



# REVISTA INTERDISCIPLINAR CIÊNCIAS E SAÚDE

V.4, N.2 - Edição 2017

## **A influência dos fatores ambientais na incidência do autismo** *The influence of environmental factors on the incidence of autism*

**Andressa Mikaely Alves de Sousa**

Pesquisa e redação do manuscrito. Acadêmica do 3º período de Medicina do Centro de Ensino Uninovafapi  
E-mail: andressa.mikaely.a@hotmail.com

**Isadora Machado Sanches**

Pesquisa e redação do manuscrito. Acadêmica do 3º período de Medicina do Centro de Ensino Uninovafapi  
E-mail: sanches.isa6@gmail.com

**Lais Santos Dantas**

Pesquisa e redação do manuscrito. Acadêmica do 3º período de Medicina do Centro de Ensino Uninovafapi  
E-mail: lais\_sdantas@hotmail.com

**Daniela Moura Parente Ferrer de Almeida**

Revisão crítica do manuscrito. Doutora em ciências médicas, na área de biotecnologia  
Docente da disciplina de genética médica do Centro universitário Uninovafapi

**Autor principal**

**Isadora Machado Sanches**

Acadêmica do 3º período de Medicina do Centro de Ensino Uninovafapi  
Endereço: Rua Vitorino Orthiges Fernandes, 6123- Uruguai, Teresina – PI, 64073-505  
E-mail: sanches.isa6@gmail.com.com

### **RESUMO**

Este estudo tem como objetivo discutir o autismo, observando as influências exógenas que acentuam sua incidência. Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada na literatura especializada através de consulta a artigos científicos selecionados através de busca no banco de dados da Medline, Lilacs, Pubmed e Scielo no período de fevereiro a maio de 2017. Os resultados encontrados sobre o autismo e as influências externas apontaram diversos fatores que aumentam as chances de nascimento de um indivíduo autista e que até hoje são pouco estudados e trabalhados, mas que merecem destaque nos estudos sobre autismo. Deste trabalho foi possível entender os fatores que influenciam na ocorrência de autismo na sociedade. Por isso, é necessário salientar que outras pesquisas e estudos devem ser feitos nessa área para que se aprofunde o conhecimento das causas do autismo, tanto ambientais quanto genéticas, para que se desenvolvam estratégias para controlar, diminuir e tratar o Transtorno do Espectro Autista (TEA).

**Palavras-chave:** Transtorno Autístico, Vitamina D, Prematuridade, Mutação.

### **ABSTRACT**

This study aims to discuss autism, noting the exogenous influences that accentuate your incidence. This is a bibliographical review based on the specialized literature through consultation of scientific articles selected through search in the database of Medline, Lilacs, Pubmed e Scielo from February to May 2017. The results found on autism and external influences Pointed out several factors that increase the chances of the birth of an autistic individual and which are still poorly studied and studied, but which deserve attention in autism studies. From this work it was possible to understand the factors that influence the occurrence of autism in society. Therefore, it is necessary to point out that other research and studies should be done in this area to deepen the knowledge of the causes of autism, both environmental and genetic, to develop strategies to control, reduce and treat Autism Spectrum Disorder (TEA).

**Key words:** Autistic Disorders, Vitamin D, Premature, Mutation

## INTRODUÇÃO

O autismo começou a ser descrito por Kanner em 1943, quando esse psiquiatra americano começou a agrupar pela primeira vez um conjunto de comportamentos aparentemente característicos, que onze crianças que este seguia, manifestavam. Ou seja, enumerou um conjunto de características que teoricamente podiam identificar as crianças com este tipo de distúrbio (LEDERMAN, 2015 apud AARONS, GITTENS, 1992).

Segundo Muratori et al. (2014) o autismo é um transtorno do desenvolvimento cerebral que se expressa por meio de uma anomalia do comportamento social, tratando-se de um distúrbio neurobiológico provavelmente de natureza genética. Parece que o déficit neurobiológico que está na base do Transtorno consiste numa anomalia do desenvolvimento das conexões cerebrais. Sendo assim, o distúrbio da conectividade neuronal no autista é caracterizado por um excesso de conexões locais e uma falha nas conexões de maior distância, resultando numa inadequada regulação entre os processos de excitação e inibição.

As perturbações do espectro do autismo (PEA) constituem-se como perturbações do neurodesenvolvimento, incluindo alterações comportamentais, de comunicação e de interação social (PORTO, 2013).

Aparece nos três primeiros anos de vida e como afeta o processamento de informações no cérebro, a forma como as células nervosas e suas sinapses se conectam e se organizam é afetada. É um dos três distúrbios reconhecidos do espectro do autismo (ASD), sendo os outros dois a Síndrome de Asperger, com a ausência de atrasos no desenvolvimento cognitivo e o Transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação.(OLIVEIRA, 2012 apud PARR,2010)

De acordo com Silva (2015), na década de 1970 a incidência do autismo era de 3/10.000 crianças. Nos últimos anos, o número de casos vem aumentando por razões desconhecidas, nos Estados Unidos a prevalência é de 66/10.000 crianças e no Brasil encontrou-se prevalência de 27.2/10.000 crianças.

Mesmo sendo um tema bastante conhecido e difundido, ainda se mostra atual, visto que a incidência de casos de autismo tem aumentado nos últimos anos. Todavia, não está claro o porquê desse aumento e suas causas ainda são desconhecidas. Acredita-se que se pode identificar uma causa genética em cerca de 40% dos casos. Os 60% restantes estão associados a fatores externos, tais como o déficit de vitamina D materna, uso de antidepressivos durante a gestação, a idade avançada dos pais na concepção do bebê, prematuridade do parto, gripe ou febre persistente, tabagismo e poluição do ar (LEDERMAN, 2016 apud BRUNONI, 2011).

Nesse contexto, o presente artigo teve como objetivo identificar, descrever e analisar os artigos científicos encontrados na literatura sobre influência de fatores exógenos no desenvolvimento do autismo, enfatizando, dentre eles, a diminuição da concentração de vitamina D na gravidez, o parto prematuro e a idade avançada dos pais.

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão integrativa acerca do autismo e da influência de fatores ambientais que aumentam sua incidência. Teve-se como finalidade buscar e sintetizar as evidências disponíveis no que se refere à temática escolhida.

A busca bibliográfica foi realizada de fevereiro de 2017 a maio de 2017, nas bases de dados da Medline, Lilacs, Pubmed e Scielo, nos idiomas inglês e português, abrangendo artigos publicados entre janeiro de 2012 e maio de 2017. Os descritores utilizados foram: transtorno autístico, vitamina D, recém-nascido prematuro. Foram utilizados

os operadores booleanos AND e OR cruzando-se os descritores anteriormente relacionados nas bases de dados citadas.

No estudo, foram incluídos artigos originais de revisão bibliográfica que incluíssem o tema escolhido. Foram excluídos os artigos, editoriais, opiniões/comentários e matérias de jornais e revistas não acadêmicas, que embora contemplassem o tema Influência de fatores ambientais no desenvolvimento do autismo, não comentavam sobre como os fatores externos de fato contribuíam para o desenvolvimento dessa síndrome.

Nessas pesquisas registraram-se os artigos sobre alguns dos fatores que contribuem para o desenvolvimento dessa síndrome, tais como a vitamina D, o parto prematuro e a idade parental avançada. Assim, para melhor compreensão dos estudos, os resultados foram agrupados em três categorias, apresentadas na sequência.

## RESULTADOS

Após a leitura de 31 publicações de artigos com resumo e disponibilidade online na íntegra, inicialmente selecionados pelos descritores, foi realizada uma nova seleção, restando somente 18, que foram analisados quanto aos fatores ambientais e como estes influenciam na incidência de casos de autismo.

## DISCUSSÃO

### A relação entre a vitamina D e o autismo

Sabe-se que estruturalmente, a vitamina D faz parte de um grupo de esteroides e é de crucial importância no metabolismo do cálcio e do fósforo. A maior fonte de Vitamina D vem da conversão do 7-deidrocolesterol para a pré-vitamina D3 na pele pela radiação solar UVB. Após uma reação fotoquímica na pele o 7-deidrocolesterol produz um intermediário conhecido como colecalciferol que é transportado para o fígado, produzindo o calcidiol. Este retorna à circulação e é então levado ao rim onde sofre uma segunda hidroxilação, produzindo calcitriol ou 1,25dihidroxicolecalciferol (DELVIN et al, 2012).

Acredita-se que a forma ativa da Vitamina D possa ser responsável pela regulação de cerca de 200 genes, o que pode justificar a sua importância para o TEA (Transtorno do Espectro Autista) uma vez que este transtorno também possui fator genético envolvido e sua deficiência poderia facilitar a expressão desses genes (SILVA, 2015 apud HOLICK, 2011).

Sabe-se também que os níveis de Vitamina D caem durante o terceiro trimestre de gravidez em gestantes com níveis de vitamina D deficientes. Isso é especialmente verdadeiro quando o terceiro trimestre ocorre no inverno, curiosamente há um número considerável de esquizofrênicos que nascem no inverno ou no início da primavera. Um caso recente de uma criança na China mostrou que após suplementação com Vitamina D houve melhora não só dos níveis séricos de Vitamina D, mas também dos problemas comportamentais e estereotípias do espectro autista (SILVA, 2015).

Segundo Silva (2015), estudos epidemiológicos correlacionam a variação sazonal com a prevalência de nascimento de crianças com autismo, visto que existem hipóteses correlacionando baixos níveis séricos de hidroxivitamina D e exposição aos raios UVB como um fator de risco para o desenvolvimento do autismo. Assim, um estudo observou que nos meses de março, julho e outubro as radiações UVB são maiores do que no mês de janeiro e que isso impacta diretamente na produção de Vitamina D endógena. (SILVA, 2015)

Deste modo, Oliveira (2012), pela análise de dados relativos à estação do ano e à latitude em que ocorreu o nascimento de crianças autistas, concluiu que níveis baixos de vitamina D maternos são um fator de risco para o desenvolvimento de autismo, sendo este maior se a gravidez decorre no inverno e em regiões de latitudes maiores.

Oliveira (2012) relata que Fernell&Barnevik-Olsson et al. (2010) dosaram os níveis de 25(OH) D em mães suecas, de origem Somália, cujos filhos eram autistas. Os resultados apontaram que essas mães possuíam baixos níveis de 25(OH)D, isso sugere que as crianças com o espectro autista teriam um déficit de Vitamina D desde o pré-natal. Durante a gravidez e a lactação, ocorrem mudanças significativas no metabolismo do cálcio e Vitamina D para prover as necessidades de mineralização óssea do feto, e neste sentido, as gestantes têm sido identificadas como um grupo de alto risco, em que a prevalência de deficiência de Vitamina D oscila entre 20- 40%.

O fato de existirem níveis elevados de receptores para a vitamina D no cérebro fetal, os quais vão aumentando ao longo da gestação, serve como indicador da sua importante função para o normal desenvolvimento cerebral. Assim sendo, pode colocar-se a hipótese de que a deficiência em vitamina D durante o neurodesenvolvimento conduz, não só a um anormal desenrolar deste processo, mas também a um aumento da suscetibilidade a outros fatores de risco, como infecções maternas, stress e químicos neurotóxicos, pela maior debilidade da função imunitária (KOCOVSKA, 2012). Sobre esse mesmo aspecto, é importante afirmar que na sua forma bioativa, a vitamina D intervém entre muitas outras funções fisiológicas, na modulação da imunidade inata e autoimunidade e auxilia na ativação de numerosos genes, incluindo alguns que têm sido relacionados com o autismo, regulando a sua expressão (OLIVEIRA, 2012). Com isso, estão incluídas mutações genéticas relacionadas com a função nervosa, no qual a vitamina D tem demonstrado um papel importante, pois baixos níveis dessa substância podem aumentar a suscetibilidade a infecções e a doenças autoimunes (KOCOVSKA, 2012). Um estudo realizado por Khamphongphane (2012) constatou que os vírus influenza, por exemplo, são mais ativos nos meses de inverno, por isso se pode observar que níveis adequados de vitamina D neste período se tornam ainda mais importantes na proteção contra as infecções maternas causadas por estes vírus que, assim, poderão ter efeitos adversos no desenvolvimento cerebral, aumentando o risco de autismo.

### **Autismo e parto prematuro**

Outro fator externo que tem respaldo no desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista é o parto prematuro. A prematuridade (PT) e o baixo peso ao nascimento (BP), caracterizados pela idade gestacional inferior a 37 semanas e pelo peso inferior a 2.500g, respectivamente, podem ser associados a fatores gestacionais, como o uso de cigarro e a qualidade do pré-natal (SILVEIRA, 2012 apud NICLASSEN, 2007).

A literatura tem apontado atraso significativo no desenvolvimento linguístico das crianças nascidas prematuras e com baixo peso, com idade em torno dos 12 meses e 24 meses, além da associação de atrasos na linguagem, cognição e psicomotricidade aos 36 meses. Em relação à cognição, tem sido identificada menor habilidade cognitiva e memória diária inferior em crianças prematuras. Dificuldades no comportamento pessoal-social de crianças PTBP também podem ser observadas (SILVEIRA, 2012 apud CHERMONT et al., 2005; OLIVEIRA, LIMA, GONÇALVES, 2003; SCHIRMER, PORTUGUEZ, NUNES, 2006).

Silveira (2012) encontrou relações entre risco para problemas de comportamento aos cinco anos de idade e baixo tônus vagal cardíaco neonatal, diminuição da regulação emocional aos 12 meses, da atenção aos dois anos e atraso no desenvolvimento motor aos cinco anos.

A literatura, portanto, aponta que riscos sociais podem estar associados e ter efeito cumulativo e diferenciado, com os fatores de risco familiares afetando diferentes áreas do desenvolvimento e os fatores de risco perinatais afetando áreas motoras e cognitivas (SILVEIRA, 2012 apud LAUCHT, SCHMIDT, ESSER, 2004).

M-CHAT e ABC/ICA são escalas utilizadas para avaliar e rastrear sinais sugestivos de TEA. Foram feitos rastreamentos aos 18 meses de idade e sendo encontrados 6,7% de rastreamentos positivos pelo M-CHAT, ao passo que utilizando o rastreamento pelo M-CHAT e ABC/ICA encontrou-se uma porcentagem de 5,2% de rastreamentos positivos para sinais compatíveis de TEA. Todos os prematuros avaliados em alguma etapa deste estudo apresentaram atraso no desenvolvimento e necessidade de intervenções. Conclui-se que prematuros com baixo peso apresentam maior frequência de sinais sugestivos de TEA (LEDERMAN et al., 2015)

Nesse contexto, todas as taxas de rastreio positivo foram para sinais de TEA, que em populações de prematuros são mais elevadas do que em populações de crianças nascidas a termo. Dessa forma, estudos envolvendo prematuros nascidos com diferentes idades gestacionais demonstraram que ambos os grupos apresentaram atrasos sutis em funções neuropsicológicas e comportamentais aos 3 anos de idade em relação aos controles nascidos a termo. O desempenho foi pior naqueles nascidos com menos de 26 semanas de gestação, seguidos pelo grupo entre 26 e 33 semanas de gestação; a imaturidade neurobiológica permaneceu como influência preponderante nos resultados pré-escolares, medidos a partir do desempenho em medidas de habilidade verbal, motora fina, visuomotora, conceitos numerais primários e comunicação funcional (LEDERMAN, 2015 apud BARON et al., 2011).

No estado pré-natal, é concebível que a fisiopatologia, que limitou o crescimento fetal, também comprometeu o desenvolvimento neurológico. De interesse primário é a restrição do crescimento intrauterino (IUGR) devido à insuficiência placentária, no qual o feto não atinge seu potencial de crescimento devido ao transporte limitado de nutrientes e oxigênio. As consequências neonatais da acidose intrauterina incluem encefalopatia isquêmica hipóxica, hemorragia intraventricular e leucomaláciaperiventricular. Não surpreende que o RCIU esteja associado a desfechos de desenvolvimento neurológico deficiente incluindo dificuldades comportamentais e escolares, déficits cognitivos, e paralisia cerebral. É, portanto, concebível que o RCIU possa contribuir para as manifestações de autismo observadas em crianças SGA (MOORE et al., 2012).

As regiões afetadas são frontoparietal, pré-frontal e córtex cingulado anterior, que formam a base da rede de saliência descrita usando imagens funcionais baseadas em tarefas em adultos, o que pode ser relevante para a alta incidência de dificuldades experimentadas por crianças nascidas prematuras, especialmente no que diz respeito ao déficit de atenção, ansiedade e distúrbios do espectro autista que persistem na idade adulta (TOULMIN, HILARY, 2015).

Uma análise secundária recente constatou que o alargamento ventricular previu ASD (Síndrome do Desenvolvimento Autista) aos 16 e 21 anos de idade, além de ser encontrada lesão cerebelar em ultra-sonografias cranianas neonatais e a ressonância magnética previu uma tela ASD-positiva. Imagens posteriores também mostram valor. Em recém-nascidos muito prematuros com lesão cerebelar, as medidas baseadas em ressonância magnética do volume pré-frontal menor aos 3 anos de idade foram associadas a mais problemas relatados na Lista de Verificação Modificada para o Autismo em Bebês (HOFHEIMER et al., 2014).

Assim, o baixo BW (peso ao nascimento) pode refletir um maior grau de prematuridade, que é um conhecido fator de risco para o autismo. Encontramos uma relação dicotômica entre LGA (idade gestacional grande), BW e autismo em prematuros e lactentes a termo. O risco aumentado de autismo visto em lactentes LGA termo pode refletir a exposição direta a anormalidades metabólicas maternas, como diabetes e obesidade, alterações inflamatórias associadas com anormalidades metabólicas maternas, complicações de trabalho de parto, trauma de nascimento ou distúrbios metabólicos pós-natais (MOORE et al., 2012).

## Autismo e idade parental

Ao longo da vida do homem, inúmeras são as divisões nas suas células germinativas, 23 novas a cada ano e aos 40 anos de idade atinge um total de 660 divisões, fato esse que eleva a probabilidade de ocorrência de mutações pontuais podendo ter consequências na prole. Em estudos realizados com uma população de judeus registrou-se a ocorrência de um aumento de risco de autismo, quando associado à idade paterna (SANTOS, 2015).

Tem sido sugerido ainda que mutações *de novo* ocorridas na linha de células germinativas masculinas são base da associação, em que a grande taxa de replicação do genoma das células germinativas, durante a vida, introduz a possibilidade de mutações de erro de cópia. Há, inclusive, a possibilidade de que algumas mutações *de novo*, relacionadas à idade paterna, não resultem em resultados adversos para a saúde da prole, mas ainda contribuam com o peso global das mutações herdadas pelas gerações subsequentes, como os netos (FRANS, 2013).

De acordo com Idring (2014), em 1984 a idade média de parto para as mães era de 28,6 anos, sofrendo variação para 31,2 anos até o ano de 2003; enquanto a idade média dos pais subiu de 31,6 anos para 34 anos, durante o mesmo período. Foi dito também que probabilidade de TEA não é afetada pela idade materna até 29 anos, porém, após essa faixa etária há o aumento linear a cada ano avançado.

Ainda em relação à mesma pesquisa, verificou-se que o risco absoluto relacionado à idade materna é mais grave que o risco absoluto relativo à idade paterna. Por exemplo, ainda de acordo com a pesquisa citada, em mães com idade entre 35-39 anos é estimado um número de 14,06 casos a cada 1000, enquanto que para os pais, em idade semelhante, o risco estimado é de 12,36 a cada 1000 casos (IDRING, 2014).

Segundo Frans (2013), análises de regressão logística das idades parentais revelam o aumento significativo do risco de autismo infantil em idade paterna com 35 anos ou mais. Assim sendo, fica evidente a relação proporcional entre o aumento da idade e o aumento do risco de autismo. E após os ajustes sobre a idade da mãe, o efeito da idade paterna foi encontrado para sujeitos de 30 anos ou mais, sendo que o maior risco é encontrado em homens a partir dos 50 anos.

Percebe-se a relação entre a idade parental e o autismo na prole está mais clara, mas há ainda um aspecto a ser mencionado. De acordo com Sandin (2015), há muito a ser esclarecido em relação ao efeito combinado entre idade paterna e materna no autismo, no entanto, houve evidências de que há influência dessa associação das idades com o aumento dos riscos de se ter um filho com o fenótipo autista.

Evidências no estudo mostram que o risco de TEA na descendência é mais alto com pais de idades mais elevadas, e outro fator também se revelou um possível agravante desse risco: a discrepância entre a idade materna e paterna (SANDIN, 2015). Para Idring (2014), em mães com idade < 35 anos, o aumento de 1 ano e 5 anos na idade paterna elevou linearmente a probabilidade de uma criança com TEA em 1.02; já para mães com idade superior a 35 anos, a idade paterna não influenciou nas probabilidades. Em relação às idades paternas, pais com idade < 40 anos e o aumento de 1 ano na idade materna (para mães com até 30 anos) não teve impacto no risco, mas se esse aumento da idade materna for em mães com idade > 30 há uma elevação dos riscos de TEA em 1.04 para pais com idade superior a 40 anos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após as leituras dos trabalhos utilizados como referência, fica evidente a importância de aspectos ambientais, tais como os apresentados, para o autismo. Dessa forma, ao avaliar pacientes portadores de TEA, é

importante levar em consideração outros fatores além dos genéticos, o que ajudará na produção de uma maior compreensão sobre esses casos e, certamente, possibilitará novas formas de análises, estudos e tratamentos para tal patologia.

Durante processo de pesquisa e redação do presente trabalho muitas foram as possíveis fontes para a relação do autismo com vitamina D, que envolvem, assim, a exposição solar e fatores imunitários relacionados a baixa dosagem dessa substância, o que leva a uma certeza maior de que a patologia e a vitamina D estão inter-relacionados, sendo evidente que buscar alternativas para prevenir esse déficit é de suma importância para reduzir as ocorrências de autismo.

No que diz respeito à relação do autismo com a prematuridade e baixo peso ao nascer, percebeu-se que os bebês incluídos no grupo de estudo apresentaram dificuldades no desempenho cognitivo, linguístico e motor, além de problemas de comportamentais. Logo, é de suma importância que haja monitoramento no desenvolvimento dessas crianças a partir de atividades que as avaliem e as estimulem precocemente com atenção voltada para o contexto familiar e social no qual a criança está inserida. Além disso, é relevante o papel que os serviços de atenção à saúde podem desempenhar desde que contemplem programas educativos direcionados aos familiares, com ênfase no treinamento de habilidades parentais ao contexto da prematuridade e do baixo peso e que sejam voltadas à estimulação das habilidades cognitivas, linguísticas, motoras e comportamentais das crianças, com ênfase nas habilidades cognitivas.

Outrossim, no processo de redação do presente artigo, também ficou claro a influência da idade parental no aumento do risco para TEA em filhos e até netos. Uma nova forma de estudo dessa relação foi percebida, como a importância da correlação de idades paterna e maternas, o que revela outras possibilidades de interferência das idades parentais no risco para o autismo.

Dessa forma, depreende-se que somado aos fatores genéticos tem-se os ambientais, que refletem no desenvolvimento do transtorno autístico. Em virtude disso, é imprescindível que haja um diagnóstico precoce desse distúrbio, a fim de trabalhar na melhora dos aspectos cognitivos, motores e comportamentais do indivíduo autista.

## REFERENCIAS

DE LUCA, GC Kimball SM, Kolasinski J, Ramagopalan SV, Ebers GC Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *NeuropatholApplNeurobiol* 2013 Aug;(39):458-484.

DELVIN, Edgard et al. Role of vitamin D in acquired immune and autoimmune diseases. **Criticalreviews in clinicallaboratorysciences**, v. 51, n. 4, p. 232-247, 2014.

DE SOUSA, Pedro Miguel Lopes; DOS SANTOS, Isabel Margarida Silva Costa. **Caracterização da Síndrome Autista**. Acesso em, v. 10.2016.

FRANS, E. et al. **Autism Risk Across Generations: A Population Based Study of Advancing Grandpaternal and Paternal Age**. *JAMA Psychiatry*, v.70, n. 5, p. 516-521, 2013.

HOFHEIMER, Julie A.; SHEINKOPF, Stephen J.; EYLER, Lisa T. Autism risk in very preterm infants—new answers, more questions. **The Journal of pediatrics**, v. 164, n. 1, p. 6-8, 2014.

INDRING, S. et al. **Parental age and the risk of autism spectrum disorders: findings from a Swedish population-based cohort**. *International Journal of Epidemiology*, v. 43, n. 1, p. 107-115, 2014.

KHAMPHAPHONGPHANE B, Ketmayoon P, Lewis HC, Phonekeo D, Sisouk T, Xayadeth S, et al. **Epidemiological and virological characteristics of seasonal and pandemic influenza** in Lao PDR, 2008-2010. *Influenza and other respiratory viruses*. 2012 Jun 21.

KOCOVSKA E, Fernell E, Billstedt E, Minnis H, Gillberg C. **Vitamin D and autism**: Clinical review. *Research in developmental disabilities*. 2012; 33(5):1541- 50.

KUZNIEWICZ, Michael W. et al. Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. **The Journal of pediatrics**, v. 164, n. 1, p. 20-25, 2014.

LEDERMAN, Vivian Renne Gerber et al. **Rastreamento de sinais sugestivos de transtorno do espectro do autismo em prematuros de muito baixo peso ao nascer utilizando o M-CHAT e ABC/ICA**. 2016.

MOORE, Gaea Schwaebe et al. **Autism risk in small-and large-for-gestational-age infants**. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 206, n. 4, p. 314. e1-314. e9, 2012.

MURATORI, F. **O diagnostico precoce do autismo: guia prático para pediatras**. Trad. Camilla Carmelo de Siervi e Daniele de Brito Wanderley. Ed. Núcleo Interdisciplinar de Intervenção Precoce de Bahia: Salvador, 2014.

OLIVEIRA, Ana Luísa Tavares Dias de. **Intervenção nutricional no Autismo**. 2012.

RIBEIRO, Ilda Patrícia; FREITAS, Manuela; OLIVA-TELES, Natália. **As Perturbações do Espectro do Autismo: Avanços da Biologia Molecular**. *Nascer e Crescer*, Porto , v. 22, n. 1, p. 19-24, mar. 2013.

SANDIN, S. et al. **Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents**. *Molecular Psychiatry*, v. 21, p. 695-700, 2015.

SANTOS, J. **Envelhecimento e fertilidade masculina**. 2015.

SILVA, Cledson Marques da. **Autismo e vitamina D: uma revisão da literatura**. 2016.

SILVEIRA, Kelly Ambrósio; SRF, Enumo. **Riscos biopsicossociais para o desenvolvimento de crianças prematuras e com baixo peso**. *Paidéia*, v. 22, n. 53, p. 335-345, 2012.