

10^o

FEPEG FÓRUM

ENSINO • PESQUISA
EXTENSÃO • GESTÃO

RESPONSABILIDADE SOCIAL: INDISSOCIABILIDADE
ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA



ISSN 1806-549 X

Autor(es): MARIA FERNANDA SANTOS FIGUEIREDO BRITO, ANA CLARA FERNANDES MARQUES, MARISE FAGUNDES SILVEIRA, LILIANE MARTA MENDES DE OLIVEIRA, MARIA TEREZA CARVALHO ALMEIDA, FERNANDA ALVES MAIA, ELLEN DE CÁSSIA SOUSA PARRELA

A hiperbilirrubinemia está associada ao desenvolvimento do transtorno do espectro autismo ?

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é uma condição clínica caracterizada por distúrbios comportamentais como dificuldades de interação social e de linguagem. Os sintomas, em geral, surgem no período inicial da vida (antes dos três anos de idade) e podem prolongar-se da infância até a fase adulta. Além disso, estes sintomas podem variar em gravidade e com a idade, de uma criança para outra ou na mesma criança com o decorrer do tempo (WINGATE, 2014).

A prevalência do TEA, de acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), em crianças americanas com oito anos de idade é de um criança com TEA para cada 68 crianças com neurodesenvolvimento típico. Essa prevalência é significativamente maior no sexo masculino (um menino com TEA para cada 42 meninos neurotípicos) em relação ao sexo feminino (uma menina para cada 189 meninas neurotípicas) (WINGATE, 2014).

Vários estudos tentam explicar as bases biológicas desse transtorno, relacionando fatores genéticos e ambientais, mas ainda não há um consenso. Dentre os possíveis fatores pós-natais associados ao TEA encontra-se a hiperbilirrubinemia, que consiste em níveis elevados de pigmento biliar (bilirrubina) no plasma que se deposita na pele, escleróticas e em membranas mucosas gerando a coloração amarelada denominada icterícia (MARTINELLI, 2004). Altos níveis dessa substância é potencialmente tóxica para o desenvolvimento do sistema nervoso central. Contudo, as informações presentes na literatura divergem entre si, pois alguns pesquisadores não encontraram evidências de que a hiperbilirrubinemia pode ser considerada como fator de risco para o TEA (JANGAARD *et al.*, 2008; GEORGE, 2014), enquanto outro estudo aponta uma possível associação (MAIMBURG, 2008).

Nesse contexto, este estudo tem como objetivo verificar se a hiperbilirrubinemia (icterícia) constitui um fator pós-natal associado ao TEA.

METODOLOGIA

Trata-se de um recorte de um estudo epidemiológico denominado Transtorno do Espectro do Autismo em crianças e adolescentes: um estudo de caso-controle na cidade de Montes Claros-MG, que propôs investigar a associação entre fatores pré, peri e pós-natais com o Transtorno do Espectro do Autismo.

O grupo caso compreendeu mães biológicas de crianças ou adolescentes, com diagnóstico de TEA, em atendimento nas clínicas especializadas da cidade de Montes Claros-MG e na Associação Norte Mineira de apoio ao Autista (ANDA). O grupo controle foi constituído por mães de crianças ou adolescentes neurotípicas, que não apresentavam sinais de TEA, matriculadas em escolas regulares da rede pública e privada da zona urbana de Montes Claros, selecionadas por amostragem aleatória simples.

Para cada criança ou adolescente com TEA (grupo caso/n=253) foram selecionados quatro crianças ou adolescentes neurotípicas (grupo controle/ n=1006). Foram excluídos, de ambos os grupos, crianças ou adolescentes que apresentaram outras comorbidades associadas ao TEA (n=5) e do grupo controle as que apresentaram sinais de TEA (n=120). Para realizar o rastreamento das crianças com sinais do TEA, no grupo controle, foi utilizado o *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT).

Utilizou-se como instrumento de coleta de dados um questionário semiestruturado contendo 213 questões referentes às características socioeconômicas, demográficas e comportamentais dos pais, e aos fatores pré, peri e pós-natais das crianças. Os questionários foram aplicados às mães biológicas das crianças ou adolescentes, de ambos os grupos, em local e horário previamente agendado pela equipe técnica da pesquisa. As variáveis foram descritas por meio de suas distribuições de frequências, foi realizado o teste do teste Qui-Quadrado para avaliar a associação entre a hiperbilirrubinemia e o Transtorno do Espectro do Autismo, adotando-se nível de significância de 0,05. Como a icterícia pode está associada a outras condições, tais como, peso ao nascer e prematuridade (GALVAN *et al.*, 2013), considerou-se pertinente, neste estudo, analisar também a associação dessas variáveis com TEA. Os dados foram analisados utilizando-se o programa estatístico SPSS versão 23.0.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros pelo parecer N° 534.000/14. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

10^o

FEPEG FÓRUM

ENSINO • PESQUISA
EXTENSÃO • GESTÃO

RESPONSABILIDADE SOCIAL: INDISSOCIABILIDADE
ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA



ISSN 1806-549 X

A amostra foi constituída por 1.134 crianças, sendo 248 do grupo caso e 886 do grupo controle. A média de idade dos dois grupos foram semelhantes e iguais a 6,5 anos (grupo caso) e 6,6 anos (grupo controle). A média da idade materna durante a gestação foi igual 29,7 (desvio-padrão de 5,6) anos para o grupo caso e 27,8 (desvio-padrão de 6,6) anos para o grupo controle. A distribuição das variáveis estudadas e os resultados do teste de qui-quadrado e da significância associada estão apresentados na Tabela 1.

Constatou-se que uma proporção expressiva de casos (30,3%) apresentou icterícia pós-natal, enquanto que essa proporção observada no grupo controle foi de 21,5%, com diferença significativa entre os grupos (Gráfico 1). Esses achados estão em consonância com os de um estudo de caso-controle dinamarquês (MAIMBURG, 2008) e de uma coorte prospectiva canadense (JANGAARD *et al.*, 2008).

Observou-se que entre as crianças com TEA, 81,0% eram do sexo masculino, 16,4% nasceram com baixo peso e 18,5% prematuras. Para todas as variáveis estudadas foi observada diferença significativa entre os grupos.

Em relação ao sexo da criança com TEA, os achados desse estudo confirmam os encontrados por estudo chinês que mostrou que as crianças do sexo masculino foram mais propensas a desenvolver TEA que as do sexo feminino (YANG, 2015). Estudo de revisão de literatura realizado por Fombonne (2009) identificou uma relação para o TEA entre homens: mulheres entre 1,33: 1 e 16,0: 1, respectivamente. No entanto, não há ainda uma explicação definitiva quanto aos fatores específicos do sexo que possam aumentar ou diminuir as possibilidades de ocorrência de TEA (YANG, 2015).

Quanto à prematuridade, os dados deste estudo vão ao encontro com as informações obtidas em estudo prévio indicando uma maior ocorrência de TEA em populações pré-termo, o que poderia estar vinculado à alteração no desenvolvimento cerebral após o nascimento prematuro (JOHNSON; MARLOW, 2011). O baixo peso ao nascer também foi mais comum entre as crianças com TEA, confirmando que baixo peso ao nascer e prematuridade podem estar associados à ocorrência de TEA (STEPHENS, 2011).

Como todas as variáveis estudadas apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos, é necessário uma análise mais aprofundada, por meio de modelo de regressão múltipla, para avaliar a associação entre hiperbilirrubinemia e o TEA, controlando interação entre variáveis e possíveis fatores de confusão.

CONCLUSÃO

Este estudo mostra uma maior ocorrência de icterícia em crianças com TEA, quando comparadas aos seus controles. Contudo, as relações causais entre tais fatores e o TEA ainda não podem ser estabelecidas. A detecção precoce da icterícia é uma necessidade para acompanhamento da criança em relação a possíveis transtornos comportamentais.

AGRADECIMENTOS

À Fapemig, pelo financiamento e concessão de bolsas de iniciação científica. Ao CNPq e à Unimontes pela concessão de bolsas de iniciação científica. À Capes pela concessão de bolsa de doutorado. À Associação Norte Mineira de Apoio ao Autista/ANDA, às clínicas de atendimento às crianças com TEA, à todos os gestores das escolas pelo auxílio no desenvolvimento deste trabalho. À todas as mães que gentilmente responderam os instrumentos de coleta de dados. E toda a equipe do grupo de pesquisa TEA-Conviver.

REFERÊNCIAS

- CROEN, L.; YOSHIDA, C. K.; ODOULI, R.; NEWMAN, T. B. Neonatal Hyperbilirubinemia and Risk of Autism Spectrum Disorders, *Pediatrics*, v. 115, n. 2, p. e135-e138, 2005.
- FOMBONNE, E. Epidemiology of Pervasive Developmental Disorders. *Pediatric Research*, v. 65, n. 6, p. 591-598, 2009
- GEORGE, B.; PADMAM, M. S. R.; NAIR, M. K. C.; LEENA, M. L.; RUSSELL, P. S. S. CDC Kerala 13: Antenatal, Natal and Postnatal Factors Among Children (2-6 y) with Autism- A Case Control Study. *Indian Journal of Pediatrics*, v. 81, p. S133-S137, 2014.
- JOHNSON S., MARLOW, N. Preterm Birth and Childhood Psychiatric Disorders. *Pediatric Research*, v. 69, n. 5, p. 11R-18R, 2011
- KOLEVZON, A.; GROSS, R.; REICHENBERG, A. Prenatal and Perinatal Risk Factors for Autism, A Review and Integration of Findings. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, v.161, p. 326-333, 2007.
- MAIMBURG, R. D. et al. Neonatal jaundice: a risk factor for infantile autism? *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, v.22, p. 562-568, 2008.

Apoio financeiro: FAPEMIG

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unimontes: nº 534.000/14



WINGATE, M. et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010. *MMWR*, v.63,n.2, mar 2014.

STEPHENS, B. E. et al. Screening for Autism Spectrum Disorders in Extremely Preterm, *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, v. 33, n. 7, p. 535-541, 2012.

YANG, W. et al. Epidemiological investigation of suspected autism in children and implications for healthcare system: a mainstream kindergarten-based population study in Longhua District, Shenzhen. *BMC Pediatrics*, v. 15:207, p. 1-6, 2015.

YAU, V. M. et al. Prenatal and Neonatal Thyroid Stimulating Hormone Levels and Autism Spectrum Disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, set. 2014.

Gráfico 1: Distribuição dos casos e controles segundo ocorrência de hiperbilirrubinemia(icterícia)

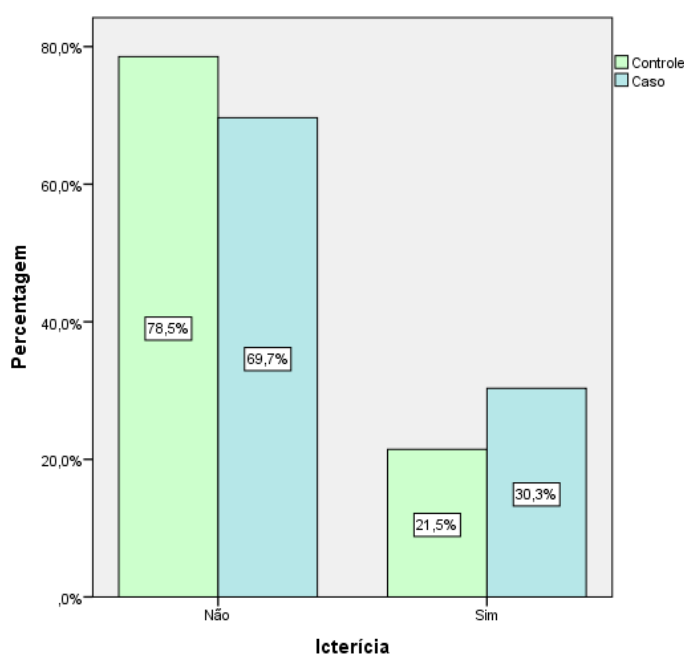


Tabela 1. Distribuição dos casos e controles segundo hiperbilirrubinemia (icterícia), sexo, peso ao nascer e idade gestacional. Montes Claros, MG, 2016.

Variável	n (%)			Valor-p	χ^2
	Caso (n=248)	Controle (n=886)	Total (n=1134)		
Ictericia					
Sim	70 (30,3)	188 (21,5)	262 (23,4)	0,004	8,372
Não	170 (69,7)	688 (78,5)	858 (76,6)		
Sexo				0,000	73,057
Masculino	201 (81,0)	449 (50,7)	650 (57,3)		
Feminino	47 (19,0)	437 (49,3)	484 (42,7)		
Peso				0,019	5,575
< 2500	40 (16,4)	92 (10,8)	132 (12,1)		
≥ 2500	204 (83,6)	759 (89,2)	963 (87,9)		
Idade gestacional				0,040	4,247
Prematuro (< 37 semanas)	44 (18,5)	111 (13,2)	155 (14,4)		
Não prematuro (≥ 37 semanas)	194 (81,5)	731(86,8)	925 (85,6)		