

10^o

FEPEG FÓRUM

ENSINO • PESQUISA
EXTENSÃO • GESTÃO
RESPONSABILIDADE SOCIAL: INDISSOCIABILIDADE
ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA



ISSN 1806-549 X

Autor(es): CISSA THAINÁ FONSECA GUIMARÃES, MARIA RACHEL ALVES, MARISE FAGUNDES SILVEIRA, MARIA TEREZA CARVALHO ALMEIDA, FERNANDA ALVES MAIA, MATEUS ALMEIDA DE CARVALHO, IONARA APARECIDA MENDES CEZAR

Uso de medicamentos na gestação e Transtorno do Espectro do Autismo: um estudo de caso-controle

INTRODUÇÃO

O termo Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) surgiu em substituição a três denominações designativas de quadros da doença: Autismo, Síndrome de Asperger e Transtorno Global do Desenvolvimento sem Especificação. O TEA é uma condição clínica caracterizada por distúrbio na interação social e na linguagem, atraso cognitivo, com interesses em atividades com movimentos repetitivos e estereotipados; interesses restritos que são anormais na intensidade e foco; poucas respostas a estímulos e hiper ou hiporreatividade a estímulos sensoriais do ambiente (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

O TEA tem sido considerado um importante problema de saúde pública, cuja prevalência entre crianças americanas com oito anos de idade é de um para 68, entretanto, quando analisado apenas o sexo masculino essa prevalência pode chegar a um para 42 (CHRISTENSEN *et al.*, 2016). É considerado como um transtorno de origem multifatorial com alto grau de herdabilidade. No entanto, causas ambientais podem participar na gênese deste complexo distúrbio do desenvolvimento, uma vez que interações epistáticas existem (CARVALHEIRA *et al.*, 2004). Dentre estes fatores, destaca-se o uso de medicamentos durante a gestação. Tais fatores podem atuar na vida intra-uterina, e facilitar o desenvolvimento do fenótipo autístico em crianças geneticamente vulneráveis.

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo investigar o uso de medicamentos durante a gestação e sua relação com o TEA.

Material e métodos

Trata-se de um recorte do estudo epidemiológico “Transtorno do Espectro do Autismo em crianças e adolescentes: um estudo de caso-controle” na cidade de Montes Claros-MG, que investigou a associação entre fatores pré, peri e pós natais e 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, aquelas que apresentaram sinais de TEA (n=120). Para realizar o rastreamento das crianças com sinais do TEA do 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 o uso de medicamentos durante a gestação e o Transtorno do Espectro do Autismo, adotando-se nível de significância de 0,05. 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

A proporção de mães que utilizaram qualquer medicamento durante a gestação foi significativamente maior no grupo caso (50,0%) quando comparadas com as mães do grupo controle (35,5%) (Gráfico 1). As classes de medicamentos utilizadas durante a gestação foram antitérmicos/analgésicos, corticóides, antibióticos, anticonvulsivantes,



antidepressivos, anti-inflamatórios, hormônios e antieméticos. Dentre elas, os antitérmicos/analgésicos, antibióticos e antidepressivos apresentaram associação significativa com o TEA (Tabela 1).

Os antitérmicos/analgésicos estão disponíveis, sem receita médica, em vários países e são considerados, em sua maioria, seguros para serem utilizados durante a gravidez. Entretanto neste estudo, observou-se que o uso dessa classe de medicamentos durante a gestação foi maior no grupo caso (29,1%) quando comparado ao grupo controle (8,7%), e apresentou diferença significativa entre os grupos.

De acordo com Andrade (2016), o acetaminofeno (paracetamol), um medicamento muito utilizado, pertencente à classe dos antitérmicos/analgésicos, influencia mecanismos inflamatórios e imunológicos e pode predispor ao estresse oxidativo, aumentando o potencial de comprometimento do neurodesenvolvimento fetal e infantil. E, dessa forma, contribuir para o desenvolvimento do TEA ([Bauer et al., 2013](#)).

Neste estudo, constatou-se que a proporção de mães que usou antibióticos durante a gestação foi maior no grupo caso (14,6%) quando comparado ao grupo controle (7,9%), apresentando diferença significativa entre os grupos. Estes resultados estão em consonância com o estudo de Hó *et al.* (2012). De acordo com Main e colaboradores (2010), apesar da associação entre antibióticos e autismo ser um achado recente, as sulfonamidas competem de forma antagonista com o folato, e o comprometimento de folato tem sido implicado como um fator de risco para o TEA.

Quanto ao uso de antidepressivos durante a gestação, verificou-se também maior proporção no grupo caso (3,1%) quando comparado ao grupo controle (0,9%), com diferença significativa entre os grupos. Estes resultados estão coerentes com os estudos realizados por Castro *et al.* (2016), Croen *et al.* (2011) e [Rai et al. \(2013\)](#), que relataram que exposição pré-natal a medicamentos que interferem na neurotransmissão serotoninérgica pode constituir um fator de risco ambiental para o TEA.

Considerações finais

Os resultados deste estudo mostraram que a proporção do uso de medicamentos durante a gestação foi maior em mães de crianças com TEA, e as classes de medicamentos que apresentaram associação significativa com esse transtorno foram antitérmicos/analgésicos, antibióticos e antidepressivos. Entretanto, não é possível afirmar que o uso de medicamentos durante a gestação tem relação causal com o TEA, ou se seu uso constituiu um fator de confusão. Nesse sentido, são necessários mais estudos para confirmar esses achados.

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 coletada de dados. E toda a equipe do grupo de pesquisa TEA-Conviver.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Porto Alegre, 2014. p. 50-59.
- [ANDRADE, C.](#) Use of acetaminophen (paracetamol) during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring. [J Clin Psychiatry](#), v. 77, n. 2, Feb. 2016. doi: 10.4088/JCP.16f10637.
- HÓ, ATILADÓTTIR; [HENRIKSEN, T. B.](#); [SCHENDEL, D. E.](#); [PARNER, E. T.](#) Autism after infection, febrile episodes, and antibiotic use during pregnancy: an exploratory study *Pediatrics*. v. 130, n. 6. dec. 2012. doi: 10.1542/peds.2012-1107.
- CARVALHEIRA, G.; VERGANI, N.; BRUNONI, D. Genética do autismo. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 26, n. 4, p. 270-272, 2004.
- [CASTRO, V. M.](#); [KONG, S. W.](#); [CLEMENTS, C. C.](#); [BRADY, R.](#); [KAIMAL, A. J.](#); [DOYLE, A. E.](#); [ROBINSON, E. B.](#); [CHURCHILL, S. E.](#); [KOHANE, I. S.](#); [PERLIS, R. H.](#); Absence of evidence for increase in risk for autism or attention-deficit hyperactivity disorder following antidepressant exposure during pregnancy: a replication study. [Transl Psychiatry](#), v.5, n. 6, Jan. 2016. doi: 10.1038/tp.2015.190.
- CHRISTENSEN, D. L. *et al.* Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *MMWR*. United States, v. 65, n. 3, apr. 2012.
- [CROEN, L.A.](#); [GREYER, J. K.](#); [YOSHIDA, C. K.](#); [ODOULI, R.](#); [HENDRICK, V.](#) Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. [Arch Gen Psychiatry](#), v. 68, n. 11, Nov. 2011. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.73. Epub 2011 Jul



RAI, D.; LEE, B. K.; DALMAN, C.; GOLDING, J.; LEWIS, G.; MAGNUSSON, C. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ*. V 346: f2059. 2013. Published online 2013 Apr 19. doi: [10.1136/bmj.f2059](https://doi.org/10.1136/bmj.f2059)

BAUER, A. Z.; KRIEBEL, D. Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link *Environ Health*. v. 12, n. 41. 2013. Published online 2013 May 9. doi: [10.1186/1476-069X-12-41](https://doi.org/10.1186/1476-069X-12-41)

MAIN, P. A.; ANGLELY, M. T.; THOMAS, P.; O'DOHERTY, C.; E.; FENECH, M. Folate and methionine metabolism in autism: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. v. 91, n. 6, 2010.

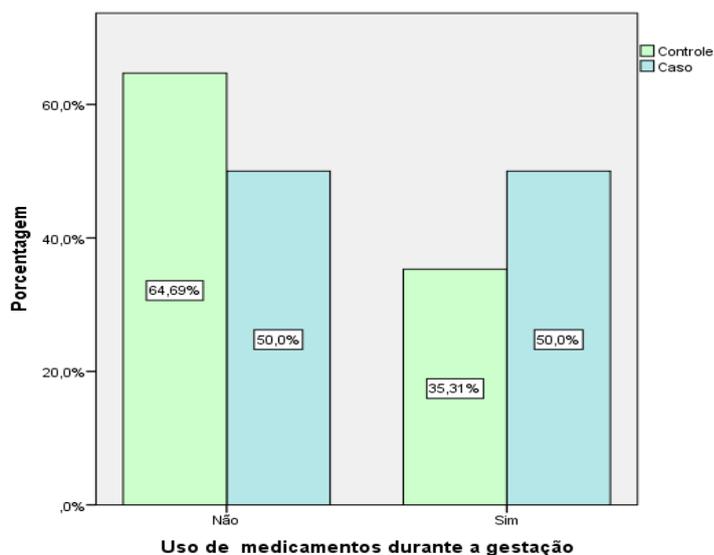


Gráfico 1: Uso de medicamentos durante a gestação

Tabela 1. Uso de medicamentos durante a gestação

Variáveis		Caso	Controle	Total*	OR _{bruta} (IC-95%)	p-Valor**
		N(%)	N(%)	N(%)		
Uso de medicamento durante a gestação	Sim	123(50,0)	310(35,3)	433(38,5)	1,83(1,38-2,44)	0,000
	Não	123(50,0)	568(64,7)	691(61,5)	1,0	
Classe dos medicamentos						
Antitérmicos/analgésicos	Sim	29(19,1)	54(8,7)	83(10,7)	2,48(1,52-4,06)	0,000
	Não	123(80,9)	569(91,3)	692(89,3)	1,0	
Corticóides	Sim	4(3,1)	7(1,2)	11(1,6)	2,64(0,76-9,17)	0,112
	Não	123(96,9)	569(98,8)	692(98,4)	1,0	
Antibióticos	Sim	21(14,6)	49(7,9)	70(9,2)	1,98(1,15-3,42)	0,013
	Não	123(85,4)	569(92,1)	692(90,8)	1,0	
Anticonvulsionantes	Sim	3(2,4)	7(1,2)	10(1,4)	1,98(0,50-7,77)	0,317
	Não	123(97,6)	569(98,8)	692(98,6)	1,0	
Antidepressivos	Sim	4(3,1)	5(0,9)	9(1,3)	3,70(0,98-13,98)	0,039
	Não	123(96,9)	569(99,1)	692(98,7)	1,0	
Anti-inflamatórios	Sim	3(2,4)	13(2,2)	16(2,3)	1,07(0,30-3,80)	0,920
	Não	123(97,6)	569(97,8)	692(97,7)	1,0	
Hormônios	Sim	10(7,5)	22(3,7)	32(4,4)	2,10(0,97-4,55)	0,054
	Não	123(92,5)	569(96,3)	692(95,6)	1,0	
Antieméticos	Sim	27(18,0)	123(18,0)	152(18,0)	0,99(0,63-1,58)	0,997
	Não	123(82,0)	569(82,0)	692(82,0)	1,0	

*Os totais podem variar em função das variáveis que não foram respondidas (*missing*).

**teste Qui-quadrado