

## 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, N<sub>2</sub>O, 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,<sup>1</sup> 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 (N<sub>2</sub>O), bem conhecido como gás do riso, usado em cirurgia por suas propriedades analgésicas e anestésicas.<sup>2</sup> Em 2006, Cohen considerou a hipótese de envolvimento do N<sub>2</sub>O na etiopatogenia do TEA, observou que quantidades elevadas de N<sub>2</sub>O no sangue podem explicar o riso incontrolado e o alto limiar de dor detectado em alguns indivíduos com TEA.<sup>2</sup> 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 N<sub>2</sub>O 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 N<sub>2</sub>O 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 α7.<sup>3</sup>

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.<sup>4</sup> Contudo, no momento, não há estudo, retrospectivo ou prospectivo, que envolva indivíduos humanos que sugerem uma associação entre a exposição precoce à poluição por N<sub>2</sub>O e o aumento no risco de TEA. Por esse motivo, em nossa revisão, não mencionamos o N<sub>2</sub>O 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.

com von Ehrenstein et al., sugerimos considerar a possibilidade de que não poluentes isolados, mas, em vez disso, uma mistura de poluentes estar envolvida na etiopatogenia do TEA, devido aos efeitos sinérgicos.<sup>5</sup> Contudo, com base nas observações de Fluegge, consideramos recomendável incluir o N<sub>2</sub>O entre os poluentes a serem monitorados nos estudos epidemiológicos futuros sobre os fatores de risco do TEA.

Em nossa opinião, as outras considerações de Fluegge sobre a dinâmica diferencial hipotética na prevalência do TEA entre o EUA e a Europa<sup>1</sup> são mais questionáveis. Conforme relatado por Boilson et al., na Europa há uma falta de dados sistemáticos e confiáveis relacionados à prevalência do TEA,<sup>6</sup> ao contrário dos EUA, onde o sistema da Rede de Monitoramento do Autismo e Transtornos de Desenvolvimento fornece periodicamente estimativas sobre a prevalência do TEA entre as crianças.<sup>4</sup> Portanto, atualmente, parece ser inviável uma comparação real entre a dinâmica da prevalência do TEA nos EUA e na Europa nas últimas décadas.

Sentimos a necessidade de fazer uma última observação: em sua carta,<sup>1</sup> Fluegge menciona um de seus artigos<sup>7</sup> que foi, contudo, retratado.<sup>8</sup> Acreditamos que não é uma escolha ideal mencionar um trabalho retratado, apesar de refletir o que os autores pensam.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

A Cecilia Baroncini, pela revisão do inglês.

## Referências

1. Fluegge K. Autism in 2016: additional discovery. *J Pediatr* (Rio J). 2017;93:308–9.
2. Cohen BI. Ammonia (NH<sub>3</sub>), nitric oxide (NO) and nitrous oxide (N<sub>2</sub>O) – The connection with infantile autism. *Autism*. 2006;10:221–3.
3. Fluegge K. Does environmental exposure to the greenhouse gas, N<sub>2</sub>O, contribute to etiological factors in neurodevelopmental disorders? A mini-review of the evidence. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016;47:6–18.
4. Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ*. 2016;65:1–23.
5. von Ehrenstein OS, Aralis H, Cockburn M, Ritz B. In utero exposure to toxic air pollutants and risk of childhood autism. *Epidemiology*. 2014;25:851–8.
6. Boilson AM, Staines A, Ramirez A, Posada M, Sweeney MR. Operationalisation of the European Protocol for Autism Prevalence (EPAP) for autism spectrum disorder prevalence measurement in Ireland. *J Autism Dev Disord*. 2016;46:3054–67.
7. 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.
8. PLoS One Staff. Retraction: 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:e0137489.

Annio Posar<sup>a,b,\*</sup> e Paola Visconti<sup>a</sup>

<sup>a</sup> IRCCS Institute of Neurological Sciences of Bologna, Child Neurology and Psychiatry Unit, Bolonha, Itália

<sup>b</sup> University of Bologna, Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, Bolonha, Itália

\* Autor para correspondência.

E-mail: [annio.posar@unibo.it](mailto:annio.posar@unibo.it) (A. Posar).  
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/>).