



CARTAS AO EDITOR

Autism in 2016: additional discovery[☆]



Autismo em 2016: descoberta adicional

Caro Editor:

Posar e Visconti¹ recentemente publicaram sua revisão biomédica na área de pesquisa em autismo em 2016 com um foco especial na função hipotética de fatores ambientais, como poluição atmosférica. Os autores pesquisaram a literatura recente disponível na Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed) em busca de hipóteses interessantes publicadas entre 1º de janeiro de 2013 e 20 de agosto de 2016 (preferencialmente estudos de caso-controle que envolvessem participantes humanos) com palavras-chave. Embora os autores tenham identificado uma estratégia de busca, sua análise não considerou uma minianálise recém-publicada que identifica o papel de um poluente atmosférico agrícola específico, o óxido nitroso (N₂O), na etiopatogenia do autismo e em distúrbios do desenvolvimento neurológico de forma mais geral.

Fluegge² sugeriu repetidamente que a exposição ao N₂O ambiental pode aumentar a suscetibilidade a distúrbios do desenvolvimento neurológico, inclusive transtornos do espectro autista (TEA) e transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH). Uma análise epidemiológica inicial revelou uma associação entre o uso do pesticida glifosato e TDAH, porém análises posteriores de sensibilidade constataram que a associação provavelmente dependia do nível de urbanização da região e da forte associação específica do glifosato com fertilizantes nitrogenados e emissões presumíveis de N₂O.² Essas constatações foram reproduzidas em uma análise de interações por TEA (comunicação pessoal). Os mecanismos hipotéticos de interesse inerentes a essas associações incluíram os alvos farmacológicos conhecidos da exposição a N₂O de baixo nível, inclusive o antagonismo do receptor NMDA (Receptor de N-metil-D-aspartato), o estímulo da liberação de peptídeos opioides centrais e a supressão da atividade colinérgica.³ A análise é particularmente considerável porque o N₂O não foi considerado por Posar e Visconti,¹ assim como os estudos que incluem sua análise como poluente atmosférico capaz de causar consequências adversas à saúde humana e,

em especial, autismo. Portanto, é interessante ler a sugestão dos autores para investigar se há uma diferença na prevalência de autismo entre nações expostas a baixos níveis em comparação com as expostas a altos níveis do poluente.

Tian et al.⁴ relataram recentemente as taxas de mudança anuais de diversos fatores ambientais em diferentes continentes e constataram aumentos significativos no uso de fertilizantes nitrogenados na América do Norte de 1981 a 2010 e reduções significativas na Europa no mesmo período. Como o uso de fontes de nitrogênio antropogênicas é o contribuinte ambiental mais diretamente atrelado às emissões de N₂O,⁵ essa diferença continental no uso de fertilizantes nitrogenados há décadas é especialmente reveladora e sugere emissões de N₂O americanas derivadas dos fertilizantes nitrogenados mais altas em comparação com a Europa, fato confirmado pelo Painel Intergovernamental sobre Mudanças Climáticas (IPCC, 2015).⁶ Essa distinção geográfica pode explicar a dinâmica diferencial na prevalência de TEA.

Estudos epidemiológicos de base populacional da Europa indicam que grande parte do aumento na prevalência de TEA entre 1980 e 2003 pode ser atribuído a mudanças nas práticas administrativas e de divulgação,^{7,8} ao passo que a prevalência de TEA no Reino Unido nos anos posteriores pode ter se estabilizado.⁹ Esses dados defendem a possibilidade de que o aumento na prevalência registrada de TEA pode ser causado mais por mudanças administrativas. Contudo, o aumento pronunciado na prevalência de TEA nos Estados Unidos entre 2000 e 2012, em especial, não pode ser prontamente atribuído a qualquer evolução nos critérios diagnósticos, pois nenhuma alteração formal foi introduzida ou adotada nesse tempo, embora não possa ser desconsiderado que o aumento na prevalência de TEA nesse tempo pode ser atribuído a práticas duradouras de substituição ou acúmulo de diagnósticos iniciadas nas décadas anteriores.¹⁰ Portanto, isso abre a possibilidade de que contribuintes ambientais seculares, como N₂O ambiental, podem ter um papel na etiopatogenia de TEA de forma diferente nos continentes. Em vista dessa pesquisa, Posar e Visconti¹ devem expandir sua visão sobre a função da poluição atmosférica como um fator de risco de TEA. Se levarmos em conta que o N₂O não é considerado um poluente prejudicial à saúde humana pela literatura nem por representantes de governo, parece necessária uma reavaliação desse poluente ambiental específico.

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.12.001>

[☆] Como citar este artigo: Fluegge K. Autism in 2016: additional discovery. J Pediatr (Rio J). 2017;93:308–9.

Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Posar A, Visconti P. Autism in 2016: the need for answers. *J Pediatr* (Rio J). 2017;93:111–9.
2. Fluegge K. Glyphosate use predicts ADHD hospital discharges in the Healthcare Cost and Utilization Project Net (HCUPnet): a two-way fixed-effects analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0133525.
3. Fluegge K. Does environmental exposure to the greenhouse gas, N₂O, contribute to etiological factors in neurodevelopmental disorders? A mini-review of the evidence. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016;47:6–18.
4. Tian H, Chen G, Lu C, Xu X, Ren W, Zhang B, et al. Global methane and nitrous oxide emissions from terrestrial ecosystems due to multiple environmental changes. *Ecosyst Health Sustain*. 2015;1:1–20.
5. Park S, Croteau P, Boering KA, Etheridge DM, Ferretti D, Fraser PJ, et al. Trends and seasonal cycles in the isotopic composition of nitrous oxide since 1940. *Nat Geosci*. 2012;5:261–5.
6. Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC). Climate Change 2001: Mitigation [cited 4 July 2016]. Available from: <http://www.ipcc.ch/ipccreports/tar/wg3/index.php?idp=11>
7. Lundström S, Reichenberg A, Anckarsäter H, Lichtenstein P, Gillberg C. Autism phenotype versus registered diagnosis in Swedish children: prevalence trends over 10 years in general population samples. *BMJ*. 2015;350:h1961.
8. Hansen SN, Schendel DE, Parner ET. Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA Pediatr*. 2015;169:56–62.
9. Taylor B, Jick H, Maclaughlin D. Prevalence and incidence rates of autism in the UK: time trend from 2004–2010 in children aged 8 years. *BMJ Open*. 2013;3:e003219.
10. Committee to Evaluate the Supplemental Security Income Disability Program for Children with Mental Disorders; Board on the Health of Select Populations; Board on Children, Youth, and Families; Institute of Medicine; Division of Behavioral and Social Sciences and Education; The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Boat TF, Wu JT, eds. Mental disorders and disabilities among low-income children. Washington (DC): National Academies Press (US). 14, Prevalence of autism spectrum disorder [cited 4 July 2016]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK332896/>

Keith Fluegge

Institute of Health and Environmental Research, Cleveland, Estados Unidos

E-mail: keithfluegge@gmail.com

2255-5536/

© 2016 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Authors' reply: "Autism in 2016: additional discovery"☆



Resposta do autor: "Autismo em 2016: descoberta adicional"

Caro Editor:

Fluegge, em sua carta,¹ comentou sobre nossa revisão a respeito da etiopatogenia do transtorno do espectro do autismo (TEA) e destacou o possível papel de um gás poluente atmosférico e de efeito estufa, o óxido nitroso (N₂O), bem conhecido como gás do riso, usado em cirurgia por suas propriedades analgésicas e anestésicas.² Em 2006, Cohen considerou a hipótese de envolvimento do N₂O na etiopatogenia do TEA, observou que quantidades elevadas de N₂O no sangue podem explicar o riso incontrolado e o alto limiar de dor detectado em alguns indivíduos com TEA.² Por alguns anos, essa hipótese passou despercebida, apesar de muitos estudos terem sido feitos, principalmente nos Estados Unidos da América (EUA), para investigar a possível associação entre vários poluentes atmosféricos e um aumento no risco de TEA. Os dados desses estudos sugerem o envolvimento da

exposição precoce a vários poluentes atmosféricos (inclusive ozônio, óxido nítrico, dióxido de nitrogênio, monóxido de carbono, dióxido de enxofre, particulado de diesel, alguns metais pesados, solventes aromáticos) na etiopatogenia do TEA. Recentemente, Fluegge mencionou, por várias vezes, a teoria de que a exposição precoce ao N₂O pode aumentar o risco de distúrbios do desenvolvimento neurológico, inclusive os TEAs, e, em uma revisão, ele descreveu em detalhes vários possíveis mecanismos etiopatogênicos por meio dos quais o N₂O pode levar a distúrbios do desenvolvimento neurológico, inclusive desregulação dopaminérgica; antagonismo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA); ativação do receptor kappa-opioide; e inibição colinérgica dos receptores α 7.³

Acreditamos que é válido qualquer esforço para melhorar o entendimento da etiopatogenia dos TEAs e, principalmente, as causas de sua prevalência drasticamente crescente observada nas últimas décadas, pelo menos nos EUA.⁴ Contudo, no momento, não há estudo, retrospectivo ou prospectivo, que envolva indivíduos humanos que sugerem uma associação entre a exposição precoce à poluição por N₂O e o aumento no risco de TEA. Por esse motivo, em nossa revisão, não mencionamos o N₂O entre os poluentes envolvidos na etiopatogenia do TEA com base nos dados atualmente disponíveis. Além disso, acreditamos que focar em um único poluente hipotético na pesquisa com relação à etiopatogenia do TEA pode ser algo enganoso. Considerando a miríade de possíveis poluentes aos quais um indivíduo é exposto a partir dos estágios iniciais da vida intrauterina, acreditamos que é provável que não apenas um poluente, mas uma interação complexa entre vários poluentes, possa ser o fator determinante no aumento do risco de TEA por meio, por exemplo, de mecanismos epigenéticos. De fato, de acordo

DOIs of original articles:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2016.12.002>,

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2016.12.001>.

☆ Como citar este artigo: Posar A, Visconti P. Authors' reply: "Autism in 2016: additional discovery". *J Pediatr* (Rio J). 2017;93:309–10.