. Kalkbrenner AE, Schmidt RJ, Penlesky AC. Environmental Chemical Exposures and Autism Spectrum Disorders : A Review of the Epidemiological Evidence. *Curr Probl Pediatr Adolesc Heal Care*. 2014;1-62.
 95. Li M, Fallin MD, Riley A, Landa R, Walker SO. The Association of Maternal Obesity and Diabetes With Autism and Other Developmental Disabilities. 2016;137(2).
 96. Windham GC, Anderson M, Lyall K, Daniels JL, Kral TVE, Croen LA, et al. Maternal Pre-pregnancy Body Mass Index and Gestational Weight Gain in Relation to Autism Spectrum Disorder and other Developmental Disorders in Offspring. *Autism Res*. 2019 Feb;12(2):316-27.
 97. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Krakowiak P, Hansen RL, Ozonoff S. Maternal Intake of Supplemental Iron and Risk of Autism Spectrum Disorder. 2014;180(9):890-900.
 98. Castro K, Klein L da S, Baronio D, Gottfried C, Riesgo R, Perry IS. Folic acid and autism: What do we know? *Nutr Neurosci*. 2016 Sep;19(7):310-7.
 99. Rubenstein E, Young JC, Croen LA, DiGuseppi C, Dowling NF, Lee L-C, et al. Brief Report: Maternal Opioid Prescription from Preconception Through Pregnancy and the Odds of Autism Spectrum Disorder and Autism Features in Children. *J Autism Dev Disord*. 2019 Jan;49(1):376-82.
 100. Mezzacappa A, Lasica P-A, Gianfagna F, Cazas O, Hardy P, Falissard B, et al. Risk for Autism Spectrum Disorders According to Period of Prenatal Antidepressant Exposure: A Systematic

- Review and Meta-analysis Autism Risk According to Period of Prenatal Antidepressant Exposure Autism Risk According to Period of Prenatal Antidepressant Exposure. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2017 Jun 1;171(6):555-63. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0124>
101. Brown HK, Hussain-Shamsy N, Lunskey Y, Dennis C-LE, Vigod SN. The Association Between Antenatal Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Autism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2017 Jan;78(1):e48-58.
 102. Peretti S, Mariano M, Mazzocchetti C, Mazza M, Pino MC, Di AV, et al. Diet : the keystone of autism spectrum disorder? *Nutr Neurosci* [Internet]. 2018;0(0):1-15. Available from: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1464819>
 103. Sullivan EL, Nousen EK, Chamlou KA. Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior. *Physiol Behav*. 2014;123:236-42.
 104. Suren P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M. Association Between Maternal Use Of Folic Acid Supplements And Risk Of Autism Spectrum Disorders in Children. *JAMA*. 2014;309(6):570-7.
 105. Vinkhuyzen AAE, Eyles DW, Burne THJ, Blanken LME, Kruithof CJ, Verhulst F, et al. Gestational vitamin D deficiency and autism spectrum disorder. 2017;8878(January 2006):85-90.
 106. Gallagher C, Mccarthy FP, Ryan RM, Khashan AS. Maternal Alcohol Consumption During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorders in Offspring : A Retrospective Analysis of the Millennium Cohort Study. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2018;48(11):3773-82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-018-3626-6>
 107. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding : a systematic review and network meta-analysis. 2017;1-11.
 108. Atladóttir HO, Henriksen TB. Autism After Infection, Febrile Episodes, and Antibiotic Use During Pregnancy: An Exploratory Study. 2015;130(6):1-18.
 109. Lam J, Sutton P, Kalkbrenner A, Windham G, Halladay A, Koustas E, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Multiple Airborne Pollutants and Autism Spectrum Disorder. 2016;1-27.
 110. Chen S-W, Zhong X-S, Jiang L-N, Zheng X-Y, Xiong Y-Q, Ma S-J, et al. Maternal autoimmune diseases and the risk of autism spectrum disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Behav Brain Res*. 2016 Jan;296:61-9.
 111. Wu S, Ding Y, Wu F, Li R, Xie G, Hou J, et al. Family history of autoimmune diseases is associated with an increased risk of autism in children : A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2015;55:322-32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.05.004>
 112. Zerbo O, Iosif A-M, Walker C, Ozonoff S. Is Maternal Influenza or Fever During Pregnancy Associated with Autism or Developmental Delays? Results from the CHARGE (CHILDHOOD Autism Risks from Genetics and Environment) Study. 2014;43(1):25-33.
 113. Mahic M, Mjaaland S, Bøvelstad M, Gunnes N. Maternal Immunoreactivity to Herpes Simplex

- Virus 2 and Risk of Autism Spectrum Disorder in Male Offspring. 2017;2(1):1-10.
114. Helen E. Vuong EYH. Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*. 2017;81(5):411-23.
 115. Kang D-W, Adams JB, Coleman DM, Pollard EL, Maldonado J, McDonough-Means S, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep [Internet]*. 2019;9(1):5821. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42183-0>