



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

ANDRÉA TENÓRIO DINIZ GONÇALVES

**PREVALÊNCIA DOS FATORES DE RISCO PERINATAS ENTRE CRIANÇAS
COM TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO E CRIANÇAS COM
PARALISIA CEREBRAL**

TESE DE DOUTORADO

**SALVADOR/BA
2022**

ANDRÉA TENÓRIO DINIZ GONÇALVES

**PREVALÊNCIA DOS FATORES DE RISCO PERINATIAS ENTRE CRIANÇAS
COM TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO E CRIANÇAS COM
PARALISIA CEREBRAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Orientadora: Dr^a. Milena Pereira Pondé

**SALVADOR/BA
2022**

ANDRÉA TENÓRIO DINIZ GONÇALVES

**PREVALÊNCIA DOS FATORES DE RISCO PERINATAS ENTRE
CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO E
CRIANÇAS COM PARALISIA CEREBRAL**

Tese apresentada a Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública, como
requisito parcial à obtenção do Título
de Doutora em Medicina e Saúde
Humana.

Salvador, de de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Larissa Soares Ornellas Farias
Doutora em Psychopathologie Fondamentale et Psychanalyse
Universidade do Estado da Bahia, UNEB

Prof.^a Dra. Edna Bittelbrunn
Doutora em Educação e Contemporaneidade
Universidade do Estado da Bahia, UNEB

Profa. Dra. Lícia Maria Oliveira Moreira
Doutora em Medicina e Saúde
Universidade Federal da Bahia, UFBA

Profa. Dra. Isabella Regina Gomes de Queiroz
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

Prof. Dr. Gustavo Marcelino Siquara
Doutor em Psicologia
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

À Júlia e Rafael,
com quem mais aprendo.

AGRADECIMENTOS

À Milena Pondé, pela sabedoria, gentileza e generosidade.

Ao prof. Mário Almeida, pela disponibilidade e valiosas contribuições.

À Luciana Soares, pela grande ajuda na organização dos dados.

À Manoela Cerqueira, por fazer a diferença, introduzindo a empatia na burocracia.

À Andréa Ferreira pela excelência na análise dos dados.

Às crianças do Centro de Prevenção e Reabilitação de Deficiências (CEPRED), por provocarem em mim os primeiros questionamentos sobre a comorbidade PC-TEA.

RESUMO

Introdução: Uma combinação de fatores genéticos e ambientais contribui para a etiologia do transtorno do espectro autista (TEA). Fatores genéticos representam em torno de 35-40% da causalidade e 60-65% são fatores ambientais pré, peri e pós-natais. Alguns estudos demonstram uma frequência 2 a 4 vezes maior de TEA em crianças com paralisia cerebral. A sobreposição em achados comportamentais e motores entre essas duas condições pode indicar fatores de risco ou etiologias comuns. O objetivo foi testar a hipótese de que a prevalência dos fatores de risco perinatais em crianças com paralisia cerebral são diferentes em relação às crianças com TEA. **Método:** estudo clínico retrospectivo comparativo, baseado em dados secundários originários de dois bancos de dados. **Resultados:** A amostra final foi composta por 96 crianças com diagnóstico de TEA e 208 crianças com diagnóstico de PC. Uma proporção maior de crianças no grupo PC nasceu fora do prazo em relação ao grupo TEA (38,5% de PC foram pré-termo, em relação a 10,1% de TEA e 11% de PC foi pós-termo em relação a 7,1% de TEA). Baixo peso ao nascer (menor que 2,5 kg); convulsões e APGAR menor que 7 no 5º minuto tiveram frequência maior no grupo PC em relação ao grupo TEA: (40% x 60%); (72,13% X 4,21%); (93,75% x 24,79%), respectivamente. O uso de álcool na gestação foi mais frequente no grupo PC (37,61% x 3,57%). **Discussão:** Os resultados apontam para a existência de diferença estatisticamente significativa na prevalência entre alguns fatores de risco pré, peri e neonatais entre os dois grupos: maior proporção de crianças do sexo masculino e de idade materna mais elevada no grupo de crianças com diagnóstico de TEA; maior proporção de prematuridade, crianças pós-termo, baixo peso ao nascer e tempo mais elevado de internamento em UTIN para as crianças com PC.

Palavras-Chave: Autismo; Paralisia Cerebral; Fatores Perinatais de Risco para TEA; Fatores Perinatais de Risco para PC.

ABSTRACT

Introduction: A combination of genetic and environmental factors contributes to autism spectrum disorder (ASD)'s etiology. Genetic factors represent circa 35-40% of its causality, and 60-65% are prenatal, perinatal and postnatal environmental factors. Some studies demonstrate a frequency of 2 to 4 times more cases of ASD in children with cerebral palsy. The overlap of behavioral and motor findings of these two conditions may indicate risk factors or common etiologies. The goal was to test the hypothesis that the prevalence of the perinatal risk factors in children with cerebral palsy are different in relation to children with ASD. **Method:** A comparative retrospective clinical study based on secondary data from two data banks. **Results:** The final sample consisted of 96 children with an ASD diagnosis and 208 children with a CP diagnosis. A bigger proportion of children from the CP group was born out of the expected delivery date in relation to the ASD group (38,5% of CP were pre-term, in relation to 10,1% of ASD, and 11% of CP were post-term, in relation to 7,1% of ASD). Low weight at birth (less than 2,5kg); convulsions and APGAR under 7 on the 5th minute had a higher frequency on the CP group in relation to the ASD group: (40% x 60%); (72,13% x 4,21%); (93,75% x 24,79%), respectively. The use of alcohol during gestation was more frequent on the CP group (37,61% x 3,57%). **Discussion:** The results point to the existence of a statistically significant difference of the prevalence between some prenatal, perinatal and postnatal risk factors in the two groups: a larger proportion of male children and the ones with an elevated maternal age on the group of children diagnosed with ASD; a bigger proportion of prematurity, postterm children, low weight at birth and a prolonged hospital stay in the NICU for children with CP.

Keywords: Autism; ASD; Cerebral Palsy; Perinatal Risk Factors For ASD; Neonatal Risk Factors For ASD; Postnatal Risk Factors For ASD; Perinatal Risk Factors For Cp; Neonatal Risk Factors For Cp; Postnatal Risk Factors For Cp.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas, neonatais e da gestação associadas ao Transtorno do Espectro Autista e da Paralisia Cerebral em crianças e adolescentes. Brasil, 2021.	82
Tabela 2 - Percentual das informações faltantes (missing) nas variáveis.....	84
Tabela 3 - Odds ration bruta e ajustada da associação entre TEA e características sociodemográficas, neonatais e da gestação em crianças e adolescentes. Brasil, 2021.	86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADOS	Sistema Diagnóstico de Observação do Autismo
DI	Deficiência Intelectual
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DZ	Gêmeos dizigóticos
FIV	Fertilização in vitro
ICSI	Intracitoplasmática de Espermatozoide
IO	Indução de Ovulação
IUI	Inseminação Intrauterina Subsequente
MZ	Gêmeos Monozigóticos
QI	Coefficiente De Inteligência
RR	Risco Relativo
TEA	Transtornos do Espectro do Autismo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVO	14
2.1	Objetivo Primário	14
2.2	Hipótese Científica	14
2.3	Hipótese Estatística	14
3	REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1	Autismo	15
3.2	Relações Ambiente-Genética	27
3.3	Ambiente	29
3.4	Riscos ambientais pré-concepção	30
3.5	Idade paterna	31
3.6	Idade materna	33
3.7	Riscos ambientais pré-natais	34
3.8	Riscos ambientais exógenos pré-natais	36
3.8.1	Valproato	36
3.8.3	Uso de antidepressivos na gravidez.....	37
3.8.4	Tabaco e álcool.....	39
3.8.5	Produtos químicos tóxicos.....	39
3.9	Poluentes orgânicos persistentes	41
3.10	Fatores Psicossociais	42
3.11	Riscos ambientais 'endógenos' pré-natais	43
3.12	Obesidade materna	44
3.13	Esteróides sexuais	45
3.14	Vitamina D	46
3.15	Vacinas	47
3.16	Intervalo entre as gestações	48
3.17	Hipertensão	48
3.18	Factores de proteção pré-natal	49
3.19	Fatores Peri e Neonatais	49
3.20	Riscos pós-natais precoces	53
3.21	Genética	53
3.22	Paralisia Cerebral	57
4	METODOLOGIA	78
4.1	Seleção da amostra	78
4.2	Variáveis do estudo	79
4.3	Cálculo Amostral	80
4.4	Plano de Análise dos Dados	80
5	ASPECTOS ÉTICOS	81
6	RESULTADOS	82
7	DISCUSSÃO	87
8	PERSPECTIVAS	98
9	CONCLUSÃO	99
	REFERÊNCIAS	101
	APÊNDICES	121
	ANEXOS	125

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é uma condição de desenvolvimento neurológico de início precoce caracterizada, na 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), por prejuízo persistente na comunicação social recíproca e na interação social, padrões restritivos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades¹, causando comprometimento significativo em áreas importantes da vida². O termo *condições neurodesenvolvimentais* inclui transtornos resultantes da neurodiversidade ou alterações qualitativas na maturação, arquitetura e funcionamento do cérebro em desenvolvimento e estão presentes em apenas 10 a 15% da população geral².

Nos Estados Unidos, a taxa de prevalência do TEA é de 1,69%^{3,4} chegando a 1 para 59 indivíduos em um estudo com crianças em 2014⁵, enquanto no Brasil existem poucos estudos epidemiológicos, sendo que alguns encontraram prevalência de 27,2:10.000 do transtorno^{2,3,5}, porém, vale ressaltar que, dentre esses, encontra-se um estudo realizado com amostra pequena, e cuja coleta de dados foi feita apenas com parte da população estudantil de um distrito de cidade do Sudeste brasileiro⁵. Tanto as estimativas de prevalência, quanto as taxas de diagnósticos do TEA aumentaram significativamente nas duas últimas décadas. O TEA passou de 4 a 5 casos por 10.000 nascimentos na década de 1960 para cerca de 40 a 60 casos a cada 10.000 no ano de 2009⁶, atingindo de 1 a 2,5%^{7,8}, com números ainda maiores em algumas regiões². O débil conhecimento acerca da etiologia do TEA limita sua detecção precoce e seu tratamento, ou até mesmo, prevenção⁹.

Embora a multifatorialidade etiológica do TEA seja reconhecida, não existe ainda entendimento dos mecanismos envolvidos no neurodesenvolvimento atípico. Os dados do sequenciamento genômico indicam que existem centenas de gens associados ao TEA, tanto comuns, quanto raros, sendo muitos compartilhados com outras condições psiquiátricas e neurológicas⁹. As estimativas de herdabilidade para TEA têm variado de 38 a 55 % e mesmo acima de 95%^{10,11}, porém, recentes estudos sugerem que a genética desempenha um papel menor do que pensado, sobretudo os estudos com gêmeares mono e dizigóticos, concordantes e discordantes para TEA, ou estudos com grandes amostras de base populacionais¹². Um recente estudo sugere que fatores genéticos representam em torno de 35-40% da causalidade¹³. Os demais 60-65% são atribuídos a fatores ambientais pré, perinatais e pós-natais¹⁴.

O TEA é compreendido pela interação entre vários gens e fatores ambientais¹⁵. De um lado, estudos com gêmeos monozigóticos tem apontado uma taxa de concordância incompleta, reforçando a participação de fatores ambientais na etiologia do TEA e, de outro lado, estudos moleculares apresentam a epigenética no desenvolvimento cerebral como o principal mecanismo etiológico do TEA¹⁵. O TEA está entre os transtornos do desenvolvimento com maior carga genética, com riscos de recorrência entre familiares de 2 a 15 %, se adotada uma definição mais ampla de critério diagnóstico¹⁶.

A heterogeneidade desses distúrbios pode ser devida a etiologias distintas ou a uma combinação de fatores, tais como predisposição genética e fatores ambientais¹⁷. Alguns pesquisadores atribuem essa heterogeneidade clínica, especificamente, à participação dos fatores ambientais na determinação do TEA, como também justificam dessa forma o aumento do TEA nas últimas décadas¹⁵. Alguns estudos relacionam esse aumento da prevalência como aumento na exposição a possíveis fatores de risco etiológicos, explicados pelos avanços dos cuidados obstétricos e neonatais¹⁸.

Entre as causas ambientais, admite-se que agentes que acarretem agressões cerebrais nas áreas envolvidas com a patogênese dos TEA podem ser determinantes no desenvolvimento do transtorno. Entre elas, infecções perinatais, prematuridade e asfixia são as mais importantes¹⁸, como também, ambiente fetal (esteroides sexuais, infecções maternas, ativação imunológica, obesidade, diabetes, hipertensão), eventos perinatais e obstétricos, medicação, tabagismo, uso de álcool, nutrição, exposições tóxicas²; idade paterna e materna avançadas, sangramento materno, tipo de parto, cesariana, peso ao nascimento, baixos escores de Apgar, hipóxia perinatal e malformações congênitas. Esses fatores provocariam inflamação cerebral focal, possivelmente relacionada à patofisiologia do TEA¹⁸.

As várias patologias associadas com os TEA suportam a explicação de que as manifestações comportamentais que definem este complexo de sintomas devem ser secundárias a uma grande variedade de danos ao cérebro¹⁷. Entre os fatores perinatais associados ao TEA, alguns deles, como prematuridade, extremo baixo peso ao nascer e asfixia, estão também associados à paralisia cerebral^{19, 20}.

Lindquist, Carlsson, Persson, Uverbrant observam que o autismo é significativamente mais frequente em crianças com paralisia cerebral e/ou epilepsia (33% x 6%) e que crianças com hidrocefalia podem ter um risco maior de ter autismo¹⁴. Alguns estudos dos EUA demonstram maior frequência de TEA em crianças com PC (entre 2 a 4 vezes mais). Um estudo de base populacional nos EUA, concluiu que 6.9% (95% CI 4.9-9.6%) de crianças com PC apresentaram TEA como comordidade, sugerindo que a frequência de TEA foi maior em crianças com PC comparadas a estimativa de prevalência de TEA na população geral, e ainda que a ocorrência de TEA foi mais frequente em crianças com PC não-espáticas, particularmente em PC com hipertonia¹⁹.

O termo paralisia cerebral (PC) é usado para designar um grupo de distúrbios permanentes de movimento e postura²¹. Características de movimento e postura do PC são frequentemente associados a comunicação, comportamento, cognição, sensação, percepção e perturbações musculoesquelética, e impacto negativo na escolaridade. A PC é a maior causa de deficiência física grave na infância. Apresenta-se no início de vida e afeta cerca de 0,25% das crianças de países desenvolvidos²².

Houve um grande progresso recentemente no sequenciamento genômico, levando a avanços no conhecimento da PC. Entretanto, estudos sobre condições co-ocorrentes são muito necessários para ampliar a compreensão da complexidade da PC²³.

Poucos estudos abordaram fatores associados ao diagnóstico de TEA em crianças com PC. Uma questão importante é saber se fatores de risco para TEA (fatores perinatais, síndromes associadas, epilepsia, sexo masculino ou alta idade materna) também são relevantes para crianças com PC²³.

A maioria absoluta de dados populacionais sobre TEA e PC procede de países desenvolvidos, implicando em um desconhecimento acerca da realidade dos países em desenvolvimento, gerando mais uma dificuldade para o conhecimento do autismo e da PC². Em Salvador, até então, não há estudo que tenha levado em consideração a relação entre fatores de risco perinatais, PC e TEA. No Brasil, não localizamos estudos que comparem as duas patologias, levando em consideração tantos fatores de risco.

O objetivo deste estudo foi comparar a prevalência de fatores de risco para lesão cerebral em um grupo de paciente com PC com um grupo de pacientes com TEA. Será feita a comparação entre as prevalências de diferentes fatores de risco pré, peri e neonatais entre os grupos. Esses dados ajudaram a elucidar a diferença entre os fatores de risco para os dois grupos, podendo gerar informação útil para orientar medidas de saúde coletiva preventivas, buscando orientar as gestantes em direção a uma gestação mais saudável para o concepto.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Primário

Testar a hipótese que a prevalência dos fatores de risco perinatais em crianças com paralisia cerebral são diferentes em relação às crianças com TEA.

2.2 Hipótese Científica

As prevalências dos fatores de risco perinatais são diferentes em indivíduos com TEA e em indivíduos com PC

2.3 Hipótese Estatística

HO: não existe diferença significativa entre a prevalência dos fatores de risco perinatais em indivíduos com PC e em indivíduos com TEA.

HI: existe diferença significativa na prevalência entre os fatores de risco perinatais em indivíduos com PC e em indivíduos com TEA.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Autismo

a) Histórico

Foi Bleuler, em 1911, o primeiro a utilizar o termo *autismo* para designar a perda do contato com a realidade e a consequente dificuldade ou impossibilidade de comunicação²⁰. Kanner, em 1943, usou a mesma denominação ao descrever o comportamento bizarro de 11 crianças como uma síndrome muito rara, caracterizada por uma inabilidade inata para estabelecer contato afetivo e interpessoal²⁰. Em 1944, Asperger descreveu casos com algumas características semelhantes ao autismo, sobretudo com relação às dificuldades de comunicação social, porém em crianças com inteligência normal²¹.

A partir da descrição de Kanner²⁴, inúmeros aportes quanto à epidemiologia, classificação e reconhecimento do autismo têm contribuído de forma significativa para a compreensão dos aspectos biológicos dos Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TID)²⁵. As dificuldades na interação social no TID podem manifestar-se como isolamento ou comportamento social impróprio; pobre contato visual; dificuldade em participar de atividades em grupo; indiferença afetiva ou demonstrações inapropriadas de afeto; falta de empatia social ou emocional. À medida que esses indivíduos entram na idade adulta, há, em geral, uma melhora do isolamento social, mas a pobre habilidade social e a dificuldade em estabelecer amizades persistem²⁶.

Demorou em torno de 40 anos para o autismo ser listado como tal no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM). A 3ª edição do DSM (DSM-III; APA 1980) introduziu o termo "Transtorno invasivo do desenvolvimento" para se referir a um grupo de transtornos do desenvolvimento caracterizados pela sintomatologia do autismo clássico, conforme descrito por Kanner, que é rotulado como "transtorno autista" tanto no DSM quanto na Classificação Internacional of Mental and Behavioral Disorders (CID-10; OMS 1992)²⁷. Até 1980, o autismo não era considerado como uma entidade separada da esquizofrenia²⁸. Em 1987, o DSM-III-R instituiu critérios diagnósticos com uma perspectiva de desenvolvimento, e foram estabelecidos dois diagnósticos representados sob o termo transtorno invasivo (ou global) do desenvolvimento: (1) autismo; e (2) transtorno invasivo (ou global) do desenvolvimento não-especificado (TID-NE)²⁹. Os TID ou transtornos do espectro autista

(TEA) têm sido usados como categorias diagnósticas em indivíduos com déficits na interação social, déficits em linguagem/ comunicação e padrões repetitivos do comportamento²⁸.

Os critérios do DSM-IV para autismo tem boa sensibilidade em grupos de diversas faixas etárias e entre indivíduos com habilidades cognitivas e de linguagem diversas²⁸. Porém, houve a necessidade, clínica e de pesquisa, de identificação de subgrupos homogêneos de indivíduos autistas, como o autismo e a síndrome de Asperger, como também de explicar se o transtorno desintegrativo é uma entidade diagnóstica válida. Além disso, a inclusão da síndrome de Rett dentro da categoria geral de TID deve ser interpretada apenas como refletindo a observação de que meninas com essa síndrome apresentam comportamentos semelhantes aos de autistas²⁸.

Os critérios específicos no DSM-IV para diagnósticos de TEA são desenhados em três domínios²⁵: 1- Interação social prejudicada, como: a) comprometimento acentuado no uso de comportamentos comunicativos não verbais (olhar nos olhos, expressão facial, posturas corporais); b) falha no desenvolvimento de relações de pares apropriadas à idade; c) falta de compartilhamento espontâneo de afetos e interesses com outras pessoas; e d) falta de reciprocidade social ou emocional (interesse limitado ou consciência das reações, interesses ou sentimentos de outras pessoas). 2- Prejuízos qualitativos nas habilidades de comunicação, como: a) atrasos ou falta de aquisição da linguagem (ausência ou frequência reduzida de desenvolvimento precoce da linguagem, como tagarelice e brincadeira com sons e, mais tarde, ausência de expressão); b) incapacidade de iniciar ou manter uma conversa; c) uso estereotipado e repetitivo da linguagem ou linguagem idiossincrática (ecolalia, fala estranhamente formal, neologismos); e d) falta de desenvolvimento da brincadeira de fingir ou brincadeira social imitativa. 3- Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses e atividades, como: a) preocupação excessiva com um ou mais interesses incomuns e restritos; b) adesão inflexível a rotinas ou rituais específicos; c) estereotipias motoras (bater as mãos, bater com os dedos, andar de um lado para o outro, correr e pular); e d) preocupações com partes de objetos³⁰.

Para atender aos critérios completos para transtorno autista, em conformidade com o DSM-IV²⁵, o indivíduo deve ter a presença de um total de seis ou mais itens dos domínios 1, 2 e 3, com pelo menos dois itens de 1 e um de 2 e 3. Os indivíduos com transtorno de Asperger²¹, por definição, são considerados sem atraso de linguagem clinicamente significativo e devem

manifestar dois ou mais critérios de *I*, e pelo menos um critério de interesses repetidos e restritos (3). O diagnóstico de SOE é considerado uma forma de autismo com características atípicas em indivíduos com deficiências graves e generalizadas na comunicação social e / ou apresentando interesses restritos e comportamentos repetitivos, mas onde os critérios exigidos para transtorno autista ou transtorno de Asperger não são atendidos. O distúrbio de Rett e o Transtorno Disruptivo na Infância (TDI) têm perfis comportamentais e de desenvolvimento distintos (perda severa das habilidades motoras e crescimento da cabeça entre 5 a 30 meses para o distúrbio de Rett e deterioração acentuada e generalizada do desenvolvimento e do comportamento após desenvolvimento aparentemente normal, por pelo menos 2 anos, em TDI)³⁰.

Algumas importantes modificações foram realizadas nos critérios de diagnóstico dos TIDs, a partir do DSM-5¹, como: 1) A categoria de distúrbios generalizados do desenvolvimento foi substituída pelo TEA; 2) Três domínios de sintomas foram reunidos em dois domínios: comunicação social (elementos de interação social prejudicada e comunicação prejudicada) e interesses restritos e comportamentos repetitivos; 3) Criação de um único diagnóstico (TEA) com a eliminação do distúrbio de Asperger; 4) O distúrbio de Rett foi eliminado; 5) Número de sintomas reduzidos de 12 a sete critérios que se sobrepunham e eliminavam sintomas que não são específicos para TEA (por exemplo, atraso no desenvolvimento da linguagem); 6) Inclusão de um novo sintoma de sensibilidade sensorial; 7) Adição de um critério de gravidade que esclareça a natureza do espectro, bem como sua variabilidade, como intensidade e duração dos sintomas, quantidade de comprometimento associado e, 8) Estabelecimento de uma nova categoria de distúrbio de comunicação social para dar cobertura diagnóstica a indivíduos que só têm problemas de comunicação social, mas não apresentam comportamentos repetitivos e estereotipados de TEA. O DSM-5¹ incluiu também a formalização de critérios para o diagnóstico diferencial de distúrbios de linguagem entre Autismo (linguagem verbal atípica, como falhas no uso de gestos, expressões faciais e troca de olhar, nenhuma verbalização ou formas atípicas da linguagem, como ecolalia e reversão de pronome, além de comprometimento na linguagem receptiva e em jogo simbólico e interesses restritos), Síndrome de Asperger²¹ (ausência de atraso na fala e de comprometimento cognitivo, capacidade de memorizar grandes quantidades de informações, interesses restritos, comprometimento na interação social recíproca), casos de prejuízos específicos da linguagem (atraso no desenvolvimento da linguagem não superado até os 5 anos de idade, dificuldade com os aspectos estruturais da linguagem, ocorrência de processos fonológicos desviantes -

não observados no processo normal de aquisição da linguagem-, uso excessivo de gestos e vocalizações, discursos breves, frequentemente com coesão e coerência inadequadas) e casos de prejuízos pragmáticos da linguagem (incapacidade de entender e manter a conversa, falhas de conteúdo e forma na construção de sentenças, respostas sociais inadequadas e discurso tangencial)³¹. A principal intenção dos critérios propostos para diagnosticar autismo e distúrbios relacionados deve ser a de reduzir as divergências entre pesquisadores e clínicos a respeito da delimitação desses distúrbios em um nível comportamental (tipologia) ou biológico (etiologia)²⁸.

b) Epidemiologia

O aumento de prevalência do TEA ao longo das últimas décadas tem sido um fenômeno mundial. A prevalência geral de TEA foi de 13,4 por 1.000 crianças de 4 anos em 2010, 15,3 em 2012 e 17,0 em 2014 para sites de vigilância epidemiológica³². Estudos realizados após a década de 1990 detectaram estimativas de prevalência de TEA entre 10 e 16 por 10.000 habitantes, enquanto as taxas estimadas de TID são de aproximadamente 60 / 10.000³, representando um aumento de quase 10 vezes em comparação com relatos anteriores da literatura. Pesquisas epidemiológicas de todo o mundo encontraram indivíduos com TEA em todas as regiões estudadas e com taxas de prevalência aproximadamente semelhantes³³. O SOE é rotineiramente encontrado como o diagnóstico mais frequente (3 / 1.000), seguido por transtorno autístico (2 / 1.000), enquanto o distúrbio de Asperger é significativamente menos comum (6 / 10.000). O distúrbio de Rett e o TDI são muito raros (2 / 100.000)³⁴.

Dependendo dos critérios de inclusão, a prevalência de autismo tem variado de 40 a 130 por 100.000^{12,13}, ocupando o terceiro lugar entre os transtornos do desenvolvimento, deixando, assim, de ser um distúrbio raro. Não está evidente que a prevalência dos TID tenha realmente aumentado; é possível que o aumento no número de pessoas diagnosticadas se deva a um maior reconhecimento desses transtornos em casos leves e a diferenças nos critérios diagnósticos entre o DSM-III e o DSM-IV-R^{29,35,36}.

Até 2013 apenas quatro estudos apresentando dados epidemiológicos de países latino-americanos foram publicados³¹. No Brasil, numa área administrativa do estado de São Paulo, foi realizado um estudo um estudo piloto da prevalência de TEA. Esse estudo incluiu 1.470 crianças de 7 a 12 anos e foi baseado em uma combinação de instrumentos padronizados e

avaliações clínicas usando os critérios do DSM-IV. Essa pesquisa estimou uma prevalência de TEA de 0,3%, levantando algumas hipóteses para explicar essa baixa frequência, sendo a principal delas o pequeno tamanho da amostra³⁷.

c) Quadro e comorbidades, nosologia e critérios diagnósticos

Autismo é um distúrbio de desenvolvimento complexo, definido como uma desordem comportamental, com etiologias múltiplas e graus variados de severidade^{28,38}. A apresentação fenotípica do autismo pode ser influenciada por fatores associados que não façam necessariamente parte das principais características que definem esse distúrbio, como, por exemplo, a habilidade cognitiva³⁹. A grande variabilidade no grau de habilidades sociais e de comunicação, e nos padrões de comportamento que ocorrem em autistas tornaram mais apropriado o uso do termo Transtorno do Espectro do Autismo (TEA)²⁸.

A condição do Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) engloba um conjunto de síndromes neurodesenvolvimentais heterogêneas que afetam aproximadamente 1% da população⁴⁰. Surge no início do desenvolvimento, especialmente nos três primeiros anos de vida⁴¹ e persiste ao longo da vida, caracterizando-se por dificuldades generalizadas de reciprocidade social, comunicação social, flexibilidade (padrões de comportamento repetitivos e estereotipados e um repertório restrito de interesses) e processamento sensorial¹. Os critérios de diagnóstico requerem atrasos ou funcionamento anormal da interação social, linguagem e / ou brincadeira imaginativa nos primeiros 3 anos de vida, resultando em um desvio do padrão de desenvolvimento esperado para a idade. Como o diagnóstico de TEA é possível desde os 18 aos 24 meses de idade, sinais de risco precoces têm sido formalizados, visando a intervenção precoce e redução de danos^{31,42}.

Embora uma proporção substancial de pessoas com TEA tenha um QI medido no intervalo típico e apresente uma variedade de capacidades cognitivas⁴³, o TEA está frequentemente associado a dificuldades de funcionamento em vários contextos, qualidade de vida insuficiente e resultados insatisfatórios na vida adulta^{26,44}.

Entre as crianças com TEA, o risco de ter convulsões ainda é muito maior do que em crianças típicas, apesar da maioria das crianças com TEA não ter convulsão⁴⁵. Convulsões ocorrem em 16 a 35% de crianças autistas e sua prevalência se deve às diferenças quanto a patologias

associadas⁴⁶. Os fatores de risco principais para a epilepsia são a combinação de deficiência mental severa com déficit motor (nesse caso, 40% das crianças tinham epilepsia associada), além do tipo de déficit de linguagem. As crianças com TEA estão sujeitas a qualquer tipo de convulsão e ocorre a associação entre autismo e espasmos infantis (síndrome de West). Diversos estudos sugerem dois picos de incidência de convulsões em crianças com autismo: no primeiro ano de vida e outro na adolescência, sendo que na adolescência, alcança um máximo entre os 17-18 anos, diminui gradualmente a partir dessa idade e parece estar associado com a severidade do déficit cognitivo⁴⁶. Um estudo recente⁴⁵ confirmou alguns achados anteriores de que 22% dos participantes desenvolveram epilepsia. Na maioria, as convulsões começaram após os 10 anos de idade. A epilepsia foi associada ao sexo (feminino), deficiência intelectual e habilidades verbais mais pobres. Embora a presença de epilepsia nos probandos não tenha sido associada a um risco aumentado de epilepsia em seus familiares, ela foi associada à presença de um fenótipo mais amplo de autismo em parentes⁴⁵.

Os padrões de comportamentos repetitivos e estereotipados, característicos do autismo, incluem resistência a mudanças e apego excessivo às rotinas e objetos e, muitas vezes, fascínio pelo movimento de objetos, como rodas ou hélices. É comum a ausência do jogo simbólico e, embora algumas crianças pareçam brincar, elas se preocupam mais em alinhar ou manusear os brinquedos do que em usá-los numa brincadeira. Estereotípias motoras e verbais, tais como se balançar, bater palmas repetitivamente, andar em círculos, correr ou repetir determinadas palavras, frases ou canções ou sons são também manifestações frequentes em autistas. No adulto autista, percebe-se uma evolução na adaptação a mudanças, mas os interesses restritos persistem, e aqueles com boas habilidades cognitivas concentram seus interesses em tópicos muito restritos, como horários de transportes, marcas de carro ou times de futebol, etc., que passam a monopolizar seus interesses e suas conversas³⁵.

Os transtornos comportamentais representam as dificuldades que mais afetam a integração de crianças autistas dentro da família e da escola, e de adolescentes e adultos na comunidade. Na infância, os principais problemas comportamentais são hiperatividade, desatenção, agressividade e comportamentos automutilantes. Mais de 50% das crianças com autismo mostram autoagressão e até 14,6% praticam autoagressão severa, que pode levar a hospitalização³¹. Muitos fatores podem estar envolvidos na irritabilidade e agressão, tais como: dificuldades de compreensão e expressão, habilidades de confronto reduzidas, dor não diagnosticada, transtornos de humor e ansiedade³¹. Na adolescência e vida adulta as

dificuldades comportamentais persistem em uma boa parte dos indivíduos, sendo que a agressividade e os comportamentos automutilantes podem aumentar na adolescência²⁶. Muitas vezes, transtornos na integração sensorial afetam o comportamento dos autistas, tais como hipo ou hipersensibilidade a estímulos, defensividade tátil, fixação em determinados estímulos sensoriais, e alta tolerância à dor. Também os distúrbios de humor são frequentes, sendo manifestados por riso ou choro imotivados. A motricidade dos autistas tem suas especificidades: são comuns movimentos anormais e as estereotípias (movimentos repetitivos das mãos, balanço repetitivo do corpo ou movimentos complexos do corpo) que persistem em um número significativo de adultos autistas, mas podem tornar-se minimizadas²⁸.

Insônia e transtornos do sono são comuns no TEA²⁸. A literatura mostra uma taxa de prevalência de distúrbios do sono variando de 40 a 86% no TEA³¹. Esses sintomas produzem comprometimento funcional e aumento da irritabilidade, influenciando na funcionalidade do paciente e diminuindo a qualidade de vida da família³¹.

Os sintomas do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) são muito comuns em indivíduos com TEA, afetando entre 28-74% das crianças³¹. É observado em crianças com TEA e TDAH, segundo seus pais, um curto período de atenção em 50% das crianças, hiperatividade em 49%, e 21% delas apresentam maior risco de sofrer efeitos adversos do tratamento estimulante do que as crianças com desenvolvimento típico e TDAH, revelando taxas mais baixas de respostas positivas e menos melhora sintomática³¹.

As dificuldades na comunicação também se apresentam num amplo espectro, que variam em graus, tanto na habilidade verbal quanto na não-verbal de compartilhar informações com outros. Dentro dessa grande variação de capacidade comunicativa, encontramos crianças que não desenvolvem habilidades de comunicação e outras que têm uma linguagem imatura, caracterizada por jargão, ecolalia, reversões de pronome, prosódia anormal, entonação monótona, etc. Aqueles que têm capacidade expressiva adequada podem ser inábeis em iniciar ou manter uma conversação apropriada³⁵. Os déficits de linguagem e de comunicação persistem na vida adulta, e um número significativo de autistas permanece não-verbais⁴⁷. É comum mesmo entre aqueles que desenvolvem habilidades verbais apresentarem déficits importantes na conversação, tais como falta de reciprocidade, dificuldades em compreender metáforas, duplos sentidos, piadas ou sarcasmo, como também problemas para interpretar linguagem corporal e expressões faciais³⁷.

Aproximadamente 20 a 30% dos indivíduos com TEA são não verbais e entre 20 e 25% deles apresentam um histórico de regressão e perda da linguagem adquirida anteriormente^{31,47}. Algumas habilidades pré-verbais, como atenção conjunta, resposta à fala, gestos, imitação e jogo simbólico são considerados fortes preditores da comunicação verbal precoce⁴⁸. Embora muitas crianças com TEA apresentem progresso na linguagem no período de 24 a 48 meses, com a expansão do vocabulário e os escores dentro da idade mental mostrados por testes apropriados, sua capacidade geral de comunicação permanece prejudicada⁴⁹. Apesar da falta de aquisição da fala por frases aos cinco anos de idade tenha sido citada como prevendo um desenvolvimento de linguagem ao longo da vida severamente limitado, recentemente observações de surgimento posterior da linguagem foram descritas em vários casos⁴⁷. Quando as crianças com TEA começam a falar, em algumas aparecem características distintivas na forma e no conteúdo do idioma, como a ecolalia. A princípio, ecolalia foi vista como um comportamento indesejável e disfuncional, porém, estudos atuais sugerem que as crianças a utilizam como estratégia de comunicação³⁵. A inversão de pronome é outro comportamento comum na fala de crianças com TEA. Em pares como eu / você, a referência muda dependendo do ponto de vista do falante. As crianças com TEA têm particular dificuldade com esse conceito devido à literalidade da linguagem e à falta de flexibilidade³¹. Mesmo quando o sujeito produz palavras e sentenças gramaticalmente corretas, seu discurso reflete falhas fundamentais de compreensão e expressão de atitudes e intenções. Em geral, crianças com TEA têm vocabulário com pouca informação. Muitos começam a falar apenas nomeando objetos ou figuras específicos³¹.

d) Etiopatogenia

Quanto às hipóteses causais do TEA, uma das hipóteses mais aceitas considera o déficit neurobiológico que está na base do TEA como sendo uma anomalia do desenvolvimento das conexões cerebrais: há um excesso de conexões locais e uma falha nas conexões de maior distância, resultando numa inadequada regulação entre os processos de excitação e inibição⁵⁰. Por afetar o processamento de informações no cérebro, também afeta a forma como as células nervosas e suas sinapses se conectam e se organizam^{38,41}.

Devido ao exponencial aumento de prevalência nas últimas décadas, o TEA tem se tornado um sério problema de saúde pública com grande impacto econômico, familiar e social. Os

gastos públicos com esse transtorno foram estimados, para o ano de 2012, em £ 34 bilhões no Reino Unido; e US\$ 3,2 milhões a 126 bilhões nos Estados Unidos, Austrália e Canadá¹⁴. Visando à redução desses gastos públicos, nas últimas décadas, as pesquisas sobre autismo cresceram grandemente, mas algumas questões fundamentais permanecem sem resposta. Não existem biomarcadores estabelecidos para TEA⁵¹ e ainda não compreendemos as suas causas^{40,43,52}. Estas lacunas no conhecimento atual refletem em parte a heterogeneidade do TEA em termos da sua etiologia e fenomenologia^{40,43,53}. As tentativas de compreender os autismos devem levar em conta essa complexidade, procurando sintetizar os múltiplos fatores que influenciam a sua etiologia e emergência, bem como o seu desenvolvimento ao longo da vida. Para tanto, devem considerar as influências ambientais e genéticas envolvidas³¹.

O TEA é um distúrbio genético multifatorial que não segue a herança mendeliana clássica. Os déficits na interação social e na comunicação, bem como a diferenciação genética nos comportamentos repetitivos rígidos, indicam que diferentes características do transtorno autístico devem ser causadas por genes diferentes associados a regiões cerebrais distintas e estar relacionadas ao comprometimento cognitivo e anormalidades funcionais²⁸. A descoberta do gene responsável por 80% dos casos de síndrome de Rett (MECP2) e as implicações consequentes para o entendimento dos mecanismos básicos dos distúrbios de neurodesenvolvimento enfatizam a necessidade de estabelecer subgrupos o mais homogêneos possíveis^{28,54}. O diagnóstico de uma condição médica ou neurológica associada em um indivíduo autista define os sintomas clínicos em nível neurobiológico, mas não exclui o diagnóstico de autismo, que é definido em um nível comportamental (por exemplo, uma pessoa com comportamentos que suportem o diagnóstico de autismo e que tem um exame cromossômico com X-frágil: os sintomas comportamentais seriam consistentes com um diagnóstico de autismo e suas implicações de tratamento e prognóstico; e a causa biológica para essa síndrome comportamental seria a síndrome do X-frágil, com suas consequências genéticas e de prognóstico). Ainda não está claro se os novos critérios propostos pelo DSM-IV para TID conseguirão atingir este objetivo²⁸.

As várias patologias associadas com os TID (Congênitas/Adquiridas: Rubéola, Toxoplasmose, Citomegalovírus, Síndrome de Moebius, Hipomelanose de Ito, Síndrome de Dandy-Walker, Síndrome de Cornelia de Lange, Síndrome de Soto, Síndrome de Goldenhar, Síndrome de Williams, Microcefalia, Hidrocefalia, Síndrome de Joubert, Encefalite/Meningite, Síndrome de West, Intoxicação por chumbo, Cirurgia de

meduloblastoma de cerebelo; Genéticas/Metabólicas: Cromossomopatias (X-frágil, etc.), Esclerose tuberosa, Neurofibromatose, Amaurose congênita de Leber, Fenilcetonúria, Histidinemia, Lipofuccinoseceróide, Doença celíaca, Distúrbios do metabolismo das purinas, Adrenoleucodistrofia, Distrofia muscular de Duchenne, Síndrome de Angelman) levantam a hipótese de que as manifestações comportamentais que caracterizam este complexo de sintomas do TID podem ser secundárias a uma grande variedade de agressões ao cérebro²⁸. A heterogeneidade desses distúrbios pode ser devida a etiologias distintas ou a uma combinação de fatores, como etiologia, predisposição genética e fatores ambientais. Por exemplo, a prevalência de esclerose tuberosa (ET) em autistas é de 1-4%, enquanto que 25% de pacientes com ET são autistas e 40-50% preenchem critérios para todos os transtornos invasivos do desenvolvimento²⁸. Muito provavelmente, essa associação se deve a anomalias no cérebro ligadas aos genes da ET (TSC1 no cromossoma 9q34 e TSC2 no cromossoma 16p13.3) e/ou a complicações da ET, como retardo mental e epilepsia grave no primeiro ano de vida (síndrome de West)²⁸. Há uma forte ligação entre a etiologia subjacente e a expressão sintomática no TEA²⁸.

e) Graus de TEA

A gravidade do TEA, segundo o DSM-5¹, deve basear-se em: A- prejuízos na comunicação social; B. Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades (1. Movimentos motores, uso de objetos ou fala estereotipados ou repetitivos; 2. Insistência inflexível a rotinas ou padrões ritualizados de comportamento verbal ou não verbal. 3. Interesses fixos e altamente restritos e intensidade. 4. Hiper ou hiporreatividade a estímulos sensoriais ou interesse incomum por aspectos sensoriais do ambiente). C. Os sintomas devem estar presentes precocemente no período do desenvolvimento, porém podendo estar em evolução. D. Os sintomas causam prejuízo significativo no funcionamento social, profissional ou na vida pessoal. E. Essas perturbações não podem ser explicadas por deficiência intelectual ou por atraso global do desenvolvimento (para diagnóstico da comorbidade de transtorno do espectro autista e deficiência intelectual, a comunicação social deve estar abaixo do esperado para o nível geral do desenvolvimento; e indivíduos com déficits acentuados na comunicação social, cujos sintomas não atendam, de outra forma, a critérios de transtorno do espectro autista, devem ser avaliados em relação a transtorno da comunicação social pragmática). A gravidade deve ser descrita como nível de apoio necessário a cada um dos dois domínios psicopatológicos (“exigindo apoio muito substancial para déficits na comunicação social e

exigindo apoio substancial para comportamentos restritos e repetitivos”). A gravidade, deve especificar ainda se: com ou sem comprometimento intelectual concomitante; e/ou sem comprometimento da linguagem concomitante; e ainda, se associado a alguma condição médica ou genética conhecida ou a fator ambiental; e se associado a outro transtorno do neurodesenvolvimento, mental ou comportamental; com catatonia comórbida. A especificação de comprometimento da linguagem deve ser registrada em seguida, registrando-se quando presente, o nível atual do funcionamento verbal (“com comprometimento da linguagem concomitante – sem fala inteligível” ou “com comprometimento da linguagem concomitante – fala telegráfica”). Registrar em separado, se com “catatonia associada a transtorno do espectro autista”. A gravidade de dificuldades de comunicação social e de comportamentos restritos e repetitivos deve ser classificada em separado. A gravidade deve ser considerada passível de variar de acordo com o contexto ou passagem do tempo e seus especificadores devem ser usados para descrever, de maneira breve, a sintomatologia atual (que pode situar-se aquém do nível 1). Assim, O DSM-5¹ propõe 3 níveis de gravidade: Nível 3 “Exigindo apoio muito substancial” (déficits graves nas habilidades de comunicação social, verbal e não verbal, que levam a prejuízos graves de funcionamento, grande limitação em dar início a interações sociais e resposta mínima a aberturas sociais que partem de outros e inflexibilidade de comportamento, com muito sofrimento/dificuldade para mudar o foco ou as ações, com extrema dificuldade diante da mudança ou outros comportamentos restritos/repetitivos que impactam no funcionamento em todas as esferas. Nível 2 “Exigindo apoio substancial” (déficits graves nas habilidades de comunicação social, verbal e não verbal; prejuízos sociais mesmo diante de apoio; limitação em iniciar interações sociais e em responder às aberturas sociais que partem de outros e inflexibilidade do comportamento, com sofrimento e/ou dificuldade de mudar o foco ou as ações, dificuldade de lidar com a mudança ou outros comportamentos restritos/repetitivos aparecem com frequência e interferem no funcionamento em vários contextos. Nível 1 “Exigindo apoio” (na ausência de apoio, déficits na comunicação social causam prejuízos notáveis; dificuldade para iniciar interações sociais e presença de respostas atípicas ou sem sucesso a aberturas sociais dos outros; aparenta apresentar interesse reduzido por interações sociais; inflexibilidade de comportamento causa interferência significativa no funcionamento em um ou mais contextos; dificuldade em trocar de atividade; problemas para organização e planejamento são obstáculos à independência.

f) Fatores de risco para TEA

O papel dos fatores genéticos (G) e ambientais (A) na emergência de TEA: uma visão histórica

Na década de 1940, após os primeiros casos clínicos que deram origem à atual formulação diagnóstica de TEA^{16,21,55,56}, iniciou-se a especulação sobre sua causalidade. Durante as décadas de 1950 e 1960 prevaleceu uma teoria psicanalítica, que afirmava que o autismo seria *psicogênico*, causado por características do ambiente familiar. Especificamente, propôs-se que o autismo derivaria de uma atitude fria, distante ou de rejeição por parte das mães, resultando na incapacidade dos seus filhos em desenvolver uma capacidade de reciprocidade afetiva e social e de se ligarem aos seus pais⁵⁷. Essa ideia, conhecida como a *teoria da mãe geladeira*, foi amplamente aceita, inclusive pelo próprio Kanner. Isso levou ao equívoco simplista e culpabilizante de que o autismo seria produto da parentalidade⁴³.

Bernard Rimland, psicólogo e pai de uma criança com autismo, foi o primeiro a denunciar a ideia do *autismo psicogênico*, propondo que o autismo não seria causado por uma *perturbada relação precoce mãe-filho*, mas sim uma condição inata de base neurobiológica⁴³. Esta hipótese *neurogênica* reforçou a conceituação inicial de Kanner de que o autismo deriva de uma incapacidade inata de fazer contato afetivo com as pessoas²⁴.

Os primeiros estudos com gêmeos autistas apoiaram a hipótese neurogênica e relataram concordância maior de autismo em gêmeos monozigóticos (MZ) do que em gêmeos dizigóticos (DZ)^{43,10}. A partir dessas descobertas, o autismo passou a ser visto como uma das condições humanas mais impulsionadas geneticamente⁵⁸. No entanto, nestes estudos de gêmeos, a taxa de concordância dos MZ nunca foi de 100%, sugerindo que deveria haver alguns fatores não genéticos em jogo⁴³.

Surpreendentemente, os estudos genéticos de populações em larga escala na primeira década do século XXI relataram um quadro um pouco diferente das contribuições relativas de fatores genéticos (G) e ambientais (A) para a variância fenotípica dos diagnósticos de autismo ou traços autistas. Numerosos estudos em grande escala demonstram efeitos G substancialmente mais baixos e efeitos A maiores, do que os estudos anteriores com gêmeos⁴³.

É importante destacar que, assim como a definição fenotípica e a gravidade do TEA, comorbidades e medição das características do autismo afetam a estimativa dos efeitos G e A na etiologia¹⁰. Alguns estudos sobre os efeitos GeA mostram que, para contribuições etiológicas para TEA, 49% são por efeito G aditivo de variantes hereditárias comuns, 3% por efeito G aditivo de variantes hereditárias raras, 4% por efeito G não aditivo e 3% por mutações de novo; entretanto, 41% não são contabilizados pelo exposto acima e, portanto, são passíveis de englobar uma variedade de efeitos refletidos por A^{59,43}. Embora as estimativas dos efeitos G e A até o presente variem, podemos concluir que, ainda que os efeitos genéticos sejam os que mais contribuem para a etiologia (mais de 50%), existem também papéis substanciais de efeitos não genéticos na etiologia do TEA⁴³.

3.2 Relações Ambiente-Genética

Embora a condição do espectro do autismo (TEA) seja fortemente genética na sua origem, a acumulação de evidências aponta para os papéis críticos de várias influências ambientais na sua emergência e subsequente desenvolvimento⁴³.

A abordagem da psicopatologia do desenvolvimento, definida como "o estudo das origens e do curso dos padrões individuais de má adaptação comportamental" (p. 272)⁶⁰ tem sido usada para compreender a origem e o curso de desenvolvimento do TEA⁵². A ideia chave da psicopatologia do desenvolvimento contemporânea é que as trajetórias típicas e atípicas do desenvolvimento físico e mental emergem dos efeitos combinados de genes (G) e fatores ambientais (A) e que os papéis etiológicos e as influências no desenvolvimento de G e A não são simplesmente aditivos⁶⁰. O panorama geral deve ser entendido à luz de duas grandes formas fundamentais de interação gene- ambiente (interação GA): (a) interação gene-ambiente (G&A) e (b) correlação gene-ambiente (rGA)^{60,43}. Os mecanismos subjacentes à interação entre GA também incluem processos em que o ambiente exerce influência através do genoma (os chamados efeitos de '*nurture via nature*'), seja pela alteração do genótipo, seja por influenciar a expressão do genótipo, por exemplo, através do epigenoma⁶¹.

No contexto atual, G&A refere-se a situações em que os efeitos de G aumentam ou diminuem na presença de um determinado ambiente; assim, G&A refere-se à predisposição genética⁶⁰. Já rGA refere-se aos efeitos de G sobre as diferenças individuais na responsabilidade pela exposição a determinado A, refletindo assim os efeitos G indiretos que

operam através de A. Os rGA podem ainda ser classificados como passivos (quando o genótipo parental influencia o ambiente que a sua descendência experimenta), ativos (quando o genótipo do indivíduo influencia a sua tendência para selecionar, criar ou moldar o ambiente que experimenta) e evocativos (quando o genótipo cria a tendência de um indivíduo induzir outras pessoas a criar o ambiente que experimentam)^{60,43}.

As variações fenotípicas das características comportamentais ou clínicas podem ser analisadas a partir dos principais efeitos de G (aditivo, ou multiplicativo envolvendo interação G-G), principais efeitos de A (aditivo, ou multiplicativo envolvendo interação A-A), efeitos G&A e efeitos rGA. Estes efeitos são dinâmicos e não estáticos ou determinísticos. Eles podem ter impactos diferentes dependendo do estágio de vida do indivíduo^{43,62}.

Condições atípicas de neurodesenvolvimento (incluindo TEA) não são estáticas. Pelo contrário, eles evoluem dinamicamente com múltiplos fatores modulando a trajetória de desenvolvimento de um indivíduo. O efeito da idade paterna pode ilustrar bem uma forma de G&A. Num estudo com gêmeos, em duas grandes amostras representativas a nível nacional da Suécia e do Reino Unido, observou-se que o avanço da idade paterna aumenta a concordância para TEA e traços autistas nos pares MZ e DZ⁶³. Uma interpretação desse achado é que os efeitos da idade paterna amplificam o risco genético pré-existente, tornando mais provável que indivíduos geneticamente vulneráveis desenvolvam o fenótipo autista, aumentando assim a concordância entre gêmeos⁶³.

Uma variedade de riscos perinatais está relacionada ao risco de TEA na descendência, possivelmente refletindo rGA. Um claro exemplo de rGA agindo no risco para TEA são os fatores sociais pós-natais (por exemplo, interação cuidador-criança, privação precoce grave) que durante os primeiros anos de vida podem operar através do rGE para influenciar a probabilidade de manifestar um fenótipo TEA completo a partir de uma fase *pródromal*, o que representa uma compreensão completamente distinta da desacreditada e prejudicial *hipótese da mãe geladeira*⁴³.

3.3 Ambiente

O TEA é definido pela interação entre vários genes e fatores ambientais^{2, 43,14}. Até a presente data, o mecanismo envolvido na etiologia do TEA é compreendido como sendo poligênico e potencialmente epistático, numa constante interação entre fatores ambientais e fatores genéticos para aumentar o risco^{54,64,65}.

Estudos com gêmeos monozigóticos têm apontado uma taxa de concordância incompleta, que aponta para a participação de fatores ambientais na etiologia do TEA¹⁴. A epigenética no desenvolvimento cerebral tem sido indicada por estudos moleculares como um processo potente na etiologia do TEA^{2,3}. A expressão e o impacto de muitos genes sofrem influência do ambientais⁶⁶. A interação entre os genes de suscetibilidade entre si e o meio ambiente parece compor a etiologia e desenvolvimento do TEA⁶⁷. A exposição de fatores de estresse ambiental entre 21 e 32 semanas com um pico proeminente entre 25 e 28 semanas está associada a um aumento de risco de autismo, assim como as exposições ambientais pós-natais em crianças geneticamente suscetíveis podem ter significância etiológica⁶⁶. Estudos mostraram anormalidades cerebrais macroscópicas, microscópicas e funcionais, que sugerem que o período etiologicamente relevante pode estar no útero ou possivelmente na primeira infância⁵⁴.

O papel dos fatores ambientais na determinação do TEA é consistente com a heterogeneidade clínica, característica marcante desse transtorno, e sugere uma explicação para o aumento dos casos nas últimas décadas¹².

Um estudo recente sugere que os fatores genéticos representam apenas aproximadamente 35 a 40% dos elementos contribuintes⁶⁸. Os 60 a 65% restantes provavelmente se devem a outros fatores, como fatores pré e perinatais e fatores ambientais pós-natais⁶⁹. Entre os principais fatores ambientais relacionados ao TEA, estão as toxinas, os vírus, e fatores pré, peri e neonatais^{43,14}. Fatores obstétricos, de parto e exposições neonatais, têm sido pesquisados enquanto possíveis fatores de risco para o autismo e, apesar de que muitos estudos reafirmem a associação entre complicações obstétricas e neonatais e risco aumentado para TEA, as conclusões gerais desses estudos foram inconsistentes⁵⁴.

Os principais fatores de risco ambientais biológicos relacionados ao TEA são idade materna e paterna, ambiente fetal (esteroides sexuais, infecções maternas e ativação imunológica consequente, obesidade, diabetes, hipertensão ou exames ultrassonográficos), eventos perinatais e obstétricos (como hipóxia), medicação (valproato, inibidores seletivos da receptação de serotonina), tabagismo e uso de álcool, nutrição (vitamina D, ferro, zinco, cobre e intervalos entre gestações) exposições tóxicas (poluentes orgânicos, metais pesados, pesticidas, poluição do ar) e os principais fatores do ambiente psicossocial estudados são privação psicossocial extrema, estresse materno e imigração materna, sendo os mecanismos envolvidos na emergência de TEA através desses fatores ambientais: inflamação e ativação imune, estresse oxidativo, hipóxia e desregulações endócrinas².

A ativação imune materna durante a gravidez funciona como processo de risco compartilhado que impacta o neurodesenvolvimento e o surgimento de uma variedade de condições além do TEA (por exemplo, esquizofrenia, epilepsia, paralisia cerebral, doença de Alzheimer ou Parkinson), através de mecanismos como ativação microglial e priming, liberação de citocinas, alteração das respostas imunes adaptativas, lesão da barreira hematoencefálica e da substância branca, alterações no desenvolvimento sináptico e neuronal, e efeitos transcricionais e epigenéticos⁷⁰.

3.4 Riscos ambientais pré-concepção

Estudos relacionaram o aumento da idade materna e paterna ao aumento do risco de TEA⁷¹⁻⁷³. As idades materna⁷¹ e paterna⁷² estão independentemente associadas a riscos de TEA descendentes⁷³, o que pode refletir em processos causais distintos. Além disso, existe um efeito conjunto da idade materna e paterna: o risco é maior quando ambos os pais são mais velhos, e o risco aumenta ainda mais entre pais com idades diferentes⁷³. Uma meta-análise de 2009 que investigou fatores de risco pré-natal encontrou idade avançada dos pais ao nascer associados a riscos aumentados para TEA⁵⁴. Uma meta-análise de 27 estudos observacionais demonstrou que a categoria de menor idade dos pais estava associada a um risco reduzido de TEA na prole (OR 0,89, 95% de IC 0,75-1,06) e OR 0,81 (IC 95% 0,73-0,89) para mães e pais, respectivamente. E a categoria de maioridade dos pais foi associada a um risco aumentado de TEA na prole, com OR 1,41 (95% ic 1,29 – 1,55) 1,55 (IC 95% 1,39-1,73) para mães e pais, respectivamente⁷².

As principais explicações sobre a associação entre idade dos pais e aumento do risco de TEA são as que consideram que existem mais mutações genéticas nos gametas de pais e mães mais velhos, assim como um ambiente menos favorável no útero e com mais complicações obstétricas em mães mais velhas^{14,71,74}; e as explicações que levam em conta que os indivíduos, tanto homens, como mulheres com predisposição genética para TEAs podem ter uma maior tendência a adiar a gravidez para os anos posteriores^{14,18,43,41}. A hipótese que relaciona mutações genéticas à idade dos pais na concepção é reforçada por estudos que relacionam a idade avançada dos avós na época da concepção, em ambos os lados, materno ou paterno, com risco aumentado para TEA⁷⁵.

Apesar de meta-análises publicadas sobre a idade do pai⁷², a idade da mãe⁷² e ambas as idades⁷⁶, os resultados são inconsistentes: alguns trabalhos consideram que tanto a idade paterna quanto a materna⁷⁷, apenas a idade paterna⁷², ou apenas a idade materna⁷⁸ são consideradas fatores de risco para o TEA. Além disso, alguns estudos não encontraram associação entre a idade dos genitores e o TEA¹⁴ e um estudo brasileiro¹⁵ encontrou associação significativa quando ambas as idades eram avançadas ou quando avaliadas de forma independente, mas não quando incluídas no mesmo modelo. Importante também destacar que os principais estudos foram conduzidos em países de alta renda (Estados Unidos, Dinamarca, Noruega, Israel, Austrália, Suécia, Reino Unido e Japão) e apenas um foi realizado na América do Sul¹⁵.

Observa-se, ao longo dos anos, aumento na média de idade dos genitores na gravidez⁷⁷. 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 período⁷⁷.

3.5 Idade paterna

Estudos revelam o aumento significativo do risco de autismo infantil em idade paterna com 35 anos ou mais, evidenciando 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^{71,75}.

Uma meta-análise⁷² de 10 estudos em sete países diferentes encontrou uma relação entre a idade paterna e TEA: o risco de autismo para os filhos de pais com 39 anos foi de 1,22 (IC 95% 1,05-1,42); para os filhos de pais com idade entre 40 e 49 anos foi de 1,78 (IC95% 1,52-2,07) e para aqueles nascidos de pais com mais de 50 anos, foi de 2,46 (IC95%2,20-2,76). Uma redução de 10 anos na idade paterna foi associada a 26% de risco reduzido de TEA (OR 0,74, IC 95% 1,10-1,26) e um aumento de 10 anos na idade paterna foi associado a um risco 21% maior de TEA (OR 1,21; IC 95% 1,18-1,24)⁷². A associação entre idade paterna e TEA é encontrada tanto entre indivíduos com apresentações de TEA com maior funcionalidade e cognição, bem como para indivíduos com diagnóstico de TEA com deficiência intelectual^{79,80}. Além disso, a relação entre idade paterna e risco de TEA na prole persiste após o controle de outros vieses de confusão, como idade materna, país de nascimento dos pais, histórico psiquiátrico parental, complicações perinatais, ano de nascimento e nível socioeconômico⁴³. Em estudos realizados com uma população de judeus registrou-se a ocorrência de um aumento de risco de autismo, quando associado à idade paterna⁷⁴. Uma possível explicação é que os homens que possuem um risco genético de ter um filho com TEA são mais propensos a reproduzir-se mais tarde do que a média, talvez por terem características amplas do fenótipo de autismo que os tornam menos interessados em relacionamentos, ou menos capazes de atrair uma parceira^{2,43}. Porém essa explicação não se confirmou pelos estudos que avaliaram a idade paterna entre múltiplos filhos e constataram que aqueles afetados pelo TEA tem a idade média dos pais mais elevada que os não-afetados⁷².

Outra possibilidade é que o efeito da idade paterna ocorre porque à medida que os homens envelhecem, os seus espermatozoides contêm um número crescente de mutações de novo^{74,81}. O acúmulo de risco de mutação na espermatogênese ao longo da vida, em combinação com o comprometimento de mecanismos que protegem contra a mutação durante a replicação do DNA, explica por que os espermatozoides de homens mais velhos têm mais mutações^{2, 15}. O TEA está associado a mutações de novo e estudos recentes têm demonstrado que quando estas ocorrem em pessoas com TEA, são mais frequentemente de origem paterna do que materna e estão associadas a uma maior idade paterna⁷⁴. Um achado interessante que está de acordo com este modelo é que a idade avançada dos avós, tanto do lado materno como paterno, está também associada a um maior risco de TEA na prole⁷⁵. Assim, o efeito da idade paterna pode surgir de um processo de *nurture via nature*; com fatores não genéticos, alguns presentes décadas antes do nascimento do caso, influenciando o genótipo, que por sua vez,

impacta diretamente no risco de TEA². É possível que a idade paterna avançada gere um risco maior para a prole feminina e maior idade materna para os filhos do sexo masculino².

3.6 Idade materna

Devido às diferenças de sexo na gametogênese, a associação entre idade materna e risco de TEA da prole deve refletir, pelo menos em parte, um mecanismo distinto do proposto para explicar o efeito da idade paterna. Uma possível explicação para o efeito da idade materna é que ela reflete um maior risco de anormalidades cromossômicas. E estas estariam associadas a uma maior idade materna^{15,43,82}. A idade materna poderia operar sobre o risco TEA alterando não o conteúdo do genoma, mas sim a sua expressão, por exemplo, através de processos epigenéticos^{71, 83}. Tal ideia seria compatível com o fato de mães mais velhas terem, em média, tido maior exposição a fatores de risco ambientais que poderiam influenciar a metilação em células germinativas, com conseqüências para seus descendentes⁶⁴.

A 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. O risco absoluto relacionado à idade materna é mais grave que o risco absoluto relativo à idade paterna: 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. O aumento de 10 anos na idade materna foi associado ao risco 18% maior de TEA (ORI,18; IC 95% 1,18-1,24)⁷⁷.

Uma meta-análise de 16 artigos, com uma amostra combinada de 25.287 casos de TEA e 8.655.576 controles, forneceu evidências convincentes de que mães com mais de 35 anos têm uma vez e meia mais probabilidade (risco relativo 1,52, IC 95% 1,12-1,92) de ter um filho com TEA do que mães com idades entre 25 e 29 anos⁷¹. Essa estimativa de risco permaneceu inalterada quando os ajustes foram feitos para potenciais confusões, com todos os estudos controlando para idade paterna e sexo da criança, e a maioria levando em conta também o status socioeconômico, ano de nascimento, ordem de nascimento e fatores perinatais, como idade gestacional, peso ao nascer, escore de Apgar e sofrimento fetal. Seis estudos na meta-análise controlados para complicações obstétricas e uma análise de subgrupo destes revelaram que o efeito da idade materna persiste (risco relativo 1,37, IC 95% 1,27-1,49) mesmo quando se considera esse importante viés. Também é notável que a idade materna mais jovem do que a média é um fator protetor: as mães adolescentes tiveram um risco de

0,76 de ter um filho com TEA, em comparação com aquelas com idades entre 25 e 29 anos. O risco conferido pela maior idade materna aplica-se em todo o espectro do autismo, incluindo para descendentes com transtorno de Asperger e transtorno invasivo do desenvolvimento não especificado⁸⁴.

O risco posto pela idade materna pode interagir com outras variáveis. Numa meta-análise⁷¹ os efeitos da idade materna foram mais fortes para os filhos do sexo masculino do que para os do sexo feminino. Curiosamente, um padrão inverso tem sido observado para a idade paterna, com a idade paterna parecendo representar o maior risco para a prole feminina⁸⁴; em particular no autismo simples⁷³. No entanto, o estudo dos efeitos da idade parental ainda aponta para a possibilidade de percursos específicos por sexo para o TEA que podem estar associados a diferentes mecanismos de risco⁴⁰.

Um estudo⁸⁵ comparou crianças com para autismo, nascidas na Califórnia em 1989-1994, com a população total de nascidos vivos da Califórnia para características selecionadas registradas na certidão de nascimento. Foram identificadas 4381 crianças com autismo, de uma população de nascidos vivos de mais de 3,5 milhões. Riscos aumentados foram observados para meninos, nascimentos múltiplos e crianças nascidas de mães negras; o risco aumentou também à medida que a idade e a escolaridade materna aumentaram; crianças nascidas de mães imigrantes tiveram risco semelhante ou reduzido em comparação com mães nascidas na Califórnia.

3.7 Riscos ambientais pré-natais

O diferencial entre os gêneros no TEA pode ser explicado também pelas complicações pré-natais e perinatais^{14,69}. Há uma desproporção importante na prevalência de autismo por sexo: de 4 meninos para 1 menina⁶⁹. Os bebês do sexo masculino apresentam mais disfunção neurológica, após gestações complicadas por prematuridade ou asfixia, comparados com os do sexo feminino⁴³. Bebês do sexo masculino são mais propensos a sofrer hemorragia intraventricular (HIV) ou mortalidade por prematuridade, e entre os sobreviventes, os homens com HIV apresentam QI em escala, verbal e de desempenho mais baixos, quando comparados às mulheres pareadas com graus semelhantes de prematuridade e HIV⁶⁹. Dentre os bebês com risco de lesão hipóxico-isquêmica (HI), os do sexo masculino têm o dobro de chance de sofrer anoxia pré-natal, hemorragia, infecção e trauma cerebral de nascimento em comparação às

mulheres⁴⁰. São poucos os estudos que investigam a relação entre a hipóxia fetal e o risco de autismo em relação ao gênero, um deles⁸⁶ descreveu o aumento do risco de TEA em homens, mas não em mulheres, com hipóxia fetal baseada em um algoritmo de estimativa-maximização.

Uma meta-análise de 2009 demonstrou que os seguintes fatores de risco pré-natais estão associados ao risco aumentado para TEA: idade avançada dos pais ao nascer, uso de medicamentos pré-natais maternos, sangramento durante a gravidez, diabetes gestacional, paridade e ter uma mãe nascida no exterior; e que os fatores com as evidências mais fortes contra um papel no risco de autismo incluíram perda fetal anterior e hipertensão materna, proteinúria, pré-eclâmpsia e inchaço, concluindo pela ausência de evidências suficientes que relacione um fator pré-natal na etiologia do autismo, embora existam evidências que sugeriram que a exposição a complicações na gravidez possa aumentar o risco⁶⁵. Uma meta-análise seguinte associou estes fatores de risco perinatais e neonatais a risco aumentado de TEA: apresentação anormal / pélvica, complicações do cordão umbilical, sofrimento fetal, lesão / trauma no nascimento, nascimento múltiplo, hemorragia materna, parto no verão, baixo e muito baixo peso ao nascer, pequeno para idade gestacional (PIG), malformações congênitas, baixos escores de APGAR, aspiração de mecônio, anemia neonatal, incompatibilidade ABO ou RH e hiperbilirrubinemia, tendo a cesariana quase alcançado significância com uma taxa de autismo aumentada em 26% ($p = 0,06$)⁵⁴. Um estudo mais recente⁸⁷ demonstrou a associação de TEA com pré-eclâmpsia materna, prematuridade, parto pós-termo, trabalho de parto induzido / precipitado / prolongado, circunferência da cabeça, transferência para cuidados especiais e marcadores de hipóxia (por exemplo, síndrome do desconforto respiratório, ventilação assistida ou diagnóstico de asfixia).

Os estudos com gêmeos são especialmente valorosos na investigação de fatores perinatais já que o ambiente in útero é completamente compartilhado em gestações múltiplas, facilitando a distinção entre a influência de fatores pré-natais compartilhados e fatores neonatais individuais no risco de TEA. Os fatores compartilhados são sempre compartilhados por ambos os gêmeos, como, por exemplo, idade dos pais, uso materno de medicamentos no pré-natal, sangramento uterino e prematuridade. Já os fatores individuais são passíveis de afetar apenas um ou os dois gêmeos, como, por exemplo, baixo peso ao nascer, complicações do cordão umbilical e complicações médicas após nascimento. Gêmeos dizigóticos (DZ) têm proximadamente 50% do genoma compartilhados, enquanto nos gêmeos monozigóticos (MZ)

o genoma é compartilhado inteiramente. Os pares de gêmeos podem ser concordantes com TEA, ou seja, ambos têm TEA; ou discordantes com TEA, ou seja, apenas um gêmeo tem TEA. Logo, os fatores que aumentam a concordância de TEA em MZ, em comparação com DZ, representam uma interação gene-ambiente, enquanto fatores associados às mesmas taxas de concordância nos pares MZ e DZ são prováveis fatores relativamente independentes das influências genéticas¹⁴. A idade dos pais o sangramento uterino e a prematuridade são associados ao aumento da concordância para TEA em alguns estudos ^{11,13,54,88}.

Um estudo com gêmeos¹⁴ não encontrou associação entre os fatores compartilhados por pares de gêmeos (idade materna, idade paterna, medicação, sangramento uterino ou idade gestacional) e risco aumentado de concordância com TEA, concluindo que eventos perinatais associados a uma possível hipóxia, como dificuldade respiratória, necessidade de oxigênio e outros marcadores de hipóxia, estão associados ao aumento do risco de autismo, porém, tendo sido demonstrado que desconforto respiratório e marcadores de hipóxia aumentam de maneira semelhante os riscos de TEA nos pares gêmeos MZ e DZ, os autores sugerem que esses fatores de risco podem não depender de fortes interações autossômicas entre genes e ambiente; concluindo também que muitos desses fatores podem ser preditores do desenvolvimento de TEA em alguns, mas não em todos os indivíduos com autismo.

3.8 Riscos ambientais exógenos pré-natais

3.8.1 Valproato

Nos países industrializados, o valproato é muito utilizado, inclusive por mulheres em idade fértil, sendo que cerca de 20% das mulheres grávidas com epilepsia recebem valproato⁸⁹, já que é indicado como anticonvulsivo para as pessoas com epilepsia, como estabilizador do humor para a desordem bipolar e como um fármaco profilático contra a enxaqueca. A associação entre a exposição ao valproato in utero e TEA foi sugerida por observações clínicas de autismo em crianças com síndrome do valproato fetal^{55,90}. Quando tomado durante a gravidez, o valproato atravessa a placenta e está associado a "síndrome do valproato fetal" que compreende uma série de dificuldades físicas e neurológicas⁹¹.

Um estudo populacional, com 655.615 crianças nascidas na Dinamarca entre 1996 e 2006⁵ consiste, até o presente, na melhor evidência epidemiológica da ligação direta entre a

exposição in utero a valproato e o TEA subsequente. Neste estudo, foram realizadas muitas análises controladas para uma gama de possíveis vieses de confusão, incluindo idade materna e paterna, epilepsia, epilepsia parental, história psiquiátrica, idade gestacional, peso ao nascer, sexo, malformações congênitas e paridade. No total da amostra, 508 crianças foram identificadas como tendo sido expostas ao valproato in utero, e entre estas havia um risco absoluto de 4,42% (IC 95% 2,59-7,46) de ter TEA, em comparação com 1,5% na população geral. Essas análises descartaram a possibilidade da associação entre valproato e TEA ser devida apenas à epilepsia materna⁵.

3.8.3 Uso de antidepressivos na gravidez

Muitas gestantes cursam com depressão, entre 7% e 13% das grávidas, e os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) são os antidepressivos mais prescritos^{2,83,92}. Os ISRSs cruzam a barreira placentária e a serotonina desempenha um papel no desenvolvimento precoce do cérebro². Portanto, muitos estudos têm sido realizados como objetivo de verificar associações entre a exposição in utero ao ISRS e transtornos do desenvolvimento, dentre eles, o TEA⁹³.

A exposição ao antidepressivo durante a gravidez está associada a um risco aumentado de TEA na prole. O risco diminui significativamente após o controle para variáveis de confusão e quase não é mais estatisticamente significativo após o ajuste para doença mental materna⁹⁴. Além disso, a exposição a antidepressivos está associada a um risco aumentado de TEA na prole, mesmo quando a exposição é limitada ao período da concepção, quando os medicamentos não podem ter um efeito fisiológico no feto⁹⁵.

Uma meta-análise de quatro estudos de caso-controle com uma amostra de 79.221 indivíduos (casos e controles juntos), abordando a associação entre exposição in utero a ISRS e TEA mostram uma clara associação entre o uso do ISRS na gravidez e o risco de ter um filho com diagnóstico posterior de TEA, com um odds ratio (OR) não ajustado de 2,12 (IC95% 1,65-2,71)⁸³.

Porém o viés de *confusão por indicação* presente na relação do uso de ISRS in utero como fator de risco causal para TEA impede a comprovação dessa associação causal. Os pais de crianças com TEA são mais propensos a utilizar o ISRS porque estão em maior risco do que a

média de experimentar depressão e ansiedade antes do nascimento de seu filho com TEA, provavelmente por haver fatores etiológicos comuns ao TEA e à depressão/ansiedade, ou porque ter o fenótipo amplo de autismo torna uma pessoa mais vulnerável a dificuldades emocionais⁹⁴. Isso levanta a possibilidade de que são as características associadas ao uso do ISRS (notadamente depressão e ansiedade) que são um fator de risco para os filhos TEA, ao invés de ISRS per se². Estudos de caso-controlado procuraram explicar esta possibilidade, controlando a história psiquiátrica materna, juntamente com outros potenciais confundidores, e a associação resultante entre a exposição in útero ISRS e TEA continuou a ser significativa, embora menor (OR 1,81 ajustado, IC 95% 1,47-2,24)⁸³.

A respeito desse viés de confusão por indicação, alguns autores destacam que duas análises, justamente projetadas para controlar com mais rigor as confusões, não conseguiram encontrar qualquer efeito de risco do ISRS⁴³. Examinando-se apenas as mães com história de doença afetiva registrada antes do nascimento do seu filho (n = 6.080 crianças), não houve diferenças no risco de ter um filho com TEA para as que fizeram ISRS durante a gravidez e para as que não o fizeram⁹². Foi realizada também uma análise de irmãos, na qual foram selecionadas mães com mais de um filho, sendo que pelo menos um deles tinha TEA (n = 6.142 crianças)⁹². Nesta análise, não houve evidência de que as mães que utilizaram ISRS em sua gravidez tivessem maior risco de ter um filho com TEA em comparação à outra gravidez quando não utilizaram ISRS. Além disso, outros verificaram que os antidepressivos, independentemente da sua composição, estão associados ao aumento do risco de TEA⁹⁴, o que enfraquece a argumentação a favor de um mecanismo específico ligando ISRS e TEA e reforça a ideia de que os ISRSs podem ser apenas um marcador para um fator de risco causal subjacente, por exemplo, a propensão genética à depressão. Pesquisas não encontraram evidências de que o uso paterno de ISRS durante a concepção aumenta o risco de TEA².

Atualmente, as conclusões vão em direção da necessidade de uma investigação mais aprofundada antes de se poder excluir qualquer efeito potencial da exposição in utero ao ISRS, mas acredita-se que, se houver um risco de TEA associado ao uso de ISRS na gravidez, ele é pequeno. Numa associação causal, o ISRS representou apenas 0,6% dos casos de TEA em sua amostra, tendo sido encontrada uma associação entre o uso de ISRS in utero apenas para TEA sem deficiência intelectual⁹⁴. E ainda, semelhante ao efeito da idade materna, o risco de ISRS pode ser maior para homens do que para mulheres⁶⁸.

3.8.4 Tabaco e álcool

Fumar expõe o feto a muitas substâncias químicas nocivas e à privação de oxigênio, alterando os neurotransmissores do cérebro em desenvolvimento. O consumo do etanol durante a gestação provoca danos ao neurodesenvolvimento fetal, como a síndrome alcoólica fetal (SAF), nos casos de uso excessivo^{2,55}.

Estudos evidenciam que o uso de álcool e o tabagismo na gravidez estão relacionados a transtornos neurológicos, psiquiátricos e neurodesenvolvimentais, incluindo aqueles que são muito frequentemente comórbidos ao TEA, como o TDAH². Vários estudos relatam a associação entre tabagismo e aumento de risco de TEA com deficiência intelectual, mas não sem. Porém as evidências são fracas para a associação tabagismo e álcool e, especificamente, fenótipo de autismo, porém esses achados devem ser interpretados com cautela devido à ausência de controle para vieses de confusão, demandando maior aprofundamento². Fombone (2002) contestou que a exposição ao álcool durante a gestação seja um fator de risco para o TEA e destacou que os estudos que relacionam TEA e SAF representam apenas 2% das amostras inteiras de crianças com SAF⁵⁵. Cinco estudos examinaram o risco de TEA devido ao consumo de álcool e concluíram que o consumo materno de álcool leve a moderado não representa risco para TEA².

3.8.5 Produtos químicos tóxicos

O mundo moderno produziu um universo de cerca de 80.000 neurotoxinas ambientais, liberadas de móveis, materiais de construção, cosméticos, veículos, indústria, agricultura². Uma variedade de substâncias químicas tóxicas foi identificada como prejudicial ao neurodesenvolvimento fetal (particularmente no primeiro trimestre) e pode desempenhar um papel causal ou contribuir para o surgimento de deficiências no desenvolvimento. Estas substâncias incluem:

- a)** Metais pesados (por exemplo, chumbo, metilmercúrio, arsênio, manganês), álcool e pesticidas químicos (por exemplo, bifenilospoliclorados, organofosfato, DDT)². Vários metais tóxicos participam da etiologia do TEA, especialmente o chumbo e o mercúrio². A exposição química que pode estar associada a riscos acrescidos para as crianças com TEA inclui pesticidas e ftalatos, bifenilospoliclorados (PCBs), solventes, resíduos tóxicos, poluentes atmosféricos e metais pesados; a maior evidência de

associação é mostrada por poluentes atmosféricos relacionados ao tráfego e pesticidas^{43,96}.

b) Zinco e cobre

As deficiências de zinco na gestante são prejudiciais ao desenvolvimento fetal e podem causar defeitos do tubo neural. Foram medidos baixos níveis de zinco em indivíduos com TEA. A interrupção na homeostase do cobre fetal durante o desenvolvimento do cérebro podem contribuir para o risco de TEA, com alterações para mais ou menos cobre ligadas ao autismo².

c) Pesticidas e poluição atmosférica

Os pesticidas fazem parte de um amplo grupo de produtos químicos que ainda são usados ativamente e cujos resíduos são encontrados no meio ambiente e em produtos alimentícios⁹⁶. Um estudo⁹⁷ demonstrou em ratos que dois pesticidas, endossulfão e cipermetrina, podem induzir níveis alterados de neuroproteínas, importantes para o desenvolvimento normal do cérebro, tendo como consequências transtornos neurocomportamentais manifestados em alterações comportamentais espontâneas no adulto e dificuldades em se habituar a um novo ambiente doméstico. Os efeitos comportamentais neurotóxicos perduraram por vários meses após o teste inicial, indicando efeitos irreversíveis de longa duração ou mesmo persistentes. Além disso, este estudo sugere uma ligação entre os níveis alterados de neuroproteína e mudanças de comportamento quando expostos durante um período crítico do desenvolvimento cerebral.

O maior estudo a investigar o TEA e a exposição a pesticidas, até o momento, um estudo de caso-controle, de base populacional, demonstrou risco aumentado de TEA diante da exposição pré-natal aos agrotóxicos: glifosato, clorpirifós, a malação, avermectina e permetrina. Sendo que a exposição no primeiro ano de vida aumentou as chances com deficiência intelectual comórbida em até 50 % para algumas substâncias pesticidas. Concluindo que o risco de TEA aumenta após a exposição a pesticidas ambientais a 2000 metros da residência de sua mãe durante a gravidez, em comparação com filhos de mulheres da mesma região agrícola sem essa exposição⁹⁶.

Estudos demonstram que a exposição familiar a pesticidas organoclorados aumenta os riscos de TEA da prole, destacando períodos de alta vulnerabilidade ocorrendo em dois picos, um de 38 dias antes da concepção até 163 dias após a concepção, e um segundo pico pós-natal entre

346 e 529 dias após a concepção^{98,99}. Um estudo recente do projeto Childhood Autism Risks from Genetics and Environment (CHARGE) mostra ainda que a proximidade residencial a organofosforados em algum momento da gravidez está associada a um risco aumentado de 60% de TEA na prole¹⁰⁰. A existência de uma subpopulação particularmente vulnerável e com maior risco de exposição aos pesticidas (ou seja, os efeitos G&A) deve ser esclarecida através de estudos em grande escala que tenham em conta factores amplamente associados tanto ao genoma como ao ambiente⁴³.

O projeto CHARGE na Califórnia levanta a possibilidade de que a poluição atmosférica relacionada ao tráfego (TRAP) seja um fator de risco ambiental para a TEA^{2,43}. Os maiores níveis de exposição ao TRAP durante a gestação (OR 1,98 ajustado, IC 95% 1,20-3,31) e no primeiro ano de vida (OR 3,10 ajustado, IC 95% 1,76-5,57) foram associados com maior risco de TEA. Alguns trabalhos conferem plausibilidade à conclusão de que a exposição pré-natal e infantil ao TRAP é um fator de risco para TEA¹⁰¹.

A exposição à poluição atmosférica pode interferir com a via de sinalização que orienta o neurodesenvolvimento (MET), e este pode ser um mecanismo que liga o TRAP ao risco elevado de TEA. Consistente com essa ideia está a evidência de que o risco de TEA esteja associado a picos de TRAP no terceiro trimestre e primeiro ano de vida¹⁰¹, em um momento em que a via de sinalização do MET é considerada especialmente influente no crescimento neuronal, depois da sinaptogênese e poda, e então da maturação funcional e plasticidade⁴³.

3.9 Poluentes orgânicos persistentes

Os compostos orgânicos resistentes à degradação ambiental se acumulam no meioambiente e nas cadeias alimentares, com grande potencial para causar danos à saúde, principalmente através do consumo de leite materno e gordura animal. Estudos evidenciam a associação entre TEA e poluentes orgânicos persistentes pra três agentes principais: diclorodifeniltricloroetano (DDT), bifenilospoliclorados (PCBs) e éteres difenílicospoli-cromados (PBDEs). Esses agentes mostraram efeitos adversos endócrinos, imunológicos e de neurodesenvolvimento em humanos².

3.10 Fatores Psicossociais

Independente de considerações etiológicas, o ambiente psicossocial tem um papel importante na expressão da gravidade, qualidade de vida e funcionalidade do TEA. Fatores sociais podem ter outro papel, além do de modificador dos resultados, por exemplo, já está demonstrado que o estresse materno durante a gravidez e a privação extrema na infância podem ter efeitos biológicos e comportamentais adversos sobre o desenvolvimento físico e a psicopatologia do desenvolvimento de longo prazo². A privação precoce grave tem como consequência sintomas semelhantes ao do autismo, num quadro denominado de *quase-autismo*, que tende a melhorar após os 10 anos de idade².

Mais estressores pré-natais foram encontrados nas mães de crianças com TEA, com taxa significativamente alta de fatores de estresse entre 21 e 32 semanas de gestação, período que corresponde à idade embriológica de formação de estruturas anatômicas cerebrais, justamente alteradas nos autistas⁵⁵. O estresse pré-natal e seus impactos sobre o desenvolvimento neurológico da prole é estudado ainda em situações de imigração das gestantes. Sua associação ao TEA é explicada através de mecanismos imunológicos. Outra explicação, não ligada ao estresse é a redução dos níveis de vitamina D em migrantes de pele escura que se mudam para o hemisfério norte².

Alguns bebês podem evocar certos tipos de interação com os cuidadores, que tem impacto no seu risco de desenvolver um fenótipo TEA completo⁴³. Estudo¹⁰² demonstra que a intervenção muito precoce da relação cuidador-bebê pode ter alguma influência no risco de uma criança, com suscetibilidade genética ao TEA desenvolver o fenótipo TEA completo. O estudo do desenvolvimento típico e dos efeitos dos maus-tratos infantis demonstra que a maioria das formas de privação ambiental precoce não aumenta o risco de TEA¹⁰³. Um estudo sistemático com crianças romenas adotadas no Reino Unido, depois de terem sofrido privações sociais extremas nos seus primeiros anos de vida em orfanatos, avaliou a associação entre privação social muito grave no primeiro ano de vida e dificuldades do tipo autista, encontrando que aos seis anos de idade, uma proporção substancial (16 de 144; 11,1%) destas crianças apresentou um padrão destacado de dificuldades sociais e de comunicação em conjunto com anomalias sensoriais e interesses restritos, que se assemelhavam muito ao TEA¹⁰⁴. Uma condição parecida chamada de "síndrome autista pós- institucional" foi encontrada em 16% de uma amostra de crianças de 8 anos adotadas na Holanda, que foram anteriormente

institucionalizadas na Romênia¹⁰⁵. Essa síndrome foi denominada de "quase-autismo", por diferir do autismo idiopático em três aspectos fundamentais: com 6 anos, muitas dessas crianças apresentaram uma capacidade de comunicação espontânea e flexível e uma tendência para a abordagem social; as crianças com quase- autismo tiveram uma melhora das suas dificuldades a partir dos 4 anos de idade; houve uma razão igual entre homens e mulheres, em contraste com a predominância masculina na prevalência do autismo idiopático¹⁰⁶. Achados semelhantes provêm do estudo de crianças que experimentaram uma falta de interação precoce, devido à sua cegueira congênita e relatou altas taxas de dificuldades autistas em crianças nascidas cegas, porém observou que mesmo aqueles que preenchiam os critérios diagnósticos para o autismo davam uma impressão clínica de ter dificuldades que não eram típicas do autismo "comum" e, além disso, a maioria das crianças cegas (8/9) que tinham cumprido os critérios de autismo na meia infância já não os cumpriam na altura em que chegaram à adolescência¹⁰⁷.

A grande maioria dos estudos aponta que, apenas uma minoria dos que sofrem de privação de interação na primeira infância desenvolvem TEA ou "quase-autismo". E, além disso, a vasta maioria dos indivíduos com TEA não sofre de uma história de privação social na infância, concluindo, portanto, que o efeito da experiência social precoce é, no máximo, um modificador da suscetibilidade pré-existente ao TEA e destacando o papel fundamental do ambiente social na formação dinâmica dos desenvolvimentos globais de comunicação social e flexibilidade de um indivíduo⁴³.

3.11 Riscos ambientais 'endógenos' pré-natais

Várias condições biológicas em torno do feto, como o ambiente pré-natal no útero, também se mostraram potentes para aumentar os riscos para o desenvolvimento de TEA mais tarde na vida. Porém, estes fatores, embora sejam *ambientais* para o feto, podem ser produtos da disposição genética, ou partes de circuitos reguladores de feedback, que estão sob controle genético e envolvem interação com GA, tanto para o feto como para a mãe. Por conseguinte, podem ser considerados *endógenos* para a unidade materno-feto placentária no seu conjunto².

3.12 Obesidade materna

A exposição pré-natal a distúrbios metabólicos está associada ao aumento do risco de comprometimento do neurodesenvolvimento dos filhos e TEA^{2,43,74}.

Alguns estudos demonstram que os riscos de TEA descendentes estão aumentados na obesidade materna, antes da gestação em comparação com mães normais (OR ajustado 1,47, IC 95% 1,24-1,74)¹⁰⁸. O estudo CHARGE de caso-controle baseado na população dos EUA mostra ainda que as condições metabólicas maternas [i.e. obesidade, hipertensão, diabetes tipo II pré-existente ou diabetes mellitus gestacional (GDM)] estão amplamente associadas a riscos aumentados de doenças do neurodesenvolvimento em crianças, incluindo TEA (OR 1.61, 95% CI 1.10-2.37 ajustado) e atraso no desenvolvimento cognitivo (OR 2.35, 95% CI 1.43-3.88 ajustado)⁴³.

O ganho de peso materno durante a gravidez (mas não o próprio IMC da gravidez) parece estar associado apenas a um pequeno aumento do risco de TEA para a prole¹⁰⁹⁻¹¹¹. Achados como estes sugerem que o perfil metabólico materno, particularmente durante a gravidez, está associado a um risco aumentado de TEA na prole^{2,43}.

Pouco se sabe ainda sobre o efeito conjunto da obesidade e diabetes maternas. Foi avaliado o efeito conjunto da obesidade materna e do diabetes no risco de distúrbios psiquiátricos e neurodesenvolvimentais leves da prole e concluíram que entre as mães sem diabetes, as mães gravemente obesas apresentaram risco aumentado de 67% a 88% de ter um filho com distúrbios neurodesenvolvimentais leves (razão de risco de risco [HR] = 1,69; intervalo de confiança de 95% [IC] = 1,54-1,86), déficit de atenção / distúrbio de hiperatividade ou distúrbio de conduta (HR = 1,88; IC95% = 1,58-2,23) e transtornos psicóticos, de humor e relacionados ao estresse (HR = 1,67; IC95% = 1,31-2,13) em comparação com mães com IMC normal⁷⁴. O Diabetes Mellitus prégestacional (PGDM) implicou um aumento adicional de risco para todos os grupos de diagnósticos psiquiátricos com início na infância ou adolescência em mães com obesidade grave. Efeitos marcantes foram encontrados particularmente para transtorno do espectro do autismo (HR = 6,49; IC 95% = 3,08-13,69), transtorno de déficit de atenção / hiperatividade e transtorno de conduta (HR = 6,03; IC 95% = 3,23-11,24) e distúrbios mistos de conduta e emoções (HR = 4,29; IC95% = 2,14-8,60)⁷⁴.

3.13 Esteróides sexuais

Há evidências de que alterações hormonais pré-natais desempenham um papel importante na modulação do risco e dos mecanismos de proteção associados ao TEA. Como os processos hormonais dos esteróides estão altamente associados à diferenciação sexual biológica, podem estar associados à preponderância masculina e à proteção feminina do autismo⁴⁰. Isto está ligado à teoria do autismo do sexo masculino, que caracteriza o TEA como um variante extremo do fenótipo masculino nos níveis cognitivos e outros, já que a testosterona fetal afeta diferenças individuais no desenvolvimento cerebral funcional e estrutural, expressas nos comportamentos de contato visual, tamanho do vocabulário, interesses restritos e outros traços autísticos. A exposição fetal a testosterona é uma das inúmeras hipóteses que tentam explicar a maior incidência de transtornos do neurodesenvolvimento, especialmente o TEA, nos indivíduos do sexo masculino². Como os hormônios sexuais pré-natais influenciam as interações microgliais, as interações entre os sistemas hormonais e imunes pré-natais podem provocar desenvolvimento neurológico atípico precoce resultando na emergência de TEA, bem como outros distúrbios do neurodesenvolvimento⁴³. Perturbações na produção e metabolismo de esteróides sexuais maternos podem interferir no neurodesenvolvimento fetal normal. O equilíbrio de estrogênios e andrógenos maternos pode afetar diretamente o feto, influenciar o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal fetal ou alterar a atividade hormonal local no cérebro fetal¹¹¹. Foram observados comportamentos não-adaptativos nos filhos de mães portadoras de polimorfismos funcionais na via de esteroides sexuais, com associações mais fortes para o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade^{2,111}. Foi demonstrada a associação de genes relacionados a esteróides sexuais, crescimento neural e comportamento sócio-emocional com traços autistas, empatia e síndrome de Asperger¹¹².

Uma terceira condição de risco endógena diz respeito aos processos que provocam alterações imunológicas maternas durante a gravidez. A associação entre infecção pela rubéola nas primeiras semanas de gestação e risco de TEA foi demonstrada desde a década de 1970, além de outras infecções virais também associadas ao TEA^{55,18,2}. Os riscos não estão restritos à infecção viral; a infecção hospitalar durante a gravidez, independentemente de a infecção ser bacteriana, viral ou desconhecida, está associada a maiores probabilidades de TEA da prole. A experimentação de múltiplas infecções durante a gravidez também está associada a um risco aumentado de TEA descendentes. Sabe-se também que o momento da infecção pode influenciar no seu efeito no risco de TEA⁴³.

O sistema imunológico e a função imune anormal, incluindo inflamação, desregulação de citocinas e autoanticorpos anticerebrais, influenciam de diversas maneiras o TEA². Os processos neuroimunes não só são fundamentais para as características neurobiológicas dos próprios indivíduos com TEA, como também podem desempenhar um papel de contribuição para o neurodesenvolvimento atípico logo no período gestacional e podem explicar a patogênese do fenótipo do autismo num subgrupo de indivíduos^{2,113}. Um estudo de coorte sueca de nascimentos de base populacional identificou um aumento de 30 % para TEA associado a qualquer diagnóstico de infecção materna. Um estudo da Simons Simplex Collection relatou que mães de crianças com TEA tinham 4 vezes mais chances de ter anticorpos circulantes².

Os mecanismos de risco subjacentes a estes processos ambientais endógenos podem, de fato, ser produtos da interação GA. Em primeiro lugar, o rGA pode ser um mecanismo crítico precoce que conduz a um maior risco de autismo. Tem sido demonstrado que a história familiar de doenças autoimunes em geral está associada a um aumento de 28% (IC 95% 12%-48%) do risco de autismo nos descendentes⁷⁶. Ainda não se sabe se a disposição genética da desregulação imunitária funciona para aumentar o risco de autismo da prole através de efeitos genéticos herdados diretamente no desenvolvimento neurológico fetal, ou através do rGA, que envolve a ativação imunitária materna².

3.14 Vitamina D

Estruturalmente a vitamina D faz parte de um grupo de esteroides e é de crucial importância no metabolismo do cálcio e do fósforo¹¹⁴. 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 TEA¹¹⁵. A vitamina D, na sua forma bioativa, intervém na modulação da imunidade inata e autoimunidade, auxiliando na ativação de muitos genes, inclusive alguns que têm sido relacionados ao TEA, regulando a sua expressão¹¹⁶. A deficiência em vitamina D durante o neurodesenvolvimento conduz, não só a transtornos do neurodesenvolvimento, como também a um aumento da suscetibilidade a outros fatores de risco, como infecções maternas, stress e neurotóxicos químicos, pela maior debilidade da função imunitária¹¹⁵. A existência de níveis elevados de receptores para a vitamina D no cérebro fetal, que vão aumentando ao longo da gestação, revela sua importante função para o neurodesenvolvimento normal¹¹⁴.

As gestantes têm sido identificadas como um grupo de alto risco, em que a prevalência de deficiência de Vitamina D oscila entre 20- 40%¹¹⁵. Os níveis de Vitamina D caem durante o terceiro trimestre de gravidez em gestantes com níveis de vitamina D deficientes. Isso é especialmente impactante quando o terceiro trimestre ocorre no inverno⁴¹. Estudos epidemiológicos relacionam a variação sazonal com a prevalência de nascimento de crianças com autismo, devido à relação entre baixos níveis séricos de hidroxivitamina D e exposição aos raios UVB como um fator de risco para o desenvolvimento do autismo¹¹⁵. É notório o caso recente de uma criança na China que após suplementação com Vitamina D apresentou melhora não apenas dos níveis séricos de Vitamina D, mas também dos problemas comportamentais e estereotípias do TEA¹¹⁵. Um estudo analisou dados relativos à estação do ano e a latitude em que ocorreu o nascimento de crianças autistas e concluiu que níveis baixos de vitamina D maternos são fatores de risco para o desenvolvimento de autismo, sendo este maior se a gravidez acontece no inverno e em regiões de latitudes maiores¹¹⁶. Sabe-se 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 autismo⁴¹. Foram dosados 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, sugerindo que as crianças com TEA teriam déficit de Vitamina D desde o pré-natal¹¹⁷. Foi demonstrado que mães de crianças com TEA eram menos propensas do que mães de crianças em neurotípicas a relatar o uso de vitaminas pré-natais durante os três meses antes da gravidez ou no primeiro mês de gravidez (OR = 0,62 [intervalo de confiança de 95% = 0,42-0,93]). Foram observados efeitos significativos de interação nos genótipos maternos de *MTHFR* 677 TT, *CBS* rs234715 GT + TT e criança *COMT* 472 AA, com aumento de risco de autismo entre as mães que não relataram tomar vitaminas pré-natais periconcepcionalmente (4,5 [1,4–14,6]; 2,6 [1,2– 5,4] e 7,2 [2,3–22,4], respectivamente). Foi ainda observado risco aumentado para TEA em crianças de mães que possuíam outras variantes genéticas da via do metabolismo de um carbono e não relataram uso pré-natal de vitaminas¹¹⁷.

3.15 Vacinas

A vacinação combinada contra Caxumba, sarampo e rubéola (MMR), durante um período da

história recente, foi relacionada à etiologia do TEA, a partir da síndrome inflamatória do intestino, por conta de um estudo que ficou conhecido em todo o mundo e, possivelmente, é o responsável pela queda nas taxas de vacinação e surtos de sarampo em alguns países. O primeiro relato dessa suposta associação foi publicado no Lancet e descrevia a observação de 12 crianças que desenvolveram um *transtorno regressivo* associado em 8 dos 12 casos à vacina⁵⁵. Já foi amplamente demonstrado que esse estudo foi falsificado, tendo um dos seus autores pago para minar a vacina tríplice, envolvido em ação coletiva contra as empresas farmacêuticas que fabricavam essa vacina². Trabalhos posteriores não encontraram evidências para sustentar a associação entre autismo e vacinas⁶⁶. Não foi encontrada relação entre TEA e a exposição à imunoglobulina Rh (RhIg) pré-parto, que continha o conservante timerosal^{55,66,118}.

3.16 Intervalo entre as gestações

Estudos indicam potenciais associações entre intervalo de gestação (por exemplo, < 12 meses) e aumento dos riscos de TEA descendentes, embora a relação exata e os mecanismos subjacentes não estejam claros¹¹⁹. Intervalos curtos entre as gravidezes podem sobrecarregar o sistema materno, deixando-o carente de nutrientes essenciais (9 aminoácidos, 2 ácidos gráxos, 13 vitaminas e 15 minerais). A depleção de nutrientes essenciais na mãe está associada ao aumento do risco de TEA².

3.17 Hipertensão

Alguns estudos evidenciam risco aumentado para TEA e distúrbios hipertensivos da gravidez². Um estudo¹²⁰ examinou a associação entre distúrbios hipertensivos da gravidez (HDP) e risco de TEA aos 7 anos de idade usando o Millennium Cohort Study (MCS), uma coorte de 13.192 crianças nascidas no Reino Unido entre 2000 e 2001. Examinou também a expressão de citocinas no soro de mulheres com pré-eclâmpsia, que é o HDP mais comum, e se a exposição dos neurônios fetais a esse soro pode alterar os padrões de crescimento neuronal. Foram ajustados vários fatores de confusão em potencial, incluindo consumo materno de álcool, educação, depressão, idade e estado de pobreza. Análises de sensibilidade foram realizadas excluindo partos pré-termo, pequenos para a idade gestacional (PIG) e hipertensão e depressão pré-gravidez. Houve uma associação significativa entre HDP e um

duplo risco aumentado de TEA (AOR = 2,10 [IC 95% 1,20–3,70]). No nível celular, a exposição de neurônios corticais fetais a 3% de soro isolado de mulheres com um HDP estabelecido aumentou o crescimento neuronal e a ramificação *in vitro*. Esses achados indicam que a exposição ao HDP pode aumentar o risco de TEA na prole¹²⁰.

3.18 Factores de proteção pré-natal

Na amostra CHARGE, uma ingestão média diária de folato (vitamina B9) acima de 0,6 mg durante o primeiro mês de gravidez, esteve associada a um risco reduzido de ter um filho com TEA (OR ajustado 0,62, IC 95% 0,42-0,92)⁷⁶. O folato pode proteger contra o TEA apoiando processos epigenéticos precoces que guiam o neurodesenvolvimento típico. Esta hipótese é consistente com a observação de que o efeito protetor do folato parece estar limitado a um período crítico no início da gravidez, quando ocorre uma remetilação extensa do DNA do embrião⁷⁶.

O efeito protetor do folato pré-natal parece operar como um G&A. A suplementação de folato exerce seu mais forte efeito protetor para mães e crianças que têm um genótipo associado a metabolismo folato ineficiente^{121,122}. Isso destaca o fato de que as etiologias de TEA envolvem processos biológicos que estão além do sistema nervoso em si, mas se estendem a outros sistemas interativos, e ilustra por que a coleção de *genes para o autismo* é tão grande e diversa e, portanto, tem que ser compreendida pela interação GA.

3.19 Fatores Peri e Neonatais

O nascimento pode ser um período crítico para o neurodesenvolvimento atípico, inclusive TEA e tem havido muito interesse na relação entre TEA e eventos durante o nascimento e as características do bebê no nascimento e logo após o nascimento^{14,43}.

A primeira metanálise da relação entre fatores perinatais e neonatais e o risco de autismo⁵⁴ identificou vários fatores perinatais e neonatais que foram associados a um risco aumentado de autismo. Dentre estes, apresentação anormal em geral (RR: 1,44, $P = 0,02$), apresentação pélvica (RR: 1,81, $P = 0,004$), complicações do cordão umbilical (por exemplo, cordão prolapso, cordão enrolado no pescoço; RR: 1,50, $P = 0,05$), sofrimento fetal (RR: 1,52, $P = 0,01$), lesão ou trauma no nascimento (RR: 4,90, $P = 0,01$), nascimento múltiplo (RR:

1,77, $P = 0,002$), hemorragia materna (RR: 2,39, $P = 0,003$), nascimento no verão (RR: 1,14, $P = 0,02$), baixo peso ao nascer (<2500 g; RR: 1,63, $P = 0,002$), peso ao nascer muito baixo (<1500 g; RR: 3,00, $P < 0,001$), pequeno para idade gestacional (RR: 1,35, $P = 0,001$), malformações congênitas (RR: 1,80, $P < 0,001$), baixo índice de Apgar de 5 minutos (RR: 1,67, $P = 0,001$), aspiração de mecônio (RR: 7,34, $P = 0,001$), dificuldades de alimentação (RR: 3,35, $P = 0,01$), anemia neonatal (RR: 7,87, $P = 0,02$), incompatibilidade ABO ou Rh (RR: 3,70, $P < 0,001$) e hiperbilirrubinemia (RR: 1,87, $P = 0,05$). O parto cesáreo foi associado a um risco aumentado de 26% de autismo que não atingiu significância estatística ($P = 0,06$).

A grande maioria dos fatores perinatais e neonatais examinados em vários estudos desta metanálise mostrou resultados inconsistentes e ausência de significância estatística na maior parte dos achados. Os fatores com as evidências mais fortes de associação ao risco de autismo foram apresentação fetal anormal, complicações do cordão umbilical, sofrimento fetal, lesão ou trauma no nascimento, nascimento múltiplo, hemorragia materna, nascimento no verão, baixo peso ao nascer, pequeno para a idade gestacional, malformação congênita, baixo índice de Apgar em 5 minutos, dificuldades de alimentação, aspiração de mecônio, anemia neonatal, incompatibilidade ABO ou Rh e hiperbilirrubinemia. Ao contrário, os fatores com a evidência mais forte contra um papel no risco de autismo incluíam o uso de anestesia durante o parto, parto vaginal assistido, parto pós-termo, alto peso ao nascer e perímetro cefálico⁵⁴. Os autores⁵⁴ ponderaram que, embora não houvesse evidências suficientes para implicar um fator perinatal ou neonatal na etiologia do autismo, os estudos que utilizaram escalas de otimização forneceram algumas evidências de que a exposição a múltiplas complicações neonatais pode aumentar o risco de autismo e que, além disso, a associação observada entre complicações perinatais e neonatais e o risco de autismo pode mesmo expressar as consequências de complicações pré-natais anteriores e / ou podem atuar em combinação com complicações pré-natais anteriores para impactar o risco de autismo.

Estudos associam várias complicações perinatais e neonatais ao risco de autismo, isoladamente, em combinação, ou talvez apenas naqueles geneticamente vulneráveis e afirmam ainda que a ocorrência correlacionada de muitas dessas complicações limita a capacidade de determinar quais fatores, quando houver, estão independentemente associados ao autismo, como, por exemplo: partos cesáreos são mais comuns em gestações com apresentação fetal anormal, sofrimento fetal e parto múltiplo^{123, 124}.

A maioria dos estudos não utilizou análises multivariadas para controlar simultaneamente todos os fatores obstétricos examinados, e um conjunto diferente de fatores foi examinado em cada estudo, sendo possível, portanto, que taxas crescentes de alguns fatores obstétricos, como parto cesáreo, baixo peso ao nascer, parto múltiplo e ressuscitação neonatal, possam estar contribuindo para o aumento da prevalência de autismo¹²⁴. Baixo peso ao nascer, apresentação anormal e baixo índice de Apgar também estão inter-relacionados¹²⁵. A hipóxia fetal e neonatal está relacionada às complicações obstétricas que surgiram como fatores de risco significativos para o autismo, especialmente, retardo de crescimento, sofrimento fetal, envolvimento do cordão umbilical ao redor do pescoço, baixo índice de Apgar, angústia respiratória, reanimação, aspiração de mecônio e cesariana, são fatores de risco em potencial que também podem estar associados a um risco aumentado de hipóxia^{54,65}. O peso ao nascer é afetado por muitos fatores pré-natais, apenas alguns dos quais podem ser significantes etiologicamente⁵⁴.

Um estudo brasileiro¹⁸ encontrou prevalências de prematuridade, asfixia perinatal e baixo peso ao nascer entre as crianças com TEA maiores do que as prevalências gerais dessas condições entre todos os nascidos vivos em nosso país, região e estado, as quais são, respectivamente, 11,5, 2,3 e 8,5% no Brasil; 11,0; 2,2 e 8,5% na região Sul e 10,5, 2,0 e 8,4% no estado do Paraná. Porém o desenho retrospectivo do estudo e a amostra de pequeno tamanho limitam sua pesquisa.

Um grande estudo de coorte de base populacional em toda a Índia identificou como significativamente associados ao risco de TEA os seguintes fatores, agindo individualmente ou em conjunto: sofrimento fetal, infecções respiratórias gestacionais, complicações do trabalho de parto, parto prematuro, icterícia neonatal, atraso no choro e asfixia do parto⁸⁸.

Estudo com gêmeos não encontrou relação entre sangramento uterino, prematuridade e risco aumentado de concordância para TEA. Entre os fatores individuais, o desconforto respiratório demonstrou a associação mais forte com o aumento do risco de TEA no grupo como um todo (OR 2,11, IC 95% 1,27–3,51). Dificuldade respiratória (OR 2,29, IC95% 1,12–4,67) e outros marcadores de hipóxia (OR 1,99, IC95% 1,04–3,80) foram relacionados com aumento de risco para TEA nos homens, enquanto a icterícia foi associada a um risco aumentado de TEA em mulheres (OR 2,94, IC 95% 1,28-6,74)¹⁴.

Um estudo destaca que, apesar da associação de alguns fatores de risco peri e neonatais associados ao TID (apresentação pélvica, cesárea planejada, baixo índice de Apgar, hiperbilirrubinemia, defeito de nascença e peso ao nascer pequeno para a idade gestacional.), não está claro se esses riscos participam diretamente da etiologia do TEA ou têm um papel secundário na expressão clínica em indivíduos com vulnerabilidade genética; levantando a hipótese de que as melhorias na assistência obstétrica e neonatal levaram a um aumento da taxa de sobreviventes com danos cerebrais preexistentes⁸⁷.

Uma explicação para a relação entre TEA e fatores de risco peri e neonatais é que complicações obstétricas e neonatais podem ser o resultado da condição autista na prole ou como consequência de outros fatores, como os genéticos, que seriam os verdadeiros fatores causais do autismo, num epifenômeno, ou seja, os mesmo fatores familiares causam TEA e complicações obstétricas e neonatais¹²⁶.

Portanto, fatores de risco perinatais podem ser componentes do rGA que se desenvolve ao longo do tempo, ou seja, o risco herdado de TEA coloca o feto em risco de ter experiências específicas ao nascer; que, por sua vez, servem para aumentar o seu já elevado risco de TEA⁴³. A primeira parte dessa cadeia causal é demonstrada pela constatação de que a herdabilidade familiar para TEA e o fenótipo mais amplo do autismo são preditores do risco de complicações obstétricas¹²⁶. A segunda parte da hipótese do rGA ainda carece de evidência empírica, porém é notável que alguns dos riscos perinatais mais fortes de TEA identificados⁵⁴, como a anemia neonatal (OR 7,87, 95% CI 1,43-43,36), aspiração de mecônio (OR 7.34, 95% CI 2,30-23,47), traumatismo ao nascimento (OR 4,90, 95% CI 1,41-16,94) e peso ao nascimento muito baixo (< 1,5 kg) (OR 3,0, 95% CI 1,73-5,20), estão associados com hipóxia antes, durante ou após o parto⁴³.

Esse epifenômeno é demonstrado num estudo¹²⁷ que conclui que o aumento de complicações gestacionais deve ser secundário aos fatores familiares associados ao autismo e não serem a causa direta do autismo. Segundo seus autores, crianças com TEA apresentam sub-ótimo gestacional em comparação com irmãos normais e alta susceptibilidade familiar para o fenótipo TEA ampliado.

3.20 Riscos pós-natais precoces

Características do ambiente social precoce, incluindo a interação cuidador-bebê, são passíveis de mediar parcialmente a relação entre a suscetibilidade ao TEA, presente no nascimento e o surgimento e desenvolvimento de um fenômeno TEA⁴³. A hipótese é de que existiria um pródromo de TEA no(s) primeiro(s) ano(s) de vida caracterizado pela reduzida tendência a provocar a experiência social; o que poderia dificultar a interação social do bebê com seu principal cuidador, resultando no aumento do risco para o desenvolvimento de dificuldades de comunicação social e flexibilidade características do TEA³⁴. Ou seja, o risco genético para TEA se expressa moldando a experiência do ambiente e em moldar o próprio ambiente (por exemplo, provocando menos interações dos cuidadores), o que por sua vez promove a emergência do fenótipo autista completo⁴³.

Esse rGA tem sido demonstrado por estudos que descrevem peculiaridades na orientação social precoce de bebês que continuam a desenvolver TEA em comparação com aqueles que não o fazem, falando a favor de um pródromo TEA, caracterizado por menores níveis de atividade e atenção ao cuidador primário e às cenas sociais, apresentando uma diminuição na atenção aos olhos entre 2 e 6 meses e uma resposta neural atípica ao olhar dinâmico dos 6-10 meses e menos solicitações aos 12 meses. Essas características pré-TEA impactariam na interação cuidador-bebê, num rGA evocativo, o que pode ser observado em bebês de 1 ano que continuam a desenvolver TEA: tendem a receber um estilo mais diretivo de parentalidade, com interações pais-bebê caracterizadas por menor reciprocidade e intensidade de envolvimento⁴³.

- a) Porém ainda é necessário mais trabalho para concluir se as atipicidades na interação cuidador-bebê realmente influenciam nas chances de um indivíduo desenvolver TEA ou se essas atipicidades não seriam apenas marcadores precoces do TEA, sem realmente influenciar a sua emergência³².

3.21 Genética

Têm-se descrito três tipos de associações genéticas no autismo: a agregação familiar do autismo - por si só o autismo é mais comum nos irmãos das crianças afetadas; a agregação familiar de outros distúrbios nos membros da família de crianças autistas - uma variedade de

distúrbios leves, mas provavelmente relacionados ao TEA, foram encontrados em parentes; e o autismo aparece associado a alguns distúrbios particulares de etiologia genética conhecida⁶⁷. Na maioria das séries de casos e em alguns estudos de base populacional, a prevalência de TEA nos irmãos de crianças autistas foi estimada entre 2% e 3%¹²⁸. Embora esse número seja pequeno, é 50 a 100 vezes maior que a taxa esperada de autismo de 4 a 5 por 10.000 na população⁶⁷.

Os estudos genéticos no campo do autismo concentram-se em 4 principais áreas: 1- estudos genéticos moleculares; 2- avaliação de anormalidades cromossômicas; 3- estudos de gêmeos e 4- estudos de famílias⁶⁶. Na primeira área, existem três abordagens 1- o método de varredura de genoma inteiro, que objetiva localizar uma doença numa localização cromossômica, partindo de determinantes genéticos comuns em uma comunidade de famílias multiplex (famílias com mais de um membro envolvido). 2- estudos citogenéticos, que indicam anomalias cromossômicas herdadas ou de novo em pessoas ou famílias envolvidas, através de estudos moleculares. 3- estudos de gens candidatos, estabelecem relações entre gens conhecidos por afetar o desenvolvimento do cérebro em determinadas regiões ou gene precursor selecionado, relacionado com a patogênese do autismo⁶⁷. Estudos de varredura de genoma propuseram o autismo como um distúrbio hipoglutamatérgico, em decorrência de estudos neuroanatômicos e as semelhanças que os antagonistas do glutamato – principal neurotransmissor excitatório associado a funções cognitivas, como memória e aprendizado – provocam nas pessoas saudáveis⁴⁶.

Variações cromossômicas estruturais, incluindo variações no número de cópias, têm uma participação importante na etiologia do autismo. Foram identificadas em 7 a 10% dos casos de autismo, variações no número de cópia de novo⁶⁶. Estudos de todo o genoma têm encontrado forte correlação nos cromossomos 2, 7, 1 e 17, especialmente em 2q e 7q, e menos importante nos cromossomos 1, 9, 13, 15, 19, 22 e X72-74. É grande a ligação entre os cromossomos 2 e 7 e autismo, quando se estudam somente autistas com déficits severos de linguagem⁶⁶. O gene responsável por esse transtorno severo de linguagem foi identificado como um fator de transcrição putativo (FOXP2)¹²⁸. Outro gene localizado no cromossomo 7 com uma possível associação com autismo é o gene que codifica a reelina (RELN), proteína que guia a migração neuronal durante o desenvolvimento cerebral, principalmente do córtex cerebral, do cerebelo, do hipocampo e do tronco cerebral⁴⁶. Estudos demonstram significância estatística na frequência de variações alélicas do gene HOXA1 em uma população de autistas quando

comparada a dois grupos de não-autistas. Esses genes são essenciais para o desenvolvimento das estruturas medulares caudais do feto e são expressos apenas na terceira semana pós-concepção, durante a formação do tubo neural, o que sugere um papel para o gene HOXA1 na suscetibilidade para autismo e relaciona a fase mais precoce de formação do tronco cerebral e a etiologia dos TEA⁶⁶. Tem sido descrita uma associação com 15q11-q13 em um grande grupo de indivíduos autistas e polimorfismo genético envolvendo o cromossomo 15, com um marcador numa subunidade do gene para receptor GABA_A⁶⁷. Uma relação entre autismo e a transmissão preferencial de alelos de marcadores genéticos de dois genes transportadores de serotonina tem sido sugerida, através de estudos moleculares de gens candidatos^{46,66}. Os inibidores da recaptação de serotonina têm efeitos facilitadores dos comportamentos ritualísticos e de apego às rotinas em indivíduos autistas e o gene transportador de serotonina tem sido estudado enquanto um gene candidato no TEA, tendo um importante papel na neurotransmissão serotoninérgica⁴⁶. Fatores relacionados ao desenvolvimento anormal do cérebro são de natureza genética. Foi demonstrado alterações na anatomia cerebral regional e na rede comunicativa neuronal funcional⁶⁷.

Estudos com gêmeos demonstraram uma herança média de autismo de 90%. Com base nesses estudos, o autismo é considerado uma das doenças psiquiátricas mais herdadas⁶⁶. Esses estudos têm demonstrado que quando a etiologia é desconhecida, há uma maior responsabilidade genética ao autismo em irmãos de probandos autistas do que o esperado a partir da prevalência da população⁶⁷. A concordância entre gêmeos permite medir a herdabilidade e, dessa forma, avaliar qual porcentagem do fenótipo é afetada por fatores genéticos⁹⁷. Um estudo demonstra que entre as crianças nascidas na Suécia, a herdabilidade de TEA foi estimada em aproximadamente 50%⁹⁷. Os estudos com gêmeos geralmente mostraram uma maior taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos em comparação com gêmeos dizigóticos^{66,129}. A taxa estimada de concordância de 60% a 92% em gêmeos monozigóticos, em comparação com a taxa de 0% a 10% em gêmeos dizigóticos, destaca o impacto das influências genéticas^{97,67}. Se forem usados critérios estritos para autismo (DSM-IV), a porcentagem de concordância para o diagnóstico de autismo em gêmeos monozigóticos é de pelo menos 60%, de 71% para TEA e de até 92% com um espectro mais amplo de distúrbios de linguagem/socialização⁶⁷. Por outro lado, a taxa de concordância de gêmeos dizigóticos foi relatada em 1-30%⁶⁶. Estudos sobre risco em famílias têm demonstrado um risco aumentado de recorrência de autismo de aproximadamente 3 a 8% em famílias com uma criança autista e que o risco de autismo é aumentado em 10 vezes se um irmão completo tiver

o diagnóstico e cerca de 2 vezes se um primo tiver o diagnóstico⁹⁷. Pais e irmãos tem uma maior responsabilidade por déficits sociais e cognitivos mais brandos, mas similares aos encontrados no autismo⁶⁶. Outros fatores podem exercer essa determinação genética subjacente, como sexo, QI e lesões pré-natais e perinatais⁶⁷.

Existem algumas condições genéticas específicas que podem ser associadas ao autismo⁶⁷. Na neurofibromatose, tuberosclerose ou síndrome de Cowden, uma síndrome rara que é caracterizada por múltiplos tumores semelhantes a tumores chamados hamartomas e afeta as habilidades intelectuais, o risco de autismo é maior que a população em geral. Essas doenças se desenvolvem devido a mutações dominantes nos genes supressores de tumores NF1, TSC1 / TSC2 e PTEN. Mutações nesses genes associados ao autismo afetam o nível de proteína sináptica ao prejudicar a tradução celular. Alterações no nível de proteínas resultam em funções sinápticas anormais¹²⁸. Deficiências nos genes paternos causam a síndrome de Prader-Willi; a síndrome de Angelman, que é mais comumente associada ao autismo, pode ser causada por exclusão ou mutação no gene materno da proteína ubiquitinaligase UBE3A ou ATP10C. Outros defeitos raros de um único gene associados ao autismo são encontrados na síndrome de Williams, síndrome de Sotos, hipomelanosis Ito e síndrome de Moebius¹²⁹.

A pesquisa sobre o papel dos fatores genéticos no TEA, até a presente data, tem apresentado inconsistências que apontam para a heterogeneidade genética, heterogeneidade clínica, tamanho da amostra e diferenças étnicas entre diferentes estudos⁶⁷. As mutações encontradas no autismo em conjunto com todos os outros fatores genéticos estudados até o presente explicam apenas em torno de 20% dos casos com TEA, tendo sido proposto, por isso, um modelo de dosagem gênica segundo o qual a suscetibilidade ao autismo é determinada pela soma dos efeitos dos fatores genéticos e não genéticos do limiar. Para a etiologia do autismo, foi sugerido que as anormalidades cromossômicas detectadas em combinação com outros locais não detectados causam autismo^{66,67,129}. O TEA é um transtorno genético complexo e, com base nos baixos escores obtidos nos estudos de genoma, tem sido sugerido que entre 5 a 100 loci possam estar envolvidos na suscetibilidade para TEA. Embora múltiplos cromossomos tenham sido relacionados com autismo, nenhuma resposta definitiva foi encontrada⁶⁶.

3.22 Paralisia Cerebral

a) Definição, epidemiologia e caracterização

Paralisia Cerebral (PC) é um termo que designa um grupo não progressivo de desordens do desenvolvimento, movimento e da postura que são caracterizados como síndromes do desenvolvimento motor, secundário a lesões ou anomalias do cérebro na fase inicial do seu desenvolvimento, sendo este um sintoma complexo com vários tipos e graus de envolvimento motor¹²⁸. A Academia Americana de Paralisia Cerebral estabeleceu que o diagnóstico de PC, além de excluir as doenças progressivas, deve-se também excluir aquelas caracterizadas por transtornos motores transitórios, bem como aquelas que resultem de lesões da medula espinhal¹³⁰.

Estudos epidemiológicos em países desenvolvidos têm relatado taxas de PC em 2,0 e 2,5 por 1.000 nascidos vivos; já nos países subdesenvolvidos a incidência é maior, com um índice de 7 por 1.000 nascidos vivos¹²⁸. No Brasil, os dados indicam cerca de 30.000 a 40.000 novos casos por ano¹³¹. Nas últimas duas décadas, observa-se um aumento na incidência de PC em países desenvolvidos, com incidência registrada de 2,7 em cada 1.000 nascimentos. Esse aumento é atribuído ao avanço da tecnologia médica, com conseqüente diminuição da mortalidade e aumento da sobrevivência de crianças prematuras e com baixo peso^{128, 132}.

O quadro clínico da PC é caracterizado por anormalidades motoras, posturais e alterações no tônus muscular. Um movimento voluntário que normalmente é complexo, coordenado e variado apresenta-se descoordenado, estereotipado e limitado. As crianças com essas características neuropatológicas apresentam déficit no desenvolvimento das habilidades funcionais quando comparadas às crianças normais¹³¹. A disfunção motora pode prejudicar diretamente ou indiretamente a cognição, comunicação, comportamento, o movimento e a postura¹³¹. Além de promover convulsões, retardo mental, problemas audição ou percepção, transtornos emocionais, stress, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, distúrbios da escrita e da fala, patologias oftalmológicas (como retinopatia da prematuridade, cegueira cortical e estrabismo), disfunções urogenitais e intestinais (como incontinência urinária e obstipação) e distúrbios do sono^{130,133}.

Já que a causa relacionada a esses sintomas - dano cerebral - não é de um tipo específico, e achados patológicos bem semelhantes podem ser encontrados em entidades clínicas, como deficiência mental, epilepsia, acompanhadas de distúrbios de comportamento de origem orgânica, inclui-se a PC na síndrome de "dano cerebral" Logo, a PC é o componente neuromotor da Síndrome de Dano Cerebral, portanto, a criança com PC pode sofrer de qualquer outro componente da síndrome junto com a deficiência neuromotora. Por ser, a PC, uma entidade com uma variedade de etiologias e patologias, quando síndromes clínicas, tornam-se mais bem delineadas em relação às etiologias e alterações patológicas, elas também podem até ser removidas da categoria geral de paralisia cerebral e colocadas em suas próprias categorias¹³³.

b) Classificação de PC

Uma classificação completa da PC inicia-se com a classificação motora, seguida da topografia da doença (partes corporais envolvidas), além da indicação quanto sua etiologia. Uma avaliação das capacidades do paciente deve incluir os estados motor, sensorial, intelectual, emocional, visual, de fala e auditiva, e deve ser feita na classificação suplementar¹³⁴.

Assim, dois critérios classificam a PC: o tipo de disfunção motora, ou seja, o quadro clínico resultante, que inclui os tipos extrapiramidal ou discinético (atetóide, coreico e distônico), atáxico, hipotônico e piramidal ou espástico; e a topografia dos prejuízos, ou seja, localização da parte do corpo afetada, que inclui tetraplegia ou quadriplegia, monoplegia, paraplegia ou diplegia e hemiplegia. Havendo também formas mistas¹³⁵.

A forma mais frequente de PC (70-80%) é a espástica ou piramidal¹³⁶. De acordo com a localização e a extensão do comprometimento, denomina-se de monoplegia, hemiplegia, diplegia ou tetraplegia. É caracterizada por um baixo limiar do reflexo de estiramento, um aumento área neflexogênica, respostas aumentadas do tônus e um registro anormal do eletromiograma (sincronização da taxa de descarga em várias partes do músculo espástico). O reflexo de estiramento patológico deve estar presente para fazer um diagnóstico de espasticidade. Há uma tendência de maior envolvimento e contraturas, afetando os músculos antigravitacionais¹³³. Encontram-se nas formas espásticas, hipertonia muscular extensora e adutora dos membros inferiores, com pé equinovaro, e hipertonia da musculatura flexora,

abdução e pronadora dos membros superiores (a chamada atitude de WernickeMann). Outros achados incluem hiperreflexia profunda e sinal de Babinski¹³⁵.

A forma mais grave de PC é a paralisia cerebral espástica quadriplégica, perfazendo 5% dos casos de PC, sendo caracterizada por comprometimento dos quatro membros devido à lesão encefálica bilateral, extensa, simétrica ou não. Este quadro clínico está relacionado frequentemente a comprometimento sistêmico, como intercorrência no período perinatal, sofrimento fetal, e malformações bilaterais do sistema nervoso central, envolvendo áreas corticais e/ou subcorticais, como as que ocorrem nas infecções congênitas, apresentando também distúrbios da deglutição e fonação, além de comprometimento mental com desenvolvimento psicomotor mínimo e microcefalia¹³⁶. Os tetraplégicos são pessoas com total dependência de ajuda nas atividades da vida diária¹³¹. A forma hemiplégica de PC espástica tem uma prevalência de cerca de 21-40% dos casos de PC, sendo caracterizada por comprometimento motor em um lado do corpo. Aproximadamente 75% dos casos de PC hemiplégica têm causalidades pré-natais, tais como as doenças maternas que comprometem a circulação arterial, como hemorragias, pré-eclâmpsia, traumas perinatais e anóxia. Este tipo de PC é frequentemente associado, também, a fatores de risco pós-natais, como: traumatismo crânio encefálico e acidentes vasculares cerebrais focais ou infecções. Anormalidades sensoriais corticais e defeitos no campo visual são encontrados em, respectivamente, 68% e 25% dos casos. Estrabismo é frequente, demência é infrequente e pode haver também epilepsia¹³⁶.

Uma das formas mais comuns de PC é a PC espástica diplégica, também chamada de doença de Little, correspondendo a aproximadamente 41% dos casos, sendo caracterizada por espasticidade predominante em membros inferiores. Na maioria dos casos os membros superiores estão afetados, em intensidade variada, mas sempre mais leve do que os inferiores. Observa-se hipertonia dos músculos extensores e dos adutores, mais evidenciada na posição supina ou em marcha (marcha em tesoura), assim como o estrabismo e problemas visuoperceptivos podem ser frequentes nessa forma de PC¹³⁷. A diplegia está altamente associada à prematuridade e à hipóxia (81% dos casos de PC em pré-termo), sendo muito relacionado a lesões periventriculares, como na leucomalasia periventricular, lesão frequente em prematuros; assim como às hemorragias intraventriculares, especialmente seguidas de dilatação ventricular. Essas lesões estão relacionadas com os membros inferiores¹²⁸.

A forma discinética, denominada também de atetóide, coreoatetóide, distônico ou extrapiramidal, se caracteriza por movimentos involuntários - que acometem a musculatura apendicular, tronco, face e língua, podendo ser assimétricos, e se intensificam em períodos de estresse emocional, desaparecendo durante no sono -, que se sobrepõem aos atos motores voluntários, e posturas anormais secundárias à incoordenação motora automática e também alteração na regulação do tônus muscular. A incidência desta forma de paralisia cerebral é de 8 a 15% dos casos¹³⁶. Os fatores perinatais têm grande papel na etiologia da PC discinética, sobretudo a encefalopatia bilirrubínica (kernicterus) e a encefalopatia hipóxico-isquêmica grave (status marmoratum). Este grupo de paralisia cerebral pode ser classificado em dois subgrupos, dependendo do movimento involuntário que predomine no quadro clínico: coreoatetósica (ou hipercinética) e distônica¹²⁸. A PC coreoatetósica é a mais comumente associada aos kernicterus, e caracteriza-se por movimentos coreicos e atetósicos, que geralmente ocorrem associados, desaparecendo durante o sono e exacerbados por fatores emocionais¹²⁸. Nesse tipo de PC, ao realizar uma ação motora voluntária, os movimentos são descoordenados e com dificuldade para manter a direção específica; apresentando ainda dificuldade na articulação da fala, disartria, e variação na fluência e entonação, estando também associado a esse quadro clínico, a surdez neurossensorial bilateral de origem central ou periférica, quando a etiologia subjacente for a encefalopatia bilirrubínica¹³⁶. A PC discinética distônica é a menos frequente e sua principal etiopatogenia está relacionada à encefalopatia hipóxico isquêmica grave, tornando difícil seu diagnóstico diferencial com as paralisias espásticas. A principal desordem motora predominante é caracterizada por repentino aumento generalizado e anormal do tônus muscular, principalmente dos extensores do tronco, provocados por estímulo emocional, mudanças de postura ou atos motores voluntários, levando à posturas bizarras, devido à contração sustentada que envolve o tronco e membros¹²⁸. Descrição dos vários tipos clínicos atetóides por Winthrop Phelps2 # {176}:1⁸³

- I. Rotary: é o tipo mais comum; envolve músculos que podem participar de movimentos rotativos; os movimentos rotativos são geralmente bastante lentos; os pés descrevem um movimento circular; as mãos pronadas e supinadas; os ombros giram internamente e externamente; pode haver vários graus de tensão.
- II. Tremor: quase tão comum quanto o tipo rotativo; existe um tipo irregular e desigual de contração e relaxamento involuntários que envolve mecanismos flexores e extensores e abdutores e adutores;
- III. Distônico: as extremidades assumem posições distorcidas, mantidas involuntariamente por períodos de alguns segundos a alguns minutos; os

movimentos distônicos podem envolver o pescoço, tronco, braços e pernas; uma posição distorcida totalmente diferente pode ser assumida dentro da passagem de alguns minutos;

- IV. Estremecimento: o estremecimento pode ser violento, levando o paciente a cair no chão ou simplesmente um leve movimento semelhante a um estremecimento passando pelos braços e pernas;
- V. Mangual: um tipo raro de atetose; braços e pernas são lançados de forma bastante violenta a partir do ombro axial e das articulações do quadril;
- VI. Tensão: um estado de tensão muscular em um atetoide (rotativo, tremor ou distônico) escondendo os movimentos característicos dos tipos; quando a tensão é aliviada, a verdadeira natureza da atetose (rotativa, tremor ou distônica) é revelada; deve ser distinguido da espasticidade, na qual um reflexo de estiramento deve estar presente e da rigidez da resistência do músculo; o estado de tensão não é constante e pode ser eliminado pelo examinador; o atetoide só é classificado como atetoide de tensão quando a tensão é a maior característica e mascara as características rotativas, de tremor ou distônicas;
- VII. Sem tensão: este também é um estado transitório e pode mascarar outros tipos de atetoses; na infância, é freqüentemente confundido com o tipo raro de atetose; C. O movimento involuntário deve estar presente; atetose sem tensão é freqüentemente vista em bebês pequenos e geralmente é o primeiro sintoma identificável, mas na medida em que a criança cresce, um dos cinco primeiros tipos mencionados acima pode ser identificado;
- VIII. Hemiatetose: esta é uma classificação estritamente topográfica e é realizada quando a atetose rotativa, semelhante a tremor, distônica ou por tremor envolve um lado do corpo;
- IX. Pescoço e Braço: este tipo é limitado à cabeça, pescoço e cintura escapular, com pouca ou nenhuma atetose nas pernas; alguns desses pacientes aprendem a datilografar ou pegar objetos ou escrever com os dedos dos pés; pode haver ou não um defeito de fala; o movimento pode ser rotativo, semelhante a um tremor, distônico ou tremor, mas a maioria deles é distônico;
- X. Atetose Surda: atetose com etiologia de incompatibilidade Rh, geralmente mostrando algum grau de perda auditiva, que pode ser leve o suficiente para ser sem importância na fala ou educação; pode não haver atetose na língua, garganta e lábios, mas muitas vezes são diagnosticados como tal porque eles repetem as

palavras para o examinador sem consoantes; limitação dos movimentos oculares verticais, para cima ou para baixo, ou ambos, com movimentos normais dos olhos laterais;

- XI. Liberação de equilíbrio: um tipo raro; os movimentos se assemelham exatamente àqueles que são vistos em um indivíduo caminhando em um pedaço de corda solto colocado em o chão. Embora a criança esteja andando em um piso ou calçada perfeitamente estável, o mecanismo de liberação de equilíbrio funciona desnecessariamente;
- XII. Liberação Emocional: normalmente a atetose rotativa ou semelhante a tremor é presente, combinado com a liberação dos mecanismos de riso, choro e raiva.

A PC atáxica é menos frequente (cerca de 5-10% dos casos) do que as outras e apresenta como principal característica a ataxia, decorrente de alterações cerebelares. Nesse quadro, o lactente pode apresentar hipotonia nos primeiros meses de vida, evoluindo com atraso nas aquisições motoras, sobretudo na mudança de decúbito. A marcha independente é difícil de ser realizada, ocorrendo, na maioria dos casos, em torno dos quatro anos, sendo caracterizada por alargamento da base de sustentação, instabilidade e dificuldade em manter a marcha em linha reta (marcha atáxica), a fala é escandida, alternando a fala explosiva, depois lenta, fragmentada e disártrica; apresentam, ainda, nistagmo (movimentos rápidos, rítmicos, repetitivos dos olhos), percebido na fixação ocular, podendo ser tomado como sinal sugestivo de PC atáxico¹³³.

A forma hipotônica é muito rara, correspondendo a 1% dos casos de PC, não é reconhecida por alguns pesquisadores, que a consideram como uma característica transitória, antes do início da espasticidade. Sua característica marcante é a persistência da hipotonia ao longo do tempo, levando a um atraso importante no desenvolvimento motor e dificultando a conservação da postura e, raramente, a criança consegue deambular¹³³. Também pouco frequente, a forma mista é responsável por 10 a 15% dos casos de PC. Caracterizada por manifestações clínicas sugestivas de duas ou mais das outras formas de apresentação de PC, sendo a combinação mais comum a espasticidade com movimentos atetóides¹³⁰.

As seguintes classificações são o resultado de um estudo¹³⁰ que solicitou a alguns especialistas da Academia Americana de Paralisia Cerebral a sua classificação de PC:

I. Fisiológico (motor)

- A. Espástico
- B. Atetótico (1. Tensão; 2. Não-tensão; 3. Distônico; 4. Tremor)
- C. Rigidez
- D. Ataxia
- E. Tremor
- F. Atônico (raro)
- G. Misto
- H. Não classificado

II. Topográfico

- A. Monoplegia (um membro; condição é rara)
- B. Paraplegia (envolve apenas as pernas e quase sempre do tipo espástico ou rigidez)
- C. hemiplegia (a metade lateralizada do corpo é afetada e geralmente é espástica, embora puras hemiplegias atetóides são ocasionalmente vistas, assim como hemiplegias de rigidez pura. Transtorno sensorial nas áreas de propriocepção. Afasias aparecem com mais frequência na hemiplegia direita do que na esquerda e são muito mais comuns no adquirido do que na paralisia cerebral congênita).
- D. Triplegia (envolve 3 extremidades, frequentemente as pernas e um braço, geralmente espástico. Isso pode representar hemiplegia mais paraplegia ou incompleta tetraplegia. No último caso, ambos os braços terão comprimento igual ou quase igual. No primeiro caso, o braço envolvido será mais curto).
- E. Quaduplegia (Tetraplegia. Envolvimento de todas as 4 extremidades. Os pacientes com maior envolvimento das pernas são geralmente espásticos e os com maior envolvimento dos braços são geralmente os discinéticos, incluindo os atetóides).
- F. Diplegia (termo raramente é usado. "Paralisia bilateral")
- G. Hemiplegia dupla (termo raramente é usado, implica os casos em que os braços estão mais envolvidos do que as pernas).

III. Etiológico

- A. Pré-natal

1. Hereditário-transmitido geneticamente e pode envolver predileções raciais ou familiares e muitas vezes ligadas ao sexo. (frequentemente classificado como “agenesia cerebral”. Exemplos: atetose hereditária, tremor familiar, familiar paraplegia espástica).

2. Adquirido no útero

- a. Infecção pré-natal (toxoplasmose, rubéola ou outra infecção materna).
- b. Anoxia-monóxido de carbono pré-natal (ou estrangulamento da mãe, anemia materna, hipotensão, por exemplo, seguindo raquianestesia, enfartes da placenta ou descolamento da placenta, dobras, nós ou prolapso do cordão).
- c. Hemorragia cerebral pré-natal (toxemia materna, trauma direto, diátese de sangramento materno).
- d. Fator Rh (Kernicterus devido ao fator Rh)
- e. Perturbações metabólicas (diabetes).
- f. Irradiação gonadal (exposição prejudicial por raio-x).
- g. Desnutrição materna.

B. Neonatal

1. Anoxia

- a. Obstrução respiratória mecânica.
- b. Atelectasia.

C. Narcotismo (devido às drogas).

d. Placenta prévia ou descolamento.

E. Anóxia ou hipotensão materna.

F. Partos pélvicos com atraso da saída da cabeça.

g. Sangramento no primeiro trimestre.

C. pós-natal

1. Trauma- hematoma subdural, fratura do crânio, feridas e contusões do cérebro (acidental).

2. Infecções - (mais comum em crianças do que adultos) meningite, encefalite, cérebro abscesso.

3. Causas tóxicas - chumbo, arsênio, derivados de alcatrão de carvão, estreptomicina, etc.

4. Acidentes vasculares (mais comuns em adultos do que crianças) aneurismas congênitos, círculo de Willis, encefalopatias hipertensivas, êmbolos devido a endocardite bacteriana ou embolia gordurosa, trombose cerebrovascular, em bebês debilitados, pressão repentina alterar).
5. Intoxicação por anóxia-monóxido de carbono, estrangulamento, grandes altitudes e profundidade anoxia de pressão, hipoglicemia.
6. Neoplásicos, ou defeitos de desenvolvimento tardio - tumores cerebrais, cistos cerebrais, hidrocefalias internas, hidrocefalia.

IV. Suplementar

A. Avaliação psicológica

1. Grau de deficiência mental, se houver.

B. Estado físico

1. Avaliação do crescimento físico (Wetzel Grid ou outro)
2. Nível de desenvolvimento (Gesell) '
3. Idade óssea
4. Contraturas

C. Crises convulsivas

D. Postura e padrões de comportamento locomotor

E. Padrões de comportamento olho-mão

1. Dominância ocular
2. Movimentos oculares
3. Posturas oculares
4. Fixação
5. Convergência
6. Abordagem pré-sensorial

V. Neuroanatomical (partes do cérebro envolvidas nos diferentes tipos motores de paralisia cerebral)

VI. Capacidade funcional (grau de gravidade)

Classe I. Pacientes com paralisia cerebral sem limitação prática da atividade.

Classe II. Pacientes com paralisia cerebral com leve a moderada limitação da atividade.

Classe III. Pacientes com paralisia cerebral com moderada a grande limitação de atividade.

Classe IV. Pacientes com paralisia cerebral incapazes para realizar qualquer atividade física útil.

VII. Terapêutico

Classe A. Pacientes com paralisia cerebral que não requerem tratamento.

Classe B. Pacientes com paralisia cerebral que precisam órtese mínima e terapia mínima.

Classe C. Pacientes com paralisia cerebral que precisam órteses e aparelhos, e os serviços de uma equipe de tratamento de paralisia cerebral.

Classe D. Pacientes com paralisia cerebral limitante a tal ponto que eles exigem institucionalização e tratamento a longo termo.

Com relação à neuropatologia das lesões na PC, esta difere de acordo com o grau de maturação cerebral à época da lesão, levando a diferentes formas de apresentação clínica¹³⁵:

- a. lesões antes da 20ª semana de IG: aparecimento de anomalias do tipo ulegiria, porencefalia, esquizencefalia e polimicrogria.
- b. lesões entre a 26ª-30ª semana: alterações na substância branca periventricular, o que se denomina de leucomalacia periventricular.
- c. lesões que ocorre no terceiro trimestre ou no recém-nascido de termo: lesões em córtex e núcleos da base¹³⁵.

A ulegiria (giro cicatricial) é um quadro no qual os giros do cérebro tem um comprometimento atrófico, fornecendo um aspecto de cogumelo ao cérebro. A porencefalia é um processo que se caracteriza por qualquer cavidade no interior do cérebro. Geralmente é causada por uma lesão hipóxico-isquêmica. A esquizencefalia é uma má formação cerebral caracterizada por uma fenda no hemisfério cerebral. Polimicrogria é uma malformação comum do desenvolvimento cortical caracterizada por um número excessivo de pequenos giros e laminação anormal, muitas vezes associada a um território vascular definido (comumente artéria cerebral média), sendo resultado secundário a fenômenos hipóxico-isquêmico e/ou infecciosos, sobretudo por citomegalovírus¹³⁵.

A Organização Mundial da Saúde criou a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF), com o objetivo de padronizar a descrição de habilidades funcionais, saúde e deficiências dos indivíduos. A CIF complementa a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) e oferece uma estrutura abrangente para compreender a funcionalidade e a deficiência de uma perspectiva biopsicossocial dinâmica. O modelo inclui quatro componentes: (1) funções e estruturas do corpo; (2) atividades e participação; (3) fatores ambientais; e (4) fatores pessoais. A CIF classifica hierarquicamente a saúde e domínios relacionados à saúde, iniciando com os componentes acima, em seguida, capítulos e, em seguida, categorias. Uma categoria CIF é representada por um código alfanumérico que indica um dos componentes da CIF: corpo funções (b), estruturas corporais, atividades e participação (d), e fatores ambientais (e). As letras do índice do componente são seguidas por um código numérico começando com o número do capítulo número, (por exemplo, d7 interações interpessoais e relacionamentos), seguido por um código de categoria de segundo nível (por exemplo, d710 interações interpessoais básicas), e código de terceiro e quarto nível (por exemplo, d7104 dicas sociais em relacionamentos e d71040 Iniciando interações sociais)¹³⁸.

c) PC e TEA

Várias pesquisas indicam maior prevalência de TEA em crianças com PC^{139-141,23, 142}. Um estudo sueco de 186 crianças com PC revelou que 6,5% tinham um diagnóstico neuropsiquiátrico, dos quais 4,8% tinham TEA e 1,6% tinham TDAH¹⁰⁶, mas os diagnósticos de TEA não foram o resultado de triagem sistemática. Outro estudo sueco que rastreou sistematicamente crianças com deficiência física para TEA encontrou uma proporção maior de TEA (4/38 crianças)¹⁴³. Estudo turco encontrou 15% de TEA entre os casos de PC¹⁴⁴. Em uma coorte australiana de 183 crianças com PC, 7% tinham TEA¹⁴⁵. As razões para uma frequência elevada de TEA entre crianças com PC são desconhecidas, mas a sobreposição em achados comportamentais e motores pode indicar fatores de risco ou etiologias comuns²³.

Estudos avaliaram a coocorrência de transtornos do espectro do autismo (TEA) em crianças com PC, demonstrando uma prevalência significativamente maior do que na população em geral^{130,23,146}. Porém, alguns estudos que apontaram maior prevalência de TEA em crianças com PC, encontraram variações nas proporções, de acordo com as populações estudadas (população geral de crianças com PC ou não) e de acordo com os métodos de triagem para

TEA (triagem sistemática ou não). Uma questão também investigada na correlação TEA e PC, diz respeito à particular associação entre deficiência intelectual e TEA em crianças com PC, levantando a questão de saber se a coocorrência entre TEA e PC acontece em todo o contínuo clínico de cada distúrbio, ou principalmente em associação com deficiência intelectual¹⁴⁷. Em um estudo de base populacional¹⁴⁴, 8,7% das crianças com PC tiveram diagnóstico de TEA, com grandes variações entre as áreas da Europa, provavelmente devido a diferenças regionais nas metodologias da avaliação sistemática e específica para TEA, em todas as crianças com CP. Sexo masculino, epilepsia, deficiência intelectual e melhor capacidade de locomoção foram associados ao TEA. Associações com idade gestacional e peso ao nascer foram inconclusivos, com tendências opostas, dependendo da região.

Estudo de base populacional¹³⁹ identificou que um terço das crianças em idade escolar com paralisia cerebral apresentaram comprometimentos neuropsiquiátricos, tais como: deficiência intelectual (DI), presente em 53% e epilepsia em 41%. A DI aumentou de 42% para 53% desde a idade pré-escolar. Transtornos neuropsiquiátricos estavam presentes em 32% das crianças; TEA em 18%; e TDAH em 21%, sendo que todas as deficiências, exceto TEA e TDAH, aumentaram com comprometimento motor mais grave.

Uma pesquisa¹⁴⁰ relatou dados sobre perfis cognitivos, TEA apresentando sintomas, tempo para diagnóstico definitivo de TEA, comorbidades médicas e comportamentais em crianças com diagnóstico duplo de PC e TEA, concluindo que 72% das crianças com PC + TEA tinham um perfil de deficiência no desenvolvimento cognitivo. O diagnóstico de TEA foi realizado na idade média de 66,5 meses (variação: 31–210 meses), o TEA é diagnosticado mais tarde em crianças com PC + TEA, do que a idade de referência do diagnóstico em crianças apenas com TEA. O sintoma mais comum de alerta do TEA foram os comportamentos repetitivos: em 71% da população com PC + TEA foram relatados maneirismos motores repetitivos. Constipação, asma e agressão são comuns em crianças PC + TEA.

Problemas de saúde mental são frequentemente encontrados em crianças e adolescentes com paralisia cerebral (PC)¹⁴⁸. Na década de 1990, a saúde mental na PC foi investigada pela primeira vez em uma amostra de 428 crianças com hemiplegia e mais de 50% foram avaliados como tendo um transtorno de saúde mental¹⁴⁹. Mais recentemente, um estudo avaliou crianças com PC em idade escolar e encontrou distúrbios psiquiátricos em 57% das crianças, incluindo

crianças que atendem aos critérios para transtorno de déficit de atenção, que foi o mais comum. O problema de comunicação foi significativamente associado ao transtorno psiquiátrico, enquanto a deficiência intelectual, o tipo de PC e o nível funcional não foram responsáveis por diferenças significativas¹³⁴. Outros transtornos do neurodesenvolvimento, como transtorno do espectro do autismo¹⁵⁰ e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade podem co-ocorrer com PC¹⁵¹. Nos países industrializados, cerca de 10% a 15% das crianças são diagnosticadas com um distúrbio do neurodesenvolvimento (DND), sendo os mais comuns DND o transtorno do espectro do autismo (TEA), transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e paralisia cerebral (PC)¹³⁸.

A prevalência de TEA foi estudada em todas as crianças com retardo mental e /ou deficiência motora em uma determinada região geográfica, durante um período de dois anos. Na população em geral, a prevalência de TEA foi de 0,09% ao final do período de acompanhamento - uma estimativa mínima, já que crianças com inteligência média não foram rastreadas. Transtornos do espectro do autismo foram encontrados em 19,8% das crianças com retardo mental, incluindo transtorno autista estritamente definido (critérios do DSM-III-R) em 8,9%; o acompanhamento de dois anos produziu uma prevalência maior de 11,7% com transtorno autista. Entre as crianças com paralisia cerebral, 10,5% tinham TEA. Nesta população de crianças com transtornos neurodesenvolvimentais foi encontrada clara covariação entre retardo mental, epilepsia e transtornos do espectro do autismo¹⁵².

Um estudo¹⁰² determinou as proporções de crianças de 0 a 11 anos com diagnóstico de TEA, TDAH, epilepsia e PC na Noruega, entre 2008 a 2010. Nas crianças mais velhas, as proporções foram mais altas para TEA, TDAH e epilepsia. Aos 11 anos de idade, a incidência foi de 0,7% para TEA, 2,9% para TDAH e 0,9% para epilepsia (a incidência cumulativa tende a ser maior porque alguns casos diagnosticados antes de 2008 provavelmente foram perdidos). Para PC, as proporções foram ~0,3% para idade ≥ 5 anos. Houve significativa sobreposição entre os diagnósticos. Os meninos tiveram um risco significativamente aumentado para todos os distúrbios. Em crianças em idade escolar (6-11 anos), a proporção homem / mulher foi de 4,3 para TEA, 2,9 para TDAH, 1,2 para epilepsia e 1,3 para PC.

Estudo populacional avaliou 451 crianças com PC pela Rede de Monitoramento de Deficiências de Desenvolvimento e Autismo (ADDM), encontrando a prevalência de PC no período de 2008 de 3,1 por 1000 crianças de 8 anos (intervalo de confiança de 95% 2,8–

3,4). A frequência de TEA co-ocorrendo foi de 6,9% e foi maior (18,4%) entre as crianças com PC não-espástica, especialmente em PC hipotônica, concluindo-se que a maior frequência de TEA em subtipos não-espásticos do que espásticos exige um exame mais detalhado. O achado sugere que a frequência de TEA é elevada em crianças com PC em comparação com a prevalência populacional de TEA estimada de aproximadamente 1%. A associação de TEA concomitante com PC não-espástica é consistente com os achados da Rede ADDM em 2006: esse achado foi resultado de uma frequência maior de TEA entre crianças com PC hipotônica¹⁴¹. Outro estudo¹³³ relatou o subtipo de PC entre crianças com TEA concomitante encontrando uma frequência maior de TEA entre crianças com PC mista em comparação com PC espástica em uma amostra clínica de crianças com PC espástica, discinética ou mista (PC hipotônica e atáxica foram excluídas). Hipotonia, assim como outras deficiências motoras são comuns entre crianças com TEA e crianças com PC¹⁵³.

Dois estudos realizaram triagem direta para TEA entre crianças com PC; em um estudo de base populacional, verificou-se que 4 de 38 crianças com PC também tinham TEA. Em uma série clínica de 126 crianças com PC, encontraram uma prevalência de TEA de 15% (IC 95% 8,7–21,4%). Outros estudos anteriores baseados em registros relataram frequências menores de TEA variando de 5% a 8%, o que pode ser explicado pelo fato de que estudos baseados em registros dependerem da documentação de diagnósticos de TEA ou descrições de comportamentos preditivos de TEA¹⁴¹.

Uma revisão sistemática¹⁵⁴ sobre a incidência e prevalência de comorbidade entre TEA, PC e TDAH, destacou que o TEA parece ser mais comum em crianças com PC do que na população em geral e concluiu pela escassez de estudos que investigam a ocorrência de TEA e TDAH em crianças com diferentes subtipos de PC ou habilidades funcionais, e sobre mecanismos patogênicos comuns à PC, TEA e TDAH. Existe a hipótese de que a PC, o TEA e o TDAH são todos causados por uma resposta inflamatória intensa do sistema nervoso central a um insulto pré-natal, que pode ser um ou mais episódios de isquemia-reperfusão, uma doença infecciosa da mãe ou do feto ou outras causas de inflamação materna, como alergia ou doença auto-imune¹⁵⁵.

Foi realizada uma pesquisa usando o maior banco de dados de vigilância de deficiências de desenvolvimento (DDs) dos EUA, com o objetivo de estimar a prevalência de PC e a frequência de deficiências do desenvolvimento, função motora grossa (FMG) e capacidade de

locomoção. A prevalência de PC foi de 3,3 (intervalo de confiança de 95% [IC]: 3,1–3,7) por 1000 e variou por local, sendo de 2,9 (Wisconsin) a 3,8 (Geórgia) por 1000 crianças de 8 anos ($p < 0,02$). Aproximadamente 81% tinham PC espástica. Entre as crianças com PC, 8% tinham TEA e 35% epilepsia. Usando o Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (GMFCS), 38,1% funcionavam no nível mais alto (I), com 17,1% no nível mais baixo (V); 56% tinham marcha independente e 33% tinham capacidade limitada ou nenhuma capacidade de andar¹⁵⁶.

As características clínicas da PC (o tipo de PC ou gravidade da deficiência motora), que podem estar mais comumente associadas a um risco aumentado de TEA, raramente foram estudadas e tiveram resultados inconclusivos²³. É difícil determinar se o TEA é mais comum entre certas categorias clínicas de PC por causa de uma verdadeira associação de características clínicas ou porque os sintomas são mais bem identificados nessas categorias²³. Resultados na literatura em relação à capacidade de locomoção são discordantes: um estudo¹⁵⁶ demonstrou que a proporção de crianças com PC e TEA concomitantes foi maior entre aqueles que andaram independentemente; em outro estudo¹⁴¹ a proporção de crianças que caminhavam independentemente foi maior entre as crianças com TEA (73,9% em comparação com 57% entre as crianças sem TEA), porém essa diferença não foi significativa. A associação entre risco de TEA aumentado entre crianças com formas motoras menos graves de CP é questionada se é devida a diferentes padrões causais ou se, mais provavelmente, TEA é mais difícil de avaliar no grupo com menor mobilidade²³. Objetivando melhor avaliação da prevalência de transtornos psiquiátricos em crianças com PC, foram avaliadas crianças com hemiplegia, por estas terem a cognição preservada, num estudo¹⁴⁶ que encontrou como resultados que distúrbios psiquiátricos afetaram 61% (Intervalo de confiança de 95% 53% a 69%) dos sujeitos conforme julgado por avaliações individuais e 54% (49% para 59% / 6) e 42% (37% para 47%) julgado a partir de questionários de pais e professores, respectivamente. O mais consistente preditor de problemas psiquiátricos foi quociente inteligência (QI), que foi altamente correlacionado com um índice de gravidade neurológica; idade, sexo e lateralidade da lesão tiveram pouco ou nenhum poder preditivo.

Quanto a prevalência de TEA na população mundial, estudo¹³⁰ longitudinal, populacional, descreveu o aumento médio anual na prevalência de TEA de 9,3% ao ano de 1996-2010, com um aumento de 269% de 4,2 por 1.000 em 1996 para 15,5 por 1.000 em 2010, entre homens e mulheres, e entre quase todos os níveis de habilidade intelectual do subgrupo racial / étnico.

De 2000-2010, a prevalência de DI sem TEA foi estável; durante o mesmo período, a prevalência de TEA com e sem DI co-ocorrendo aumentou em cerca de 6,6% e 9,6% ao ano, respectivamente. É curioso que a prevalência de TEA entre crianças com PC não aumentou durante um período de aumento substancial na prevalência de TEA na população em geral¹⁴¹. O impacto desse aumento entre as crianças com PC não é conhecido e não podemos descartar a possibilidade de que a proporção de crianças com PC e TEA concomitante pode aumentar significativamente entre as gerações futuras²³.

Em ambos os transtornos, variantes genéticas específicas que têm impacto na comunicação motora e social (e / ou no desenvolvimento intelectual geral) podem contribuir para a responsabilidade compartilhada pelos dois transtornos, além de fatores ambientais (por exemplo, nascimento prematuro) que aumentam o risco de ambos os distúrbios¹⁴⁷.

d) Fatores de risco para PC

É consenso que etiologia da PC esteja relacionada ao período pré-natal, perinatal ou pós-natal e evidências indicam que 70% a 80% sejam de origem pré-natal. As causas podem ser congênitas, genéticas, inflamatórias, infecciosas, anóxicas, traumáticas e metabólicas. O baixo peso ao nascimento e a prematuridade aumenta significativamente a possibilidade de uma criança desenvolver PC¹³¹. O comprometimento do SNC, na PC, pode ser em decorrência de fatores endógenos e exógenos, caracterizando uma multifatorialidade etiológica¹³⁵. Dentre os fatores etiológicos endógenos, encontra-se o potencial genético herdado, ou seja, a maior ou menor suscetibilidade do cérebro para se lesar. Entre os fatores exógenos, o tipo de comprometimento cerebral dependerá do momento em que o agente atua, de sua duração e da sua intensidade¹⁵⁷. Quanto ao momento da incidência do agente etiológico sobre o SNC em desenvolvimento, distinguem-se os períodos:

- a. no período pré-natal, os principais fatores etiológicos são infecções e parasitoses (rubéola, herpes, toxoplasmose, citomegalovírus, HIV); intoxicações (drogas, álcool, tabaco); radiações (diagnósticas ou terapêuticas); traumatismos (direto no abdome ou queda da gestante); fatores maternos (como doenças crônicas, anemia grave, desnutrição, hemorragia, hipotensão, eclampsia, mãe idosa)¹³⁵.

- b. no período perinatal, os fatores perinatais estão relacionados com fatores maternos (idade da mãe, desproporção céfalo-pélvica, anomalias da placenta do cordão umbilical, anormalidades na contração uterina, narcose e anestesia); fatores fetais (primogenidade, prematuridade, dismaturidade, gemelaridade, malformações fetais, macrossomia fetal); e fatores de parto (parto instrumental, anomalias de posição, duração do trabalho de parto) ¹³⁵.

- c. no período pós-natal, devem ser considerados os distúrbios metabólicos (como hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia); as infecções (meningites por germes gramnegativos, estreptococos e estafilococos); as encefalites pós-infecciosas e pós-vacinais, a hiperbilirrubinemia (levando ou não ao quadro denominado de kernicterus, com impregnação dos núcleos da base pela bilirrubina); os traumatismos cranioencefálicos; as intoxicações (por produtos químicos ou drogas); os processos vasculares (tromboflebites, embolias e hemorragias); e a desnutrição, que interfere de forma decisiva no desenvolvimento do cérebro da criança ¹³⁵.

Alguns pesquisadores dividem os fatores de risco para PC em pré-concepcionais (como extremos de idade, desordens genéticas, desnutrição materna, baixo nível socioeconômico, multiparidade, reprodução assistida, dentre outros), além dos pré-natais, perinatais e pós-natais. Uma das causas importantes conhecidas de PC é a má-formação congênita incluindo má-formação no desenvolvimento cortical ¹²⁸.

Uma revisão sistemática ¹⁵⁸ de 41 estudos entre 1996 e 2008, avaliou as associações entre reprodução assistida e paralisia cerebral (PC), transtornos do espectro do autismo (TEA) e atraso no desenvolvimento. As principais exposições foram fertilização in vitro (FIV) com ou sem injeção intracitoplasmática de espermatozoide, ou indução de ovulação, com ou sem inseminação intrauterina subsequente. Como resultados, os estudos de PC ofereceram fortes evidências de risco aumentado de PC em crianças nascidas após a fertilização in vitro (FIV), o que foi explicado em parte por um risco aumentado de prematuridade. Por outro lado, os estudos que avaliaram o risco de TEA foram inconsistentes, provavelmente devido a problemas metodológicos ou simplesmente pode ter refletido uma falta de associação entre reprodução assistida e TEA ou pelo tamanho pequeno das amostras - como TEA tem uma etiologia heterogênea, o efeito de associações fracas só seria aparente em amostras

maiores. Os estudos sobre o atraso no desenvolvimento após a reprodução assistida incluíram principalmente pequenos grupos selecionados de crianças de baixo risco, e eles apresentaram resultados estatisticamente não significativos¹⁵⁸. Uma meta-análise¹⁴⁸, incluindo 19462 crianças expostas à fertilização in vitro, examinou estudos sobre os resultados de longo prazo da reprodução assistida, definida como fertilização in vitro (FIV), com ou sem injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI), ou indução de ovulação (IO), com ou sem inseminação intrauterina subsequente (IUI). A fertilização in vitro está associada com resultados perinatais adversos, como parto prematuro (PTD, 37 semanas de gestação) e baixo peso ao nascer (BPN, 2500 g) por causa da forte associação entre FIV e gestações múltiplas e porque até mesmo FIV não-gemelares têm um risco aumentado de PTD e BPN em comparação com os não-gemelares concebidos naturalmente (CN). Da mesma forma, IO leva a mais gravidezes do que a concepção natural, e crianças nascidas após IO também têm um risco aumentado de PTD e BPN, conforme relatado na maioria dos estudos. Gravidez com múltiplos, PTD e BPN são fortemente associadas a uma série de problemas de saúde infantil de longo prazo, incluindo admissão em unidades de terapia intensiva neonatal e hospitalização prolongada, deficiência visual, e paralisia cerebral (PC)¹⁵⁹. Associações moderadas entre parto de múltiplos, PTD, BPN, idade parental avançada, e deficiências de desenvolvimento, como transtornos do espectro do autismo (TEA) também foram relatadas^{85,160}. A idade parental avançada é muito associada à reprodução assistida e, além disso, possíveis distúrbios hormonais pré-natais no autismo, por exemplo, níveis elevados de testosterona pré-natal e inferiores níveis de oxitocina, foram relatados e podem estar associados a problemas reprodutivos^{161,162}.

Apenas o estudo de Klemetti e cols.¹⁶³ relatou um risco aumentado estatisticamente significativo para uma ampla gama de distúrbios psiquiátricos (F80-F98), incluindo TEA, em crianças nascidas após fertilização in vitro (OR, 1,68; IC de 95%, 1,11-2,58); no entanto, eles não forneceram resultados exclusivamente para TEA.

Entre os fatores de risco pré-natais estão incluídos gestações múltiplas¹⁶⁴ e condições maternas, como retardo mental e hipertireoidismo¹²⁸. Estudo demonstra que bebês múltiplos e gravidez gemelar, se o co-gêmeo morreu no útero, têm risco aumentado de paralisia cerebral¹⁶⁴. Nascimentos prematuros são fator de risco para a PC. A taxa de natalidade de prematuros alcança uma prevalência de 12,7%¹⁶⁵. Atualmente a prematuridade representa 25% de todos os casos de PC, ocorrendo uma recente diminuição na prevalência de PC entre

as crianças mais prematuras, nos países desenvolvidos¹⁶⁶. Importante estudo demonstrou que as recentes diminuições na taxa de mortalidade infantil entre os muito prematuros coincidiram como o aumento da prevalência de PC entre essas crianças¹³². As principais causas de nascimentos prematuros são infecções, más-formações congênitas, fatores genéticos, idade avançada da mãe e reprodução assistida¹⁶⁵. Disfunção neurológica é mais prevalente entre os recém-nascidos pré-termo com muito baixo peso, inferior a 500 gramas, do que em crianças nascidas a termo com peso adequado, podendo a PC acontecer com frequência de 25 a 30 vezes mais no grupo de crianças consideradas de risco perinatal¹⁶⁷. A incidência de PC é inversamente proporcional à da idade gestacional, 4-12% das crianças com baixo peso ao nascimento têm maior probabilidade de ter prejuízos neurológicos^{167,168}. Um estudo demonstrou que crianças nascidas com idade gestacional inferior a 28 semanas de gestação tiveram porcentagem mais elevada de prejuízos neurológicos¹⁶⁹. As principais entidades mórbidas da PC relacionadas à prematuridade são hemorragia peri-intraventricular (HPIV) e leucomalácia periventricular (LPV). A HPIV é a lesão mais descrita, podendo evoluir para sangramento para o sistema ventricular adjacente ou para a substância branca periventricular. A presença dessas lesões hemorrágicas e de infarto hemorrágico parenquimatoso é mais frequente em pré-termo, inferior a 28 semanas. A LPV seapresentam 7 a 26% dos prematuros com peso de nascimento inferior a 1.500 g, sendo muito comum a paralisia cerebral (PC) como seqüela¹⁶⁷. As infecções maternas durante o primeiro e o segundo trimestre da gravidez como rubéola, citomegalovírus e toxoplasmose são algumas patologias responsáveis por danos neurológicos¹²⁸. Alguns fatores como doença de Von Willebrand, algumas medicações, abuso de álcool e drogas ilícitas e traumatismos abdominais severos também estão relacionados com os prejuízos neurológicos¹²⁸. A lesão hipóxico-isquêmica do cérebro que ocorre dentro do útero é uma das causas associadas com a PC, estando presente em uma porcentagem bastante elevada de sobreviventes ao nascimento prematuro^{135,128,167}. Severa asfixia ao nascimento pode levar à PC, mas alguns estudos demonstram que esta não é uma causa comum, representando uma prevalência de 6 a 8% de PC^{170,171}. A asfixia perinatal associada com hipóxia pode induzir alterações na pressão sanguínea, levando à hemorragia intracranial¹³⁵. A PC pode ser ocasionada por acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) no período perinatal, que equivale ao período de 20 semanas de gestação até 28 dias de vida¹³⁵. Acima de 70% das crianças com PC após um AVCI têm ao menos uma deficiência associada, sendo as mais comuns deficiências cognitivas e epilepsia¹⁵⁷.

Um estudo encontrou, entre fatores pré-natais e perinatais, atraso mental materno, peso ao nascer abaixo de 2000 gr., malformação fetal, como os principais preditores de PC¹⁷¹. No período perinatal, determina-se o grau de asfixia aguda pelas condições vitais do recém-nascido (RN), medidas pelo índice de Apgar. A asfixia crônica, que ocorre durante a gestação, ligada à insuficiência placentária, da qual resultam fetos pequenos ou imaturos, é mais importante, podendo resultar num recém-nascido com boas condições vitais, mas com importante comprometimento cerebral. Um maior contingente de comprometimento cerebral do RN é resultado da associação de asfixia pré e perinatal, sendo a primeira causa de morbidade neurológica neonatal, levando à PC, e uma das principais causas de morte nesse período¹⁶⁷. Um estudo¹⁷² avaliou complicações obstétricas a uma taxa aumentada de PC, porém em bebês com mais de 2.500g, a taxa observada de PC não ultrapassou 2% em qualquer condição avaliada, tendo recebido escores de Apgar de cinco minutos de 7 ou mais, e para a maioria das condições, a taxa de PC foi mais alta no subgrupo de crianças que tiveram escores de Apgar de cinco minutos de 3 ou menos.

A PC adquirida no período pós-natal é causada por eventos lesivos ao cérebro que não estão relacionados aos fatores no período pré-natal ou perinatal¹³⁵. Para 5% a 10% das crianças afetadas pela PC, há uma causa identificável de eventos no período pós-natal, que equivale a 28 dias ou mais após o nascimento¹³³. As taxas de PC adquiridas após o nascimento variam entre 1,4 e 24%, sendo mais elevadas em países em desenvolvimento e tendo como as causas mais comuns as infecções, os acidentes cerebrovasculares e os traumatismos¹³³.

Estudo¹³⁴ indica como principais sinais de risco neonatais para PC: peso ao nascer menor que 2.000 g, circunferência da cabeça maior que 3, DP acima ou abaixo da média, pontuação Apgar de cinco minutos de 3 ou menos, atividade diminuída ou choro diminuído com duração de mais de um dia, instabilidade térmica, necessidade de alimentação por sonda, hipotonia ou hipertonia, episódios apnéicos únicos ou múltiplos ou hematócrito menor que 40%, destacando as convulsões neonatais ou escores de Apgar de 3 ou menos aos dez minutos ou mais como os de pior importância.

e) Fatores de risco para PC e TEA

Foi demonstrado que vários transtornos de desenvolvimento, incluindo PC, TEA e também transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) podem compartilhar causas

comuns, como fatores de risco perinatais¹⁴². O nascimento prematuro tem um impacto considerável no neurodesenvolvimento infantil, porém associações relativas e impactos populacionais variam muito de acordo com o tipo de transtorno neurodesenvolvimental, como demonstrou o estudo¹⁴² que comparou associações entre muito baixo peso ao nascer (MBPN, todos de nascimentos prematuros); peso moderadamente baixo ao nascer (PMBN) + prematuro; PMBN a termo, e peso normal ao nascer (PNN) + prematuro, com sete transtornos do neurodesenvolvimento (paralisia cerebral [PC], transtorno do espectro do autismo [TEA], deficiência intelectual [DI], transtornos de conduta comportamental, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade [TDAH], dificuldade de aprendizagem [DA] e outros atrasos no desenvolvimento), entre crianças de 3 a 17. Encontraram que PMBN-pré-termo, PMBN-pré-termo e PNN-pré-termo foram fortemente a moderadamente associados com PC e também associados com DI, TEA, DA e outros atrasos de desenvolvimento. Fatores sociodemográficos e componentes e frações atribuíveis da população resumida para nascimento prematuro e / ou BPN foram de 55% para PC, 10% -20% para TEA, DI, DA e outro atraso de desenvolvimento e menos de 5% para TDAH e transtornos de conduta comportamental. Num estudo de revisão sistemática¹⁷³ o TEA e o TDAH parecem ser mais freqüentes em pessoas com PC do que na população em geral.

4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo clínico retrospectivo comparativo, baseado em dados secundários originários de dois bancos de dados de pesquisas que já foram aprovadas pelo CEP: “Fenótipos de autismo e sintomas de ansiedade e depressão nos pais” (pesquisador responsável: Milena Pondé; CAAE: 17985613.10000.5544) e “Características clínico-epidemiológicas associadas ao espectro da paralisia cerebral” (pesquisador responsável: Marcos Antônio Almeida Matos; CAAE:89280218.3.0000.5520). Foram buscados em prontuários médicos informações referentes a diagnóstico e gravidade de TEA e PC, bem como a descrição das exposições ambientais peri-natais.

4.1 Seleção da amostra

a) População alvo: Indivíduos com diagnóstico de TEA e indivíduos com diagnóstico de PC.

b) População de base:

b.1) crianças com diagnóstico de TEA estabelecido, atendidas no LABIRINTO.

Labirinto, Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Autismo da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Situado em Brotas, Salvador-Bahia.

b.2) Crianças com diagnóstico de PC estabelecido, acompanhadas no Hospital Santa Izabel (HSI). Foram escolhidos aqueles com diagnóstico de paralisia cerebral estabelecido em prontuário da instituição, sem diagnóstico de TEA, e aqueles com diagnóstico apenas de TEA. Foram estabelecidos 2 grupos de comparação: indivíduos com TEA, sem PC; indivíduos com PC, sem TEA.

O Serviço de Ortopedia Pediátrica do Hospital Santa Izabel faz parte do Núcleo de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Santa Izabel. Através de um convênio específico com a prefeitura de Salvador e o governo do Estado da Bahia, o Hospital Santa Izabel recebe pacientes encaminhados da rede pública de saúde, para serem submetidos a cirurgias de alta complexidade, como as de colocação de prótese. O núcleo de ortopedia abrange nove especialidades: pé e tornozelo, joelho, quadril, mão, ombro e cotovelo, tumor ósseo, coluna, ortopedia infantil e trauma. Situado em Nazaré, Salvador-Bahia.

c) Critérios de inclusão: Crianças com diagnóstico de PC atendidas no Hospital Santa Izabel, confirmado por exames de imagens e catalogadas na base de dados SPSS. Crianças com diagnóstico de TEA atendidas no LABIRINTO, segundo os critérios do DSM-5.

d) Critérios de exclusão: Prontuários com informações incompletas.

4.2 Variáveis do estudo

a) As variáveis sociais e clínicas do grupo “PC” coletadas nos prontuários do Hospital Santa Izabel foram: gênero, idade, diagnóstico, grupo clínico, idade paterna, idade materna, número de pré-natais, situação conjugal, quantidade de gestações, raça auto-relatada, escolaridade, uso de etílicos na gestação e seu consumo médio, uso de cigarro na gestação, duração do parto, idade gestacional, tipo de parto, problemas no nascimento, Apgar no 1º minuto, Apgar no 5º minuto, necessidade de internamento, peso ao nascer, comprimento no nascimento, perímetro cefálico, idade em que sustentou a cervical, idade em que sentou sem apoio, idade em que deambulou, presença de marcha, apresentação de convulsões.

As variáveis do grupo “TEA” coletadas nos prontuários do LABIRINTO foram:

Variáveis do Pré-natal - idade dos pais no nascimento da criança, existência de consanguinidade, sangramento gestacional e a idade gestacional do episódio de sangramento, diabetes gestacional e a idade gestacional do seu aparecimento, infecções maternas e idade gestacional das suas manifestações, ameaça de aborto e a idade gestacional do acontecimento, eclampsia e pré-eclampsia e idade gestacional em que ocorreu, uso de substâncias psicoativas durante a gestação e quais, uso de etílicos na gestação e o consumo médio, uso de cigarro na gestação e seu consumo médio, antecedentes familiares de autismo e qual o parentesco;

Variáveis do parto - tipo de parto, apresentação do nascimento, peso ao nascer, perímetro cefálico, apgar no 5 minuto, idade gestacional ao nascer;

Variáveis Neonatais - sangramento intracraniano, convulsão, icterícia, internação em terapia intensiva neonatal e sua duração em dias; grau do TEA.

b) Covariáveis: idade dos pais ao nascimento da criança; consanguinidade; sangramento gestacional; diabetes gestacional; eclampsia ou pré-eclampsia; infecções maternas; ameaça de aborto; uso de substâncias psicoativas na gestação; uso de etílicos na gestação; uso de cigarros na gestação; antecedentes familiares; apresentação anômala; prematuridade (idade gestacional inferior a 37 semanas ao nascer); baixo peso ao nascer (<2.500 g); baixo perímetro cefálico ao nascer (< 32 cm); asfixia perinatal, (score de Apgar menor que 7 no quinto minuto após o nascimento); sexo; sangramento intracraniano; convulsões; icterícia e período de hospitalização em unidade de terapia intensiva neonatal. Esses dados estão registrados de modo preciso nos prontuários dos pacientes.

4.3 Cálculo Amostral

Trata-se de uma amostra de conveniência assumindo um erro do tipo 1 (ou valor de $p < 0,05$) e um erro do tipo 2 ou β de 10%, com poder acima de 90%.

4.4 Plano de Análise dos Dados

a) **Análise Estatística:** foi feita através do Pacote Estatístico para as Ciências Sociais, SPSS para Windows, versão 12.0. O nível de significância adotado para aceitar as associações de interesse foi de $p < 0,05$.

b) **Estudo Descritivo:** foram observadas as frequências das variáveis quantitativas e a média com desvio padrão das variáveis qualitativas.

c) **Estudo Analítico:** foi utilizado o teste qui-quadrado e, quando apropriado o teste exato de Fisher, para a comparação das prevalências das variáveis categóricas. O teste t de Student e, na sua impossibilidade, o teste de Mann-Whitney para estabelecer a significância estatística da diferença entre as variáveis contínuas. Para identificar os fatores associados ao TEA, foi utilizada a regressão logística.

5 ASPECTOS ÉTICOS

Considerando os aspectos éticos e legais das pesquisas envolvendo seres humanos e baseando-se na Resolução nº466/12 do Ministério da Saúde, a qual dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas inseridas neste aspecto, os dados foram coletados pela autora em bancos de dados de pesquisas previamente aprovadas pelo CEP em 30-08-21(CAAE: 1 50348721.2.0000.5520).

6 RESULTADOS

Tabela 1 - Características sociodemográficas, neonatais e da gestação associadas ao Transtorno do Espectro Autista e da Paralisia Cerebral em crianças e adolescentes. Brasil, 2021.

Características	Paralisia Cerebral (N=208)		Transtorno do Espectro Autista (N=263)		Valor de p ^a
	N	%	N	%	
Sociodemográficas					
Gênero					
Feminino	97	46,63	15	15,63	0,000
Masculino	111	53,37	81	84,38	
Idade (média e DP)	6,16 (4,29)		9,62 (4,26)		0,000
Faixa etária					
≤5 anos	110	52,88	6	15,0	0,000
5-10 anos	60	28,85	23	57,50	
>= 11	38	18,27	11	27,50	
Idade materna					
14-30 anos	72	61,02	72	45,0	0,008
31 ou mais anos	46	38,98	88	55,0	
Idade materna, média (dp)	26,80 (7,21)		29,93 (6,38)		0,0002 ^c
Neonatais					
Tipo de nascimento					
À termo	101	50,5	197	82,77	0,000
Pré-Termo	77	38,5	24	10,08	
Pós-termo	22	11,0	17	7,14	
Peso ao nascer					
2,5 kg ou mais	72	40,0	90	60,40	0,000
Menor que 2,5 kg	108	60,0	59	39,60	
Internamento hospitalar (média e DP)	25,75 (34,96)		3,80 (9,35)		0,000
Internamento hospitalar					
Sem internamento	1	0,5	62	28,44	0,000 ^b
Um mês	152	76,38	152	69,72	
Mais de um mês	46	23,12	4	1,83	
Presença de convulsões					
Não	17	27,87	91	95,79	0,000 ^b
Sim	44	72,13	4	4,21	
Apgar 5					
Maior que 7	2	6,25	88	75,21	0,000 ^b
Menor que 7	30	93,75	29	24,79	
Perímetro cefálico maior que 32 cm					
Não	13	41,94	86	74,14	0,001
Sim	18	58,06	30	25,86	

Tabela 1 - Características sociodemográficas, neonatais e da gestação associadas ao Transtorno do Espectro Autista e da Paralisia Cerebral em crianças e adolescentes. Brasil, 2021. (Continuação)

Características	Paralisia Cerebral (N=208)		Transtorno do Espectro Autista (N=263)		Valor de p ^a
	N	%	N	%	
Gestacionais					
Uso de álcool na gestação					
Não	73	62,39	243	96,43	0,000
Sim	44	37,61	9	3,57	
Uso de Cigarro na gestação					
Não	113	95,76	246	98,01	0,301 ^b
Sim	5	4,24	5	1,99	
Duração do parto					
Pré-termo	77	38,50	24	10,08	0,077
A termo	101	50,50	197	82,77	
Pós-termo	22	11	17	7,14	
Tipo de parto					
Normal	108	55,10	101	38,70	0,000 ^b
Forceps	5	2,55	3	1,15	
Cesáreo	83	42,35	157	60,15	

n: number; %: porcentagem; ^aTeste de Qui-quadrado; ^bTeste Exact de Fisher ; ^cTeste t de student. Dp: desvio padrão

A Tabela 1 mostra a análise estratificada das variáveis entre os dois grupos. A amostra final do estudo foi composta por 96 crianças com TEA e 208 crianças com PC. A base apresenta um N amostral de 471 indivíduos com diagnóstico de TEA e Autismo, porém com distribuição desigual das informações faltantes (missings) de acordo com as variáveis do estudo. As variáveis em *idade dos pacientes; Apgar 5; convulsões e sangramento* são as que apresentam um percentual maior de informação faltante (47,35%; 68,37; 66,88; 83,01, respectivamente).

Tabela 2 - Percentual das informações faltantes (missing) nas variáveis

Variable	Missing	Total	Percent Missing
Sexo	167	471	35.46
Idade dos pacientes	223	471	47.35
Duração da gestação	33	471	7.01
Tempo de internação	54	471	11.46
Peso ao nascer	142	471	30.15
Uso álcool etílico	102	471	21.66
Uso de cigarro	102	471	21.66
Idade gestacional	183	471	38.85
Apgar5	322	471	68.37
Convulsões	315	471	66.88
Idade materna	193	471	40.98
Sangramento	391	471	83.01

Na distribuição por gênero, houve uma predominância significativa ($P < 0,000$) do sexo masculino no grupo de crianças com TEA (84,4% x 15,6%) em relação ao grupo PC (63,2% x 36,8%). Em relação à faixa etária a proporção de crianças com menos de cinco anos é significativamente menor ($p < 0,000$) no grupo de crianças com TEA em relação a PC (15% x 41,4%).

A idade materna para o grupo de crianças com TEA foi mais elevada, sendo que 41,25% no grupo TEA tinha mais de 31 anos em relação a 29,66% do grupo PC, porém a diferença não foi estatisticamente significativa ($p < 0,078$).

Uma proporção significativamente maior ($p < 0,000$) de crianças no grupo PC nasceu fora do prazo em relação ao grupo TEA. No grupo PC 38,5% foram pré-termo, em relação a 10,1% do grupo TEA e 11% foi pós-termo no grupo PC em relação a 7,1% no grupo TEA.

O baixo peso ao nascer (menor que 2,5 Kg) foi significativamente maior ($p < 0,000$) no grupo PC em relação ao grupo TEA (40% x 60%). Na distribuição de crianças internadas em UTI-neonatal as diferenças encontradas entre as proporções foram estatisticamente significantes ($p < 0,000$). A frequência do grupo TEA é significativamente ($p < 0,000$) maior (28,44% x 0,5%) para o não internamento e para a hospitalização de até 15 dias (66,97% X 54,77%). Para as hospitalizações mais prolongadas, a proporção do grupo PC é significativamente ($p < 0,000$) maior para duração de 1 mês (25,13% x 3,21%) e para a duração que ultrapassa 1 mês de hospitalização (19,60% X 1,38%).

A proporção de convulsões no grupo PC é significativamente maior ($p < 0,000$) (72,13% X 4,21%). No grupo PC a frequência de crianças com APGAR menor que 7, no 5º minuto é significativamente maior ($p < 0,000$) do que no grupo TEA (93,75% x 24,79%). A proporção de perímetro cefálico maior que 32 cm é maior no grupo TEA que no grupo PC (58,06 x 25,86), sem significância estatística ($p = 0,001$), porém com relevância clínica.

Quanto ao uso de álcool na gestação, a proporção é maior no grupo PC (37,61% x 3,57%), com significância estatística ($p < 0,000$). Para o uso de cigarros durante a gestação, o grupo PC apresentou uma frequência mais elevada (4,27% x 1,99%), mas essa última proporção não encontrou significância estatística ($P=0,299$).

Com relação aos tipos de parto, encontramos maior proporção de parto cesáreo no grupo TEA em relação ao grupo PC (60,15 x 42,35); maior proporção de parto normal entre crianças com PC, comparadas com as com TEA (55,10 X 38,70); maior frequência de parto com fórceps no grupo PC, que no grupo TEA (2,55 X 1,15). As diferenças entre os grupos são estatisticamente significantes para os três tipos de parto.

Tabela 3 - Odds ration bruta e ajustada da associação entre TEA e características sociodemográficas, neonatais e da gestação em crianças e adolescentes. Brasil, 2021.

Variáveis	OR (IC95%)	P valor	OR _{adj} (IC95%)	P valor
Sexo				
Feminino	1,0		1,0	
Masculino	4,72 (2,55-8,72)	0,000	3,52 (1,22-10,17)	0,02
Peso ao nascer				
Maior ou igual a 2,5 kg	1,0		1,0	
Menor que 2,5 kg	0,44 (0,28-0,68)	0,000	0,13 (0,05-0,34)	0,0001
Duração da gestação				
À termo	1,0		1,0	
Pré-termo	0,16 (0,09-0,26)	0,000	0,42 (0,11-1,53)	0,186
Pós-termo	0,40 (0,20-0,78)	0,007	0,62 (0,10-3,67)	0,600
Uso de álcool na gestação				
Não	1,0		1,0	
Sim	0,06 (0,03-0,13)	0,000	0,09 (0,02-0,44)	0,003

OR_{adj}. Ajustado pelo tempo de internação (contínua)

A Tabela 2 mostra a OR bruta e ajustada para a associação entre TEA e as variáveis suspeitas. A probabilidade de indivíduos do sexo masculino terem TEA é 4,7 vezes maior que a de terem PC; ajustado para as outras variáveis a chance é 3,52 vezes maior. Comparando TEA e PC ser do sexo masculino é um fator de risco para TEA. Apesar de não ter significância estatística quando a variável foi ajustada, os dados coincidem com a literatura, que sugere que ser do sexo masculino incorre num risco maior para TEA do que ser do sexo feminino, o que não ocorre para PC.

Comparando os dois grupos, existe uma diferença estatisticamente significativa para a variável baixo peso ao nascer, de modo que o risco de ter baixo peso ao nascer é significativamente maior para o grupo PC em relação ao grupo TEA. Quando a variável foi ajustada, a diferença se manteve estatisticamente significativa.

Existe uma diferença significativa para a variável idade gestacional, comparando os dois grupos, de modo que o risco idade gestacional menor que 37 semanas é significativamente maior para o grupo PC em relação ao grupo TEA. Quando a variável foi ajustada, a diferença se manteve estatisticamente significativa.

7 DISCUSSÃO

Os resultados apontam para a existência de diferença estatisticamente significativa na prevalência entre alguns fatores de risco pré, peri e neonatais em indivíduos com PC e em indivíduos com TEA, quais sejam: a maior proporção de TEA no sexo masculino em relação ao feminino (84,4% x 15,6%), comparando com o grupo PC (63,2% X 36,8%); maior proporção de prematuridade no grupo de crianças PC (38,5% foram pré-termo, em relação a 10,1% do grupo TEA) e maior proporção de pós-termos no grupo PC (11% foi pós-termo no grupo PC em relação a 7,1% no grupo TEA); maior frequência de baixo peso ao nascer no grupo PC em relação ao grupo TEA (60% x 40%); tempo mais elevado de internamento em UTIN para as crianças com PC (para duração de 1 mês: 25,13% x 3,21%) e para a duração que ultrapassa 1 mês de hospitalização: 19,60% X 1,38%); proporção de convulsões mais elevada no grupo PC (72,13% X 4,21%); frequência expressivamente mais elevada de crianças com APGAR 5 menor que 7, (93,75% x 24,79%) para as crianças com PC; proporção bem maior no grupo PC (37,61% x 3,57%) de uso de álcool na gestação e para o uso de cigarros durante a gestação, o grupo PC apresentou uma frequência mais elevada (4,27% x 1,99%), mas essa última proporção não encontrou significância estatística (P=0,299), porém consideramos clinicamente significativa, devendo esse dado ser avaliado em estudos com amostras maiores.

Essa pesquisa indica maior prevalência de mães com idade superior a 31 anos no grupo de crianças com TEA, porém não há significância estatística para essa diferença entre os grupos.

Outros estudos sugerem que a idade parental avançada está associada a um maior risco de TEA (referências 192, 200, 205, 206). Em duas meta-análises¹⁷⁴, a idade materna e paterna \geq 35 anos foi significativamente associada ao TEA. Estudos reunidos em outra meta-análise relacionaram a idade parental mais alta a um risco aumentado de autismo na prole, com ORs ajustados 1,41 (IC 95% 1,29-1,55) e 1,55 (IC 95% 1,39-1,73) para a mãe e o pai, respectivamente. A meta-análise indicou que um acréscimo de 10 anos na idade materna e paterna implicava num risco 18% e 21% maior de autismo¹⁷⁵.

Nesse estudo, concordando com dados da literatura^{106,174}, identificou-se uma maior proporção de TEA no sexo masculino em relação ao feminino (84,4% x 15,6%). Estudos clássicos indicam que o transtorno do espectro do autismo (TEA) apresenta uma proporção maior entre

homens em relação a mulheres, de 4: 1. Pesquisas recentes, entretanto, sugerem uma disparidade de gênero menor do que se pensava, indicando que a discrepância na prevalência pode ser devido ao fato das mulheres camuflarem os seus sintomas, como estratégia de enfrentamento comportamental para ocultar sintomas, visando maior adaptação social. Estudos explicam essa diferença de prevalência entre os gêneros, além da “camuflagem”, pela diversidade de fenótipos e comorbidades psiquiátricas^{104,105}. Assim, fatores nosológicos e culturais parecem contribuir para diferenças no diagnóstico de TEA em mulheres, de modo que atualmente sugere-se que a diferença da prevalência entre os gêneros é mais próxima de 3:1¹⁰³.

Quanto a idade das mulheres ao parir, no Brasil, estudo aponta que a proporção de gestações para mulheres acima de 35 anos aumentou de 8,0% em 1996 para 13,1% em 2011, chamando atenção para o fato de que os extremos da idade materna mostraram um efeito significativo sobre o baixo peso ao nascer (BPN)¹⁷⁶.

Nossa pesquisa indica maior prevalência de mães com idade superior a 31 anos no grupo de crianças com TEA. Apesar de não haver significância estatística para essa diferença entre os grupos, como o grupo de crianças com TEA tem significativamente crianças mais novas do que o grupo PC, supomos que essa diferença seja ainda mais relevante. Outros estudos sugerem que a idade parental avançada está associada a um maior risco de TEA¹⁰⁷. Em duas meta-análises¹⁷⁴, a idade materna e paterna ≥ 35 anos foi significativamente associada ao TEA. Estudos reunidos em outra meta-análise relacionaram a idade parental mais alta a um risco aumentado de autismo na prole, com ORs ajustados 1,41 (IC 95% 1,29-1,55) e 1,55 (IC 95% 1,39-1,73) para a mãe e o pai, respectivamente. A meta-análise indicou que um acréscimo de 10 anos na idade materna e paterna implicava num risco 18% e 21% maior de autismo¹⁷⁵.

Muitos estudos demonstram a correlação entre a prevalência do TEA e o nascimento prematuro^{23,174,177-182}. Cerca de 7% dos bebês muito prematuros são posteriormente diagnosticados com TEA¹⁸⁰. Uma pesquisa encontrou aumento estatisticamente significativo nas taxas de TEA a cada semana adicional de prematuridade, destacando ainda que as mulheres geram esse risco direto relacionado ao grau de prematuridade, enquanto os homens apresentam um risco elevado ao longo das semanas de prematuridade, mesmo a curto prazo¹⁷⁷. Ainda quanto ao grau de prematuridade, um estudo encontrou risco de TEA aumentado, em comparação com crianças nascidas a termo, para crianças nascidas prematuras

com taxas de risco não ajustadas (HRs) de 2,62 (IC de 95% 0,65-10,57), 1,68 (IC de 95% 0,54-5,29), e 1,60 (IC 95% 1,06-2,40) para crianças nascidas prematuras extremas, muito prematuras e prematuras moderadas a tardias, respectivamente. Em um modelo multivariável ajustado para características perinatais, as associações foram atenuadas com HRs ajustados de 1,75 (IC 95% 0,41-7,40), 1,24 (IC 95% 0,38-4,01) e 1,42 (IC 95% 0,93-2,15), para crianças que nasceram prematuros extremos, prematuros muito prematuros e prematuros moderados a tardios, respectivamente¹⁷⁹. A fisiologia da relação entre prematuridade e TEA foi apresentada numa revisão a partir da sinalização bidirecional entre a microbiota e o cérebro, definida como o eixo microbiota-intestino-vago-coração-cérebro (MGVHB) e sua alteração sistêmica no neurodesenvolvimento alterado. Estudos clínicos e animais demonstram prevalência aumentada de sintomas gastrointestinais, cardiovasculares, cognitivos e comportamentais em crianças prematuras e autistas, relacionada a uma maturação incompleta da barreira sangue-intestino, ocasionando "intestino solto", disbiose, anormalidades na regulação vagal do coração, alterações de regiões cerebrais específicas e transtornos comportamentais¹⁴⁵.

A prevalência geral de prematuridade entre todos os nascidos vivos no Brasil é de 11,0%¹⁵⁰. Nossa pesquisa encontrou uma frequência de 10,08% de prematuridade entre as crianças com TEA e 38,5% no grupo de crianças com PC, resultado que se assemelha com outros estudos que indicam múltiplos fatores pré-natais, como parto prematuro, baixo peso ao nascer, infecção / inflamação, gestação múltipla e outras complicações da gravidez, estão especialmente associados à PC em bebês prematuros e a termo¹⁸³⁻¹⁸⁵. Numa revisão sistemática e meta-análise¹⁸⁴ a idade gestacional de crianças nascidas antes da 28ª semana de gestação foi relacionada à prevalência mais alta de PC (111,80 por 1000 nascidos vivos; IC95% 69,53-179,78; $p < 0,0327$)¹⁸⁴. Pesquisa com objetivo de relatar a prevalência de paralisia cerebral (PC), taxas de gravidade e tipos de lesões cerebrais em crianças nascidas prematuras de 2004 a 2010 por grupos de idade gestacional, encontrou que 43,5% das crianças nascidas com ≤ 27 semanas apresentaram alto índice de comprometimento em comparação com 37,0% e 38,5% das nascidas respectivamente com 28-31, 32-36 semanas de idade gestacional¹⁸⁵.

Estudo que investiga a relação entre PC, TEA e TDAH, visando à prevenção, parte da hipótese de que a PC, o TEA e o TDAH são todos causados por uma resposta inflamatória exagerada do sistema nervoso central a um insulto pré-natal que pode ser um ou mais episódios de isquemia-reperfusão, uma doença infecciosa da mãe ou do feto ou outras causas

de inflamação materna, como alergia ou doença auto-imune. A resultante hiper-resposta inflamatória fetal atinge os neurônios suscetíveis no desenvolvimento da substância branca do cérebro em áreas específicas em idades gestacionais específicas: a resposta neuroinflamatória exagerada é prevista para ocorrer em torno de 19 e 34 semanas pós-concepção para PC, cerca de 32 e 40 semanas para TDAH e em torno de 36 e 48 semanas (2 meses após o parto) para TEA. A explicação é de que a resposta inflamatória exagerada seja em decorrência da baixa ingestão nas dietas atuais de antioxidantes eficazes e ácidos graxos poliinsaturados ômega-3, (que limitam a neuroinflamação), enquanto aumentam a ingestão de ácidos graxos poliinsaturados ômega-6 (que exacerbam a inflamação)¹⁸⁶. Nossos achados referentes à associação entre prematuridade, TEA e PC, podem ser, assim, explicados, pela diferença das idades gestacionais das crianças nos dois grupos.

A prevalência de baixo peso ao nascer entre todos os nascidos vivos no Brasil é de 8,5%¹⁵⁰. Nossos resultados indicam uma maior frequência baixo peso ao nascer no grupo de PC em relação ao grupo TEA. Os achados que apontam para maior frequência de nascidos com baixo peso e PC confirmam as pesquisas na área^{182,187-189}: uma revisão sistemática e meta-análise investigando a prevalência de PC estratificada por grupo de idade gestacional mostrou a maior prevalência combinada em crianças com peso de 1000 a 1499g ao nascer (59,18 por 1000 nascidos vivos; IC95% 53,06-66,01), embora não tenha havido diferença significativa na metarregressão pareada com crianças com peso inferior a 1000g¹⁸². Vários fatores pré-natais, incluindo baixo peso ao nascer são associados à PC tanto em bebês prematuros quanto a termo¹⁸⁷. Um estudo sobre prevalência de PC na Europa concluiu que a taxa de PC foi mais de 70 vezes maior em comparação com aqueles que pesaram 2.500 g ou mais ao nascer, entre os bebês nascidos com peso inferior a 1.500 g¹⁸⁸. Um estudo prospectivo que investiga a relação entre complicações obstétricas tardias e aumento da prevalência de PC, demonstrou que o peso ao nascer maior de 2.500 g funciona como fator de proteção para PC (a taxa observada de PC não excedeu 2% após qualquer condição avaliada)¹⁸⁹. A mesma relação entre peso ao nascer maior que 2.500 g e diminuição de risco para TEA, em associação com as demais condições de nascimento, não foi encontrada na literatura, o que pode justificar nossos achados quanto à maior frequência de TEA e o peso igual ou maior que 2.500 g.

No nosso estudo encontrou maior associação entre o desfecho PC e o tempo mais prolongado de internamento em UTIN, do que para o desfecho TEA (para duração de 1 mês: 25,13% x 3,21% e para a duração que ultrapassa 1 mês de hospitalização: 19,60% X 1,38%). Ressalte-

se que o tempo médio de internamento em UTIN em maternidade particular em Salvador, em janeiro de 2020 foi de 14,68 e em janeiro de 2021 foi de 12,96¹⁹⁰. Dados da literatura sugerem que em bebês com muito baixo peso ao nascer, a hospitalização prolongada foi associada à PC¹⁹¹.

Nossos resultados apontam uma proporção estatisticamente significativa de convulsões mais elevada no grupo PC (72,13% X 4,21%) em comparação com o grupo TEA. Convulsões estão significativamente associadas a PC¹⁹²⁻¹⁹⁶ e a TEA^{143,196-203}.

É freqüente a coocorrência entre a epilepsia e o autismo. Ambos conferem mutuamente um risco aumentado ao outro. Em indivíduos com epilepsia, síndromes epiléticas específicas, deficiência intelectual e gênero feminino apresentam um risco particular de autismo. A epilepsia e o autismo provavelmente compartilham etiologias comuns - fatores genéticos, distúrbios metabólicos, distúrbios mitocondriais e disfunção imunológica - que predisõem os indivíduos a uma ou ambas as condições¹⁹⁹. Numa revisão sistemática e meta-análise, um total de 19 estudos foram reunidos com uma prevalência combinada de TEA de 6,3% na epilepsia; os riscos de TEA para epilepsia geral, espasmos infantis, convulsões focais e síndrome de Dravet foram de 4,7%, 19,9%, 41,9% e 47,4%, respectivamente; estudos com populações menores de 18 anos encontraram um risco 13,2 vezes maior de TEA do que os estudos com populações com mais de 18 anos, e as amostras com a maioria (> 50%) de indivíduos com deficiência intelectual apresentaram um risco 4,9 vezes maior do que as populações de estudo com uma minoria de indivíduos com deficiência intelectual. Os principais fatores de risco para TEA sugeridos nos 19 estudos foram a deficiência intelectual, sexo, idade e etiologia sintomática da epilepsia. Em uma pesquisa com 450 sujeitos, 120 (29,3%) tiveram o diagnóstico de TEA, a deficiência intelectual (75,83%) e epilepsia (72,50%) foram as principais comorbidades significativamente associadas ao autismo ($p < 0,001$). Também foi verificado que as comorbidades foram mais frequentes em indivíduos com QI <70 ($p = 0,05$)²⁰².

O coeficiente de inteligência (QI) tem conduzido a relação entre TEA e epilepsia^{199,202}. Um estudo investigou o papel independente de quatro medidas de gravidade do TEA na condução da relação com a epilepsia: deficiência intelectual (DI), comprometimento da linguagem, gravidade dos sintomas centrais do TEA e disfunção motora, controlando dois fatores relevantes conhecidos: idade e sexo e examinou também se a regressão do desenvolvimento e

a epilepsia têm uma ligação estatística independente, concluindo que os quatro fatores de gravidade do TEA mostraram independentes associações estatísticas com epilepsia e ID mostrou o maior risco relativo (RR), demonstrando que cada fator de gravidade - presença de deficiência intelectual, presença de atipicidade de linguagem, gravidade de sintomas específicos de TEA e presença de problemas motores - previu independentemente um pequeno aumento do risco de epilepsia, contrariando a ideia de que apenas o QI é um fator de risco, e encontrou uma pequena associação entre epilepsia e regressão do desenvolvimento²⁰⁰.

Em estudo sobre características clínicas de crianças e jovens adultos com coocorrência de TEA e epilepsia²⁰³, outros fatores, como etiologia do TEA (sindrômica), gravidade das características autistas, regressão do desenvolvimento e história familiar parecem estar associados a um risco aumentado de epilepsia; nenhuma síndrome epiléptica ou tipo de convulsão foi associado, embora convulsões focais ou relacionadas à localização sejam freqüentemente relatadas.

Em pacientes com PC, todos os tipos de crises epilépticas podem ser observados, mas os tipos de crises parciais complexas e as generalizadas secundárias são as mais frequentes. As crises epilépticas em crianças com PC costumam ter início mais cedo, surgindo mais frequentemente em crianças com paralisia cerebral e retardo mental, sendo mais graves em pacientes com um grau mais severo de PC¹⁹⁵. Estudo retrospectivo observacional¹⁹⁶ encontrou altas taxas de epilepsia comórbida em pacientes com PC e risco aumentado de epilepsia em pacientes que tiveram a primeira crise no período neonatal, com microcefalia, com paralisia cerebral do tipo tetraplégico e com comorbidade psiquiátrica adicional, como TEA.

A prevalência de asfixia perinatal entre os nascidos vivos no nosso país é de 2,2 %¹⁵⁰. Nosso estudo encontrou frequência mais elevada de crianças com APGAR 5 menor que 7, (93,75% x 24,79%) em crianças com PC que em crianças com TEA. A literatura indica associação significativa entre APGAR 5 < 7 e ambas as patologias, PC^{189,204-207} e TEA^{174,208-210}.

Estudo de coorte de base populacional na Suécia encontrou associação inversa entre os riscos de paralisia cerebral e epilepsia e os escores de Apgar de cinco e 10 minutos em toda a faixa de escores de Apgar²⁰⁶. A associação entre baixos escores de Apgar e PC foi demonstrado em estudo de base populacional com bebês a termo: bebês que tiveram escores de 0 a 3 tiveram um risco 386 vezes maior de morte neonatal (IC 95%: 270-552) e 81 vezes (48- 138) aumento

do risco de PC, em comparação com bebês que tiveram escores de Apgar de 5 minutos de 7 a 10. Com os escores de Apgar em 1 e 5 minutos de 0 a 3, os riscos de morte neonatal e PC aumentaram 642 vezes (442-934) e 145 vezes (85-248), respectivamente, em comparação com escores de 7 a 10²⁰⁶. Estudo de coorte de base populacional demonstrou forte associação entre baixo índice de Apgar e PC, sendo essa associação alta em crianças com peso normal ao nascer e modesta em crianças com baixo peso ao nascer; sendo que a força da associação diferiu entre os subgrupos de paralisia cerebral espástica²⁰⁷.

Estudo sugere que o baixo escore de Apgar está associado ao maior risco de TEA e não encontrou efeito modificador da maior idade gestacional e do sexo, embora pareça haver uma confusão importante pela idade gestacional e pelo peso ao nascer sobre a associação observada²⁰⁸. Estudo sobre fatores de risco perinatais para TEA e Síndrome de Asperger encontrou baixos escores de Apgar positivamente associados ao autismo, mas não à síndrome de Asperger²⁰⁹. Estudo australiano sobre o impacto do APGAR 5 < 7 no neurodesenvolvimento de crianças de 8 a 66 meses demonstrou que a pontuação de Apgar de cinco minutos foi independente e inversamente associada a um atraso neurodesenvolvimentar, ou seja, os riscos foram maiores mesmo dentro de uma pontuação de Apgar de 7-8²¹⁰, esses achados podem justificar nossos resultados de maiores scores de APGAR no grupo TEA.

Nosso estudo encontrou maior proporção de perímetro cefálico maior que 32 cm no grupo TEA que no grupo PC (58,06 x 25,86), sem significância estatística ($p = 0,001$), porém com relevância clínica. O perímetro cefálico maior que 32 cm tem sido associado na literatura a risco aumentado para TEA²¹¹⁻²¹³ e é o único marcador biológico para TEA com valor clínico. Uma meta-análise com 12 estudos mediu a influência da idade e do sexo biológico no tamanho da cabeça no autismo, bem como a frequência de casos extremos de tamanho da cabeça no TEA, encontrando como resultados que mulheres com TEA com idades entre 12-17 meses tinham, em média, tamanhos de cabeça menores; ou, o tamanho médio da cabeça não era atípico no autismo; os homens com TEA eram mais propensos a ter cabeças de tamanho extremo no nascimento e entre 60 e 100 meses, uma cabeça pequena entre 6 e 11 meses e uma cabeça grande entre 12 e 17 meses; e que mulheres com TEA eram mais propensas a ter cabeças de tamanho extremo entre 36 e 59 meses e eram menos propensas ao nascimento²¹¹.

Estudo prospectivo de neuroimagem de 106 bebês com alto risco familiar de TEA e 42 bebês de baixo risco, demonstrou que a hiperexpansão da área de superfície cortical entre 6 e 12

meses de idade precede o crescimento excessivo do volume cerebral observado entre 12 e 24 meses em 15 bebês de risco que foram diagnosticados com autismo aos 24 meses. O surgimento e a gravidade dos déficits sociais autistas foram associados ao supercrescimento do volume cerebral. Um algoritmo de aprendizado profundo que utiliza, sobretudo, informações de área de superfície de imagens de ressonância magnética do cérebro de indivíduos de 6 a 12 meses de idade previu o diagnóstico de autismo em crianças de alto risco aos 24 meses (com um valor preditivo positivo de 81% e uma sensibilidade de 88%). Esses achados indicam que as primeiras mudanças cerebrais ocorrem durante o período em que os comportamentos autistas estão surgindo pela primeira vez²¹³.

Estudo²¹² objetivando identificar novos genes associados com TEA e perímetro cefálico anormal usando uma abordagem de fenótipo para genótipo realizou o sequenciamento de todo o exoma em 67 famílias com TEA e perímetro cefálico anormal. Variantes patogênicas, relevantes clinicamente representam 23,9% dos pacientes com microcefalia ou macrocefalia, e 81,25% dessas variantes ou genes estão associados ao tamanho da cabeça. Mutações significativamente patogênicas recorrentes foram identificadas em dois genes da macrocefalia (PTEN, CHD8). Foram detectadas mutações de novo em vários genes candidatos (UBN2, BIRC6, SYNE1 e KCNMA1), como também um novo gene candidato (TNPO3) relacionado com TEA e outros transtornos do neurodesenvolvimento.

No que se refere ao uso de álcool pelas mães durante a gestação, encontramos uma proporção maior no grupo PC (37,61% x 3,57%) que no grupo TEA. Estudo baiano sobre uso de álcool na gestação entre usuárias do Programa Saúde da Família (PSF) encontrou a prevalência do consumo de álcool na gestação de 10,5%²¹⁴, mostrando que as mães de crianças com TEA dessa população consomem menos álcool na gestação do que a proporção geral, ocorrendo o oposto para o grupo PC.

Tem sido demonstrado que o consumo excessivo de álcool aumenta os níveis séricos de plasma de várias citocinas imunológicas, alterando a imunidade materna e elevando os níveis de citocinas, o que tem sido associado a transtornos neurológicos, como autismo e esquizofrenia, na prole²¹⁵. Estudo²¹⁶ utilizou uma abordagem multivariada para avaliar as redes de citocinas em interação e investigou se as alterações no meio imunológico materno poderiam estar ligadas ao atraso do neurodesenvolvimento infantil relacionado ao álcool e independente do álcool. Grupos distintos de citocinas ativadas / inibidas foram identificados

com base no consumo de álcool pela mãe e no resultado do neurodesenvolvimento da criança: as citocinas, incluindo IL-15, IL-10, MDC e membros da subfamília VEGF foram mais elevadas em mães que consumiram álcool na gestação de crianças com atraso no desenvolvimento neurológico e foram identificadas em análises de rede e no exame de citocinas individuais, enquanto um perfil diferencial e único de citocinas foi identificado no caso de atraso no desenvolvimento neurológico de crianças independentes de álcool.

Dois estudos^{217,218} não encontraram uma associação entre a exposição a baixo nível de álcool e TEA, embora esses achados tenham sido baseados em autorrelato de uso retrospectivo de álcool. Esses resultados apontam em direção aos resultados encontrados no nosso estudo sobre uso de álcool na gestação no desfecho TEA (3,57%).

No Brasil há estimativa de 9,14% de gestantes fumantes²¹⁹. Nossos resultados apontam uma frequência mais elevada de uso de tabaco durante a gestação entre as mães das crianças com TEA (95,73% x 4,27%), porém sem significância estatística ($P=0,299$). A prevalência de uso de tabaco em coorte usuária do PSL na Bahia foi de 7,7%.²¹⁴

A exposição ao tabaco do cigarro (fumante passiva) foi verificada em 22% dos casos de TEA²²⁰. Estudos epidemiológicos retrospectivos descobriram um aumento significativo no percentual de mulheres expostas ao tabaco durante a concepção da criança, entre as mães de crianças com TEA, levando o fumo materno a ser considerado um possível fator materno de confusão, bem como outras substâncias químicas tóxicas²²¹. A exposição pré-natal à fumaça do tabaco é sugerida como um fator de risco potencial para transtornos do espectro do autismo (TEA)²²².

Alguns estudos observaram que o tabagismo materno na gravidez pode ter um impacto comutativo sobre a linhagem das células reprodutivas da mãe e também estar associado ao aumento da taxa de aborto espontâneo, ao parto prematuro e ao peso reduzido ao nascer, porém os resultados a respeito da relação com TEA ainda são controversos²²³.

A associação entre tabagismo na gestação e PC também tem sido demonstrada pela literatura especializada^{224,225}. Estudo com uso de modelo de riscos proporcionais de Cox, controlando para possíveis fatores de confusão, demonstrou que o uso do tabaco durante a gestação esteve independentemente associado à morbidade neurológica de longo prazo da

prole²²⁴. Pesquisa com objetivo de identificar os fatores pré-natais e intraparto que contribuem para a etiologia da paralisia cerebral (PC) demonstrou relação entre o tabagismo materno durante a gestação e risco aumentado de PC²²⁵.

Com relação aos tipos de parto, nosso estudo encontrou maior frequência de parto cesáreo no grupo TEA em relação ao grupo PC (60,15 x 42,35); maior proporção de parto normal entre crianças com PC, do que entre as com TEA (55,10 X 38,70); maior frequência de parto com fórceps no grupo PC, que no grupo TEA (2,55 X 1,15). As diferenças entre os grupos são estatisticamente significantes para os três tipos de parto. A literatura associa o parto cesáreo ao risco aumentado para TEA²²⁶⁻²³⁰, mas não para PC^{231,232}. No Brasil, entre 1996 e 2011, houve o aumento de 12,2% no percentual de cesarianas¹⁷⁶, o que pode estar impactando no aumento da prevalência de TEA no país.

Numa revisão sistemática e meta-análise, os achados indicam que partos cesáreos estão associados a um risco aumentado de TEA e de TDAH, em qualquer modalidade de parto cesáreo, em comparação com o parto normal²²⁶. Estudo sugere que a exposição à anestesia durante a cesárea pode explicar a associação entre cesárea e TEA²²⁷. Corroborando os achados de outros estudos, Pesquisa encontrou associação entre parto cesáreo e TEA²²⁸. Um estudo de caso-controle de base populacional²²⁹ encontrou cesarea e sexo masculino como fatores significativamente preditores para TEA no modelo final de regressão logística hierárquica ajustada, revelando uma maior incidência de cesarianas e sexo masculino em crianças com TEA em comparação com crianças não afetadas, confirmando os resultados de estudos anteriores e corroborando nossos resultados. A emergente associação entre cesárea e TEA pode ser explicada pela exposição de crianças à anestesia durante a cesareas e, além disso, sexo e história de aborto podem igualmente ser fatores que impactam a associação entre cesárea e TEA²³⁰.

Numa revisão sistemática, nenhum estudo apontou uma diferença significativa nas taxas de paralisia cerebral, transtornos no neurodesenvolvimento e convulsões neonatais entre as crianças nascidas de parto normal ou cesáreo, porém destacou-se que as crianças nascidas por cesariana não têm risco reduzido documentado de outros problemas neurológicos infantis ou paralisia cerebral²³¹.

A meta-análise de outra revisão sistemática²³² não indicou associação global de parto cesáreo com paralisia cerebral (odds ratio [OR] 1,29; intervalo de confiança de 95% [IC] 0,92-1,79. O parto cesáreo de emergência foi associado ao risco aumentado de paralisia cerebral (OR 2,17; IC 95% 1,58-2,98), mas não houve associação significativa entre cesárea eletiva e paralisia cerebral (OR 0,81; IC 95% 0,41-1,58). Qualquer tipo de parto cesáreo (eletivo ou de emergência) para recém-nascidos a termo foi associado à paralisia cerebral (OR 1,6; IC 95% 1,05-2,44), porém não foi encontrada associação entre qualquer tipo de parto cesáreo e paralisia cerebral em recém-nascidos prematuros (OR 0,81; IC 95% 0,47-1,40).

O fórceps obstétrico no Brasil é utilizado com frequência bem abaixo da encontrada nos países desenvolvidos, em 1997, o Brasil apresentou 1,0% do total de partos instrumentados à fórceps. A Região Sudeste, 1,77% de partos à fórceps. O Sul obteve um índice de 0,95%, o Nordeste 0,42%, o Centro-Oeste 0,22% e o Norte 0,08%²³³. O risco aumentado para PC nos partos a fórceps encontrado no nosso estudo é demonstrado pela literatura especializada^{234,235}. Parto a fórceps ou parto a vácuo apresentam maior risco de desfecho de paralisia cerebral²³⁴, sobretudo se acompanhado de fatores de risco pré-natais ou outros²³⁵.

Nosso achado de maior proporção de parto normal entre crianças com PC, do que entre as com TEA (55,10 X 38,70) é demonstrado por estudos que associam o parto vaginal com apresentação pélvica ao risco aumentado para PC²³⁶⁻²³⁹. Estudo de coorte norueguês demonstra que o parto pélvico é um fator de risco significativo para PC²³⁹, especialmente entre os filhos únicos nascidos de parto vaginal a termo²³⁸.

8 PERSPECTIVAS

Diante dos nossos achados, pretendemos realizar um estudo de Caso Controle, com crianças com diagnóstico apenas de PC, crianças com diagnóstico apenas de TEA e crianças com diagnóstico de PC e TEA, com uma amostra maior, a fim de melhor compreender a comorbidade TEA-PC á luz dos seus fatores de risco pré, peri e neonatais.

9 CONCLUSÃO

A prevalência dos fatores de risco pré, peri e neonatais em crianças com TEA são diferentes em relação às crianças com paralisia cerebral. Dentre as variáveis sócio-demográficas, houve uma predominância do sexo masculino no grupo de crianças com TEA (84,4% x 15,6%) em relação ao grupo PC (63,2% x 36,8%). Ao serem calculadas as odds ratios brutas da associação entre TEA e as características sociodemográficas, encontrou-se que a chance de indivíduos do sexo masculino terem TEA é 4,7 vezes maior que a de terem PC e ao ser ajustado para as outras variáveis, a chance é 2,31 vezes maior. Mesmo não tendo significância estatística ao ajustar a variável, os achados replicam os encontrados na literatura, que sugere que ser do sexo masculino incorre num risco maior para TEA do que ser do sexo feminino, o que não ocorre para PC.

Entre as variáveis neonatais, uma proporção maior de crianças no grupo PC nasceu fora do prazo em relação ao grupo TEA (38,5% de PC foram pré-termo, em relação a 10,1% de TEA e 11% de PC foi pós-termo em relação a 7,1% de TEA), mantendo a significância estatística quando a variável foi ajustada.

O baixo peso ao nascer (menor que 2,5 Kg) foi maior no grupo PC em relação ao grupo TEA (40% x 60%), mantendo a significância estatística, mesmo quando a variável foi ajustada.

Na distribuição de crianças internadas em UTI-neonatal, a frequência do grupo TEA é maior (28,44% x 0,5%) para o não internamento e para a hospitalização de até 15 dias (66,97% X 54,77%) e para as hospitalizações mais prolongadas, a proporção do grupo PC é maior para duração de 1 mês (25,13% x 3,21%) e para a duração que ultrapassa 1 mês de hospitalização (19,60% X 1,38%). A proporção de convulsões no grupo PC maior (72,13% X 4,21%). No grupo PC a frequência de crianças com APGAR menor que 7, no 5º minuto é maior do que no grupo TEA (93,75% x 24,79%).

Destacamos, entre as variáveis gestacionais, o uso de ácido na gestação, como proporção bem maior no grupo PC (37,61% x 3,57%) em comparação com o grupo TEA. Com relação aos tipos de parto, encontramos maior proporção de parto cesáreo no grupo TEA em relação ao grupo PC (60,15 x 42,35); maior proporção de parto normal entre crianças com PC,

comparadas com as com TEA (55,10 X 38,70); maior frequência de parto com fórceps no grupo PC, que no grupo TEA (2,55 X 1,15).

As associações entre os riscos aumentados de uma ampla gama de TEA na população com PC revelam a existência de causas compartilhadas não medidas que podem ser de natureza genética ou ambiental, ou uma combinação dos dois fatores. No entanto, os fatores de risco genéticos para PC e outras condições de neurodesenvolvimento apresentam grande heterogeneidade e complexidade. Esses achados corroboram a hipótese de um distúrbio subjacente comum para PC, TEA comórbidos. Mais pesquisas são necessárias para determinar a extensão da sobreposição genética ou de neuroimagem entre indivíduos com PC e TEA.

Dentre os fatores ambientais, TEA e PC compartilham alguns fatores de risco pré, peri e neonatizem comum. Logo, seria razoável que diante da presença desses fatores de risco, tanto a PC, quanto o TEA fossem rastreados, porém estudos psicométricos futuros são necessários para promover o desenvolvimento de medidas adequadas para indivíduos com TEA e PC. As medidas que captam os sintomas de TEA precisam ser sensíveis e apropriadas para uso na PC.

As pessoas com TEA e/ou PC estão sob risco aumentado de outros transtornos do neurodesenvolvimento. Para evitar o risco de não diagnosticar TEA em pessoas com PC, os profissionais de saúde precisam estar bem informados sobre fatores etiológicos em comum. Avaliar a presença dessas condições melhoraria o custo significativo de cuidados de saúde, terapias e vida diária geral para famílias com crianças afetadas pelo TEA e pela PC. Além de destacar a necessidade de melhoria na assistência pré, peri e neonatal.

REFERÊNCIAS

1. Associação Americana De Psiquiatria. Transtornos do neurodesenvolvimento. In: Associação Americana de Psiquiatria. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (DSM-5). Porto Alegre: Artmed; 2014. p. 50-9.
2. Bölte S, Girdles S, Marschik PB. The contribution of enviromental exposure to the etiology of autismo spectrumdisorder. Cellular and molecular life sciences: CMLS, 2019;76(7): 1275-1297. doi: 10.1007\s00018-018-2988-4.
3. Fombonne E. Past and future perspectives on autism epidemiology. In: Moldin SO, Rubenstein JLR, editors. Understanding autism: from basic to treatment. Florida: RCR Press; 2006. p.25-45.
4. Teixeira MCTV, et al. Literatura científica brasileira sobre transtornos do espectro autista. Rev. Assoc. Med. Bras. [online]. 2010;56(5):607-614. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302010000500026>.
5. 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, 2014. MMWR Surveill Summ. 2016;65(3):1-23. Erratum in: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(15):404.
6. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res* 2009; 65:591-8.
7. Lyall K, Croen L, Dniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, et al. The changing epidemiology of autismo spectrum disorders.*Annu Ver Public Helalth*. 2017; 38:81-102.
8. Center for Disease Control. Identified prevalence of autismo spectrum disorder ADDM network 2000-2014 combinning data from all sites. 2018. Disponível em: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>. Accessed 17 Set 2019.
9. Bölte S. Is autism curable? *Dev Med Child Neurol*. 2014;56:927-931.
10. Ronald A, Hoekstra RA. Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011; 156B:255-274.
11. Tickb BP, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autismo spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016; 57:585-596.
12. Sven Sandin et al. The Familial Risk of Autism.Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, PO Box 281, SE-171 77, Stockholm, Sweden. *JAMA*. 2014;311(17):1770-1777. doi:10.1001/jama.2014.4144. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1866100>. Acesso em: 14 de Julho de 2018.

13. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillipis J, Cohen B, Torigoe T. Genetic heritability and shared enviromental factors among twin pairs with autismo. *Arch Gen Psychiatry*; 2011; 68(11): 1095-102.
14. Froehlich-Santino W, Londono Tobon A, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Hallmayer J. Fatores de risco pré-natal e perinatal em um estudo duplo de distúrbios do espectro do autismo. *Journal of psychiatric research*. 2014;54:100-108. doi: 10.1016 / j.jpsychires.2014.03.019
15. Maia F, Almeida MTC, Alves MR, Bandeira LVS, Silva, VB, Nunes, NF, CardosoLCG, Silveira MF. Transtorno do espectro do autismo e idade dos genitores: estudo de caso-controle no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2018; 34(8):e00109917.
16. Klin A. Autismo e síndrome de Asperger: uma visão geral. *Rev. Bras. Psiquiatr*. [Internet]. 2006 May [cited 2020 Feb 13]; 28(Suppl 1): s3-s11. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462006000500002&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S151644462006000500002>.
17. Lederman VRG. 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. 112 f. Tese (Distúrbios do Desenvolvimento) - Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo.
18. Fezer GF, Matos MB, Nau AL, Zeigelboim BS, Marques JM, Liberalesso PBN. Características perinatais de crianças com transtorno do espectro autista. *Rev. paul. pediatri*. 2017;35(2).
19. Christensen D, Van Naarden Braun K, Doernberg NS, et al. Prevalence of cerebral palsy, co-occurring autism spectrum disorders, and motor functioning - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, USA, 2008. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(1):59–65. doi:10.1111/dmcn.12268.
20. Gadia CA, Tuchman R, Rotta NT. Autism and pervasive developmental disorders. *Jornal de Pediatria*. 2004;80(2). Doi: 0021-7557/04/80-02-Supl/S83.
21. Asperger H. Os psicopatas autista na infância. *Archives of Psychiatry and Nervous Diseases*. 1944; 117: 76-136.
22. Farias, Norma e Buchalla, Cassia Maria A classificação internacional de funcionalidade, incapacidade e saúde da organização mundial da saúde: conceitos, usos e perspectivas. *Revista Brasileira de Epidemiologia* [online]. 2005, v. 8, n. 2 [Acessado 30 Outubro 2021], pp. 187-193. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2005000200011> >. Epub 12 Jun 2007. ISSN 1980-5497. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2005000200011>.
23. Delobel-Ayoub M, Klapouszczak D, van Bakel MME, Horridge K, Sigurdardottir S, Himmelmann K, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorders in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2017; 59 (7): 738-742. doi:

10.1111 / dmcn.13436.

24. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943;2:217-50.
25. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: texto revisado (DSM-IV-TR). Porto Alegre: Artmed; 2002.
26. van Heijst BF, Geurts HM. Quality of life in autism across the lifespan: a meta-analysis. *Autism*. 2015;19(2):158–167. doi:10.1177/1362361313517053.
27. Rapin I, Tuchman RF. Where We Are: Overview and Definitions. *Autism: a Neurological Disorder: 1-18*. Disponível em: http://www.newbooks-services.de/MediaFiles/Texts/0/9781898683490_Excerpt_004.pdf.
28. Rutter M, Schopler E. Classification of pervasive developmental disorders: some concepts and practical considerations. *J Autism Dev Disord*. 1992;22:459-82.
29. Volkmar FR. DSM-III-R. In: Volkmar F.R. (eds) *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*. Springer, New York, NY. 2013.
30. Ozonoff S. Editorial perspective: autismo spectrum disorders in DSM- 5-anhistorical perspective andtheneed for change. *J ChildPsycholPsychiatry*. 2012;53:1092-4.
31. Brentani H, de Paula CS, Bordini D, Rolim D, Sato F, Portolese J, et al . Autism spectrum disorders: an overview on diagnosis and treatment. *Rev. Bras. Psiquiatr*. [Internet]. 2013; 35(Suppl 1): S62. Doi: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-S104>.
32. Christensen DL, Maenner MJ, Bilder D, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 4 Years - Early Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, Seven Sites, United States, 2010, 2012, and 2014. *MMWR Surveill Summ*. 2019;68(2):1–19. doi:10.15585/mmwr.ss6802a1.
33. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcin C, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res*. 2012;5:160-79.
34. Fombonne E. A wrinkle in time: from early signs to a diagnosis of autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48:463-4.
35. Volkmar F, Paul R, Klin A, Cohen D, editores. Manual de autismo e transtornos invasivos do desenvolvimento, avaliação, intervenções e políticas. 3rd ed. Nova Jersey: John Wiley & Sons; 2005. p. 335-64.
36. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Edition (DSM-III)*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1980.
37. Paula CS, Ribeiro SH, Fombonne E, Mercadante MT. Brief report: prevalence of

- pervasive developmental disorder in Brazil: a pilot study. *J Autism Dev Disord*. 2011;41:1738-42.
38. Muratori F, Maestro S. Autism as a downstream effect of primary difficulties in intersubjectivity interacting with abnormal development of brain connectivity. *International Journal for Dialogical Science*. 2007; 2(1):93-118.
 39. Minshew NJ, Payton JB. New perspectives in autism, Part I: the clinical spectrum of autism. *Curr Probl Pediatr*. 1988;18:561-610.
 40. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *The Lancet*. 2014;383:896-910.
 41. Sousa AMA, et al. Rev. A influência dos fatores ambientais na incidência do autismo . *Interd. Ciên. Saúde*. 2017;4(2): 81-88.
 42. Olliac B, Crespín G, Laznik M-C, Cherif Idrissi El Ganouni O, Sarradet J-L, Bauby C, et al. Infant and dyadic assessment in early community-based screening for autism spectrum disorder with the PREAUT grid. *Plos One*. 2017;12(12): e0188831. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188831>
 43. Mandy W, Lai MC. Annual Research Review: The role of the environment in the developmental psychopathology of autism spectrum condition. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(3):271–292. doi:10.1111/jcpp.12501.
 44. Moss J, Howlin P, Magiati I, Oliver C. Characteristics of autism spectrum disorder in Cornelia de Lange syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012;53(8):883–891. doi:10.1111/j.1469-7610.2012.02540.x.
 45. Bolton PF, Carcani-Rathwell I, Hutton J, Goode S, Howlin P, Rutter M. Epilepsy in autism: features and correlates. *Br J Psychiatry*. 2011;198:289-94.
 46. Gardia CA, Tuchman R, Rotta NT. O manejo de Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento. *Jornal de Pediatria*. 2004;80(2).
 47. Pickett E, Pullara O, O’Grady J, Gordon B. Speech acquisition in older nonverbal individuals with autism: a review of features, methods, and prognosis. *Neurologia Cognitiva e Comportamental*. 2009. 22(1): 1-21.
 48. Trevarthen C, Aitken K. Infant Intersubjectivity: Research, Theory, and Clinical Applications. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2001;42(1), 3-48. doi:10.1017/S0021963001006552.
 49. Chericoni N, de Brito Wanderley D, Costanzo V, Diniz-Gonçalves A, Leitgel Gille M, Parlato E, Cohen D, Apicella F, Calderoni S, Muratori F. Pre-linguistic Vocal Trajectories at 6-18 Months of Age As Early Markers of Autism. *Frontiers in psychology*. 2016; 7: 1595. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01595>
 50. García-Primo P, Hellendoorn A, Charman T, et al. Screening for autism spectrum disorders: state of the art in Europe. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23(11):1005–1021. doi:10.1007/s00787-014-0555-6.

51. Ecker C, Spooren W, Murphy D. Developing new pharmacotherapies for autism. *J Intern Med*. 2013;274(4):308–320. doi:10.1111/joim.12113.
52. Mandy W. Upcoming changes to autism spectrum disorder: Evaluating DSM-5. *Neuropsychiatry*, 2013;3: 127-130.
53. Happé F, Ronald A, Plomin R. Time to give up on a single explanation for autism. *Nat Neurosci*. 2006;9(10):1218–1220. doi:10.1038/nn1770.
54. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: A comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;128:344-55.
55. Sanches CP. Intercorrências Perinatais em Indivíduos com Transtornos Invasivos do Desenvolvimento. 2010. [Dissertação de Mestrado]. Universidade Presbiteriana Mackenzie. São Paulo. 2010.
56. Sucharewa GE, Wolff S. The first account of the syndrome Asperger described? Translation of a paper entitled “Die schizoiden Psychopathien im Kindesalter” by Dr. G.E. Ssucharewa; scientific assistant, which appeared in 1926 in the *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie* 60:235–261. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 1996;5:119–132.
57. Bettelheim B. *A fortaleza vazia: Autismo infantil e o nascimento do eu*. Nova Iorque: Imprensalive. 1967
58. McGuffin P, Riley B, Plomin R. Genomics and behavior. Toward behavioral genomics. *Science*. 2001;291: 1232– 1249.
59. Gaugler T, Klei L, Sanders SJ, Bodea CA, Goldberg AP, Lee AB, et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nature Genetics*. 2014;46: 881–885.
60. Rutter M, Silberg J. Gene–environment interplay in relation to emotional and behavioral disturbance. *Annual Review of Psychology*. 2002; 53:463–490.
61. Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, Kermarrec S, Cohen D, Bronsard G, et al. Gene x environment interactions in autism spectrum disorders: Role of epigenetic mechanisms. *Frontiers in Psychiatry*. 2014;5:53.
62. Chaste P, Leboyer M. Factores de risco do autismo: Genes, ambiente e interações gene-ambiente. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2012;14: 281-292.
63. Lundstrom S, Haworth CM, Carlstrom E, Gillberg C, Mill J, Rastam MA. Trajectories leading to autism spectrum disorders are affected by paternal age: Findings from two nationally representative twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2010;51: 850–856.
64. DiCicco-Bloom E, Lord C, Zwaigenbaum L, et al. A neurobiologia do desenvolvimento do transtorno do espectro autista . *J. Neurosci*. 2006; 26 (26): 6897–6906.

65. Gardener H, Spiegelman D, Buka S. Prenatal risk factors for autism: Comprehensive meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 2009;195(1), 7-14. doi:10.1192/bjp.bp.108.051672
66. Folstein S, Rutter M. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry. J Child Psychol Psychiatry*. Set 1977; 18 (4): 297-321. doi: 10.1111 /j.1469-7610.1977.tb00443.x.
67. Folstein S, Piven J. Etiology of autism: genetic influences. *Pediatrics*. 1991;87:767-73.
68. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, Miller J, Fedele A, Collins J, Smith K, Lotspeich L, Croen LA, Ozonoff S, Lajonchere C, Grether JK, Risch N. Herdabilidade genética e fatores ambientais compartilhados entre pares gêmeos com autismo. *Arquivos de Psiquiatria Geral*. 2011; 68 (11): 1095–1102.
69. Maia FA, Almeida MTC, Alves MR, Bandeira LVS, da Silva VB, Nunes NF. Transtorno do Espectro do Autismo e Idade dos Genitores. *Cad. Saúde Pública* 2018; 34(8):e00109917 .
70. Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, et al. Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(11):643–660. doi:10.1038/nrneurol.2014.187.
71. Sandin S, Hultman CM, Klevzon A, Gross R, Maccabe JH, Reichenberg A. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: A review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2012; 51:477–486e471.
72. Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: New evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Molecular Psychiatry*. 2011; 16: 1203–1212.
73. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, Hultman C, Suren P, Susser E, et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Molecular Psychiatry*. 2015. 21 (5): 693–700. doi: 10.1038/mp.2015.70.
74. Kong L, Norstedt G, Schalling M, Gissler M, Lavebratt C. The Risk of Offspring Psychiatric Disorders in the Setting of Maternal Obesity and Diabetes. *Pediatrics*. 2018;142(3):e20180776. doi:10.1542/peds.2018-0776.
75. Frans EM, Sandin S, Reichenberg A, Langstrom N, Lichtenstein P, McGrath JJ, Hultman CM. Autism risk across generations: A population-based study of advancing grandpaternal and paternal age. *JAMA Psychiatry*. 2013;70: 516–521.
76. Wu S, Ding Y, Wu F, Li R, Xie G, Hou J, Mao P. Family history of autoimmune diseases is associated with an increased risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2015;55: 322–332.

77. Idring S, Magnusson C, Lundberg M, et al. Parental age and the risk of autism spectrum disorders: findings from a Swedish population-based cohort. *Int J Epidemiol.* 2014;43(1):107–115. doi:10.1093/ije/dyt262.
78. Glasson EJ, Bower C, Petterson B, de Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(6):618–627. doi:10.1001/archpsyc.61.6.618.
79. Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Miyachi T, Tsujii M, Nakamura K, Takagai S. Paternal age at birth and high- functioning autistic-spectrum disorder in offspring. *British Journal of Psychiatry.* 2008;193:316–321.
80. Santos J. Envelhecimento e Fertilidade Masculina. 2015. 1-36. Disponível em: <https://pt.scribd.com/document/346097906/Envelhecimento-e-fertilidade-masculina-Joa-o-Santos>.
81. Michaelson JJ, Shi Y, Gujral M, et al. Whole-genome sequencing in autism identifies hot spots for de novo germline mutation. *Cell.* 2012;151(7):1431–1442. doi:10.1016/j.cell.2012.11.019.
82. Marshall CR, Noor A, Vincent JB, Lionel AC, Feuk L, Skaug J. Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *American Journal of Human Genetics.* 2008;82: 477–488.
83. Man KK, Tong HH, Wong LY, Chan EW, Simonoff E, Wong IC. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 2015;4:, 82–89.
84. Croen LA, Najjar DV, Fireman B, Grether JK. Maternal and paternal age and risk of utism spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(4):334–340. doi:10.1001/archpedi.161.4.334.
85. Croen LA, Grether JK, Selvin S. Descriptive epidemiology of autism in a California population: who is at risk? *J Autism Dev Disord.* 2002;32(3):217-224.
86. Burstyn I, Wang X, Yasui Y. et al. Autism spectrum disorders and fetal hypoxia in a population-based cohort: Accounting for missing exposures via Estimation-Maximization algorithm. *BMC Med Res Methodol* 2011;11(2). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-2> .
87. Guinchat V, ThorsenP, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-,peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91:287–300.
88. Mamidala MP, Polinedi A, Praveen PK, Rajesh N, Vallamkonda OR, Udani V, et al. Prenatal, perinatal and neonatal risk factors of Autism Spectrum Disorder: A comprehensive epidemiological assessment from India. *Res Dev Disabil.* 2013;34:3004-13.
89. Kulaga S, Sheehy O, Zargarzadeh AH, Moussally K, Berard, A. Antiepileptic drug

- use during pregnancy: Perinatal outcomes. *Seizure*. 2011;20: 667–672.
90. Williams G, King J, Cunningham M, Stephan M, Kerr B, Hersh JH. Fetal valproate syndrome and autism: Additional evidence of an association. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2001;43: 202–206.
 91. Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA. Epilepsy and Pregnancy Register. Child development following in utero exposure: Levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology*, 2011;76, 383–389.
 92. Sørensen MJ, Gronborg TK, Christensen J, Parner ET, Vestergaard M, Schendel D, Pedersen LH. Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clinical Epidemiology*. 2013; 5:449–459.
 93. Hadjikhani N. Serotonin, pregnancy and increased autism prevalence: Is there a link? *Medical Hypotheses*. 2010; 74(5):880-883
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.11.015>.
 94. Rai D, Lee BK, 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*. 2013;346, f2059.
 95. Chittaranjan A. Antidepressant Exposure During Pregnancy and Risk of Autism in the Offspring, 2: Do the New Studies Add Anything New? *J Clin Psychiatry*. 2017;78:8. Disponível em:
http://www.psychiatrist.com/JCP/article/_layouts/ppp.psych.controls/BinaryViewer.aspx?Article=/JCP/article/Pages/2017/v78n08/17f11916.aspx&Type=Article. Acesso em: 23 de Março de 2018.
 96. hrestein OSV, Ling C, Cockburn M, Park A, Yu F, Wu J, Ritz B. Exposição pré-natal e neonatal a agrotóxica e transtornos do espectro do autismo em crianças: estudo caso controle de base populacional. *BMJ*. 2019; 364:1962.
 97. Lee I, Eriksson P, Fredriksson A, Buratovic S, Viberg H. Developmental neurotoxic effects of two pesticides: Behavior and neuroprotein studies on endosulfan and cypermethrin. *Toxicology*. 2015;335:1–10. doi:10.1016/j.tox.2015.06.010
 98. Roberts EM, English PB. Bayesian modeling of time- dependent vulnerability to environmental hazards: An example using autism and pesticide data. *Statistics in Medicine*, 2013; 32, 2308–2319.
 99. Roberts EM, English PB, Grether JK, Windham GC, Somberg L, Wolff C. Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environmental Health Perspectives*, 2007; 115:1482–1489.
 100. Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: The Charge study. *Environmental Health Perspectives*. 2014; 122: 1103–1109.

101. Volk HE, Kerin T, Lurmann F, Hertz-Picciotto I, McConnell R, Campbell DB. Autism spectrum disorder: Interaction of air pollution with the MET receptor tyrosine kinase gene. *Epidemiology*, 2014;25: 44–47.
102. Autism Spectrum Disorder, ADHD, Epilepsy, and Cerebral Palsy in Norwegian Children | American Academy of Pediatrics.
103. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Jun;56(6):466-474. doi: 10.1016/j.jaac.2017.03.013.
104. Green RM, Travers AM, Howe Y, McDougale CJ. Women and Autism Spectrum Disorder: Diagnosis and Implications for Treatment of Adolescents and Adults. *Curr Psychiatry Rep*. 2019 Mar 9;21(4):22. doi: 10.1007/s11920-019-1006-3.
105. Schuck RK, Flores RE, Fung LK. Brief Report: Sex/Gender Differences in Symptomology and Camouflaging in Adults with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2019 Jun;49(6):2597-2604. doi: 10.1007/s10803-019-03998-y.
106. Tubío-Fungueiriño M, Cruz S, Sampaio A, Carracedo A, Fernández-Prieto M. Social Camouflaging in Females with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *J Autism Dev Disord*. 2021 Jul;51(7):2190-2199. doi: 10.1007/s10803-020-04695-x. PMID: 32926304.
107. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*. 2017 Mar 17;8:13. doi: 10.1186/s13229-017-0121-4. PMID: 28331572; PMCID: PMC5356236.
108. Li YM, Ou JJ, Liu L, Zhang D, Zhao JP, Tang SY. Association between maternal obesity and autism spectrum disorder in offspring: A meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2016;46: 95–102.
109. Baron-Cohen S, Lombardo MV, Auyeung B, Contu L, Hawkes CA. A review of the impact of maternal obesity on the cognitive function and mental health of the offspring. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):E1093.
110. Bilder DA, Bakian AV, Viskochil J, Clark EA, Botts EL, Smith KR, et al. Ganho de peso pré-natal materno e perturbações do espectro do autismo. *Pediatria*, 2013;132: e1276-e1283.
111. Miodovnik A, Diplas AI, Chen J, Zhu C, Engel SM, Wolff MS. Polymorphisms in the maternal sex steroid pathway are associated with behavior problems in male offspring. *Psychiatr Genet*. 2012; 22 (3): 115–122. . doi: 10.1097 / YPG.0b013e328351850b.
112. Chakrabarti B, Dudbridge F, Kent L, et al. Genes related to sex steroids, neural growth, and social-emotional behavior are associated with autistic traits, empathy, and Asperger syndrome. *Autism Res*. 2009;2(3):157–177. doi:10.1002/aur.80.

113. McDougle CJ, Landino SM, Vahabzadeh A, O'Rourke J, Zurcher NR, Finger BC, et al. Toward an immune-mediated subtype of autism spectrum disorder. *Brain Research*. 2015;1617: 72–92.
114. Delvin E, Souberbielle JC, Viard JP, Salle B. Role of vitamin D in acquired immune and autoimmune diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014 Aug;51(4):232-47 1.
115. Silva CM. Autismo e vitamina D: uma revisão de literatura. 2016. [TCC]. Universidade de Brasília. Faculdade de Ciências da Saúde. Brasília-DF. 2016.
116. Oliveira ALTD. Intervenção Nutricional no Autismo. [TCC]. 2012. Universidade do Porto. Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação. Portugal. 2012.
117. Fernell E, Bejerot S, Westerlund J, Miniscalco C, Simila H, Eyles D, Gillberg C, Humble MB. Autism spectrum disorder and low vitamin D at birth: a sibling control study. *Molecular autism*, 2015;6: 3. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-6-3>
118. Honda H, Shimizu Y, Rutter M. No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: A total population study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2005; 6:572– 579.
119. Cheslack-Postava K, Liu K, Bearman PS. Gestações com espaçamento estreito estão associadas ao aumento das chances de autismo em nascimentos de irmãos na Califórnia. *Pediatrics*. 2011;127: 246-253.
120. Curran EA, O'Keeffe GW, Looney AM. et al. Exposure to Hypertensive Disorders of Pregnancy Increases the Risk of Autism Spectrum Disorder in Affected Offspring. *Mol Neurobiol*. 2018;55:5557–5564. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0794-x>.
121. Schmidt RJ, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, Schmidt LC, Tancredi DJ, et al. Prenatal vitamins, one- carbon metabolism gene variants, and risk for autism. *Epidemiology*. 2011; 22: 476–485.
122. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2012; 96: 80–89.
123. Incerpi MH. Entrega operativa. Em DeCherney AH, Nathan L, editores. eds. *Diagnóstico Atual e Obstetrícia e Ginecologia*, 10ª Edição . Nova York, NY: McGraw-Hill; 2007, p. 445–476
124. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Menacker F, Park MM. Nascimentos: dados finais de 2000. *Relatórios Nacionais de Estatísticas Vitais*. 2002; 50 (5): 1–104.
125. Maimburg RD, Vaeth M. Fatores de risco perinatais e autismo infantil. *Acta Psychiatr Scand*. 2006; 114 (4): 257–264.

126. Bolton PF, Murphy M, Macdonald H, Whitlock B, Pickles A, Rutter M. Complicações obstétricas no autismo: consequências ou causas da condição? *J Am Acad Criança Adolescente Psiquiatria* . 1997; 36 (2): 272–281
127. Zwaigenbaum L, Szatmari P, Jones MB, Bryson SE, Maclean JE, Mahoney WJ, Bartoluci G, Tuff L. Pregnancy and birth complications in autism and liability to the broader autism phenotype. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2002;41(5): 572-579.
128. Zaninig G, Cemin NF, Peralles SN. Cerebral palsy: causes and prevalences. *Fisioterapia em movimento*. 2019.
129. Lauritsen M, Ewald H. The Genetics of Autism. *Acta Psychiatr Scand*. 2001; 103 (6): 411-27. doi: 10.1034 / j.1600-0447.2001.00086.x.
130. Van Naarden Braun K, Christensen D, Doernberg N, Schieve L, Rice C, Wiggins L, et al. (2015) Trends in the Prevalence of Autism Spectrum Disorder, Cerebral Palsy, Hearing Loss, Intellectual Disability, and Vision Impairment, Metropolitan Atlanta, 1991–2010. *PLoS ONE* 10(4): e0124120. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124120>.
131. Dias ACB, Freitas JC, Formiga CKMR, Viana FP. Desempenho funcional de crianças com paralisia cerebral participantes de tratamento multidisciplinar. *Fisioter. Pesqui.* [Internet]. 2010 Sep [cited 2020 Sep 25] ; 17(3): 225-229. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-29502010000300007&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S1809-29502010000300007>.
132. Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, Stinson DA, Scott H, Wood E. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study. *Pediatrics*. 2006;118(6):e1621-6.
133. Minear WL. A classification of cerebral palsy. *American Academy of Pediatrics*. 1956;18: 841-852.
134. HM Bjorgaas, M. Hysing, I. Elgen. Transtornos psiquiátricos em crianças com paralisia cerebral na idade escolar. *Research in Developmental Disabilities*. 2012;33(4):1287-1293. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.02.024>
135. Dos Santos AF. Paralisia Cerebra, uma revisão de literatura. *Revista Unimontes Científica*. 2014;16(2).
136. Andersen GL, Irgens LM, Haagaas I, Skranes JS, Meberg AE, Vik T. Cerebral palsy in Norway: prevalence, subtypes and severity. *Eur J Paediatr Neurol*. 2007;12(1):4-13.
137. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *N Engl J Med*. 2000;343(6):378-84.

138. Schiariti V, Mahdi S, Bolte. Developmental Medicine & Child Neurology Original Article International Classification of Functioning, Disability and Health Core Sets for cerebral palsy, autism spectrum disorder, and attention-deficit–hyperactivity disorder.
139. Pählman M, Gillberg C, Himmelmann K. Um terço das crianças em idade escolar com paralisia cerebral apresentam comprometimentos neuropsiquiátricos em um estudo de base populacional. 2019.
140. Smilea S, Dupuis A, MacArthur C, Roberts W, Fehlings D. Fenótipo do transtorno do espectro do autismo em crianças com paralisia cerebral ambulatorial: um estudo transversal descritivo. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2013; 7(2): 391-397. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2012.10.008>.
141. Christensen D, Van Naarden Braun K, Doernberg NS, Maenner MJ, Arneson CL, Durkin MS, Benedict RE, Kirby RS, Wingate MS, Fitzgerald R, Yeargin - Allsopp M. Prevalence of Brain Palsy, Co-Ocorrendo Do Espectro Do Autismo, E Funcionamento Motor - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, EUA, 2008. *Dev Med Child Neurol*, 56: 59-65. doi: 10.1111 / dmcn.12268.
142. Schieve LA, Tian LH, Rankin K, et al. Population impact of preterm birth and low birth weight on developmental disabilities in US children. *Ann Epidemiol* 2016; 26: 267–74.
143. Maia FA, Oliveira LMM, Almeida MTC, Alves MR, Saeger VSA, da Silva VB. Transtorno do espectro do autismo e fatores pós-natais: um estudo de caso controle no Brasil. *Rev. paul. pediatr.* 2019; 37 (4). Doi: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2019;37;4;00006>.
144. Hernandez-Fabian A, Canal-Bedia R, Magan-Maganto M, de la Fuente G, Ruiz-Ayucar de la Vega I, Bejarano-Martin A, Janicel-Fernandez C, Jenaro-Rio C. Trastorno del espectro autista y prematuridad: hacia un programa de cribado prospectivo [Autism spectrum disorder and prematurity: towards a prospective screening program]. *Rev Neurol*. 2018 Mar 1;66(S01):S25-S29.
145. Sajdel-Sulkowska EM, Makowska-Zubrycka M, Czarzasta K, Kasarello K, Aggarwal V, Bialy M, Szczepanska-Sadowska E, Cudnoch-Jedrzejewska A. Common Genetic Variants Link the Abnormalities in the Gut-Brain Axis in Prematurity and Autism. *Cerebellum*. 2019 Apr;18(2):255-265. doi: 10.1007/s12311-018-0970-1. PMID: 30109601; PMCID: PMC6443615.
146. Goodman R, Graham P. Psychiatric problems in children with hemiplegia: cross sectional epidemiological survey. *BMJ* 1996; 312: 1065–9.
147. Zwaigenbaum L. The intriguing relationship between cerebral palsy and autism. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56: 7–8.
148. Downs J, Blackmore AM, Epstein A, Skoss R, Langdon K, Jacoby P, et al. The

prevalence of mental health disorders and symptoms in children and adolescents with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*.2018; 60 (1): 30-38. doi: 10.1111 / dmcn.13555.

149. Goodman R, Graham P. Psychiatric problems in children with hemiplegia: cross sectional epidemiological survey. *BMJ* 1996; 312: 1065–9.
150. Fezer, G. F., Matos, M. B. D., Nau, A. L., Zeigelboim, B. S., Marques, J. M., & Liberalesso, P. B. N. (2017). Características perinatais de crianças com transtorno do espectro autista. *Revista Paulista de Pediatria*, 35, 130-135.
151. Bjorgaas HM, Hysing M, Elgen I. Psychiatric disorders among children with cerebral palsy at school starting age. *Res Dev Disabil* 2012; 33: 1287–93.
152. Autism Spectrum Disorders In Children With Physical or Mental Disability or Both. I: Clinical and Epidemiological Aspects - Nordin - 1996 - *Developmental Medicine & Child Neurology* - Wiley Online Library.
153. Ournier KA, Hass CJ, Naik SK, Lodha N, Cauraugh JH. Motor Coordination in autism spectrum disorders: a synthesis and meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2010; 40: 1227– 40.
154. Craig F, Savino R, Trabacca A. Uma revisão sistemática da comorbidade entre paralisia cerebral, distúrbios do espectro do autismo e Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2019;23(1): 31-42. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.10.005>.
155. Strickland AD. Prevenção de paralisia cerebral, distúrbio do espectro autista e déficit de atenção - Transtorno de hiperatividade. *Medical Hypotheses*. 2014; 82(5):522-528. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.02.003>.
156. Kirby RS, Wingate MS, Van Naarden Braun K, et al. Prevalence and functioning of children with cerebral palsy in four areas of the United States in 2006: a report from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *Res Dev Disabil* 2011; 32: 462–9.
157. Zonta MBZ, et al. Crescimento e antropometria em pacientes com paralisia cerebral hemiplégica. *Revista Paulista de Pediatria*. 2009; 27(4): 416-423. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rpp/v27n4/v27n4a11>.
158. Hvidtjørn D, Schieve L, Schendel D, Jacobsson B, Sværke C, Thorsen P. Cerebral Palsy, Autism Spectrum Disorders, and Developmental Delay in Children Born After Assisted Conception A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009; 163 (1): 72-83.
159. Keogh JM, Badawi N. The origins of cerebral palsy. *Curr Opin Neurol*. 2006;19(2): 129-134.
160. Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB. Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study. *J Child Psychol*

Psychiatry. 2005;46(9):963-971

161. Knickmeyer RC, Baron-Cohen S. Fetal testosterone and sex differences in typical social development and in autism. *J Child Neurol.* 2006;21(10):825-845.
162. Jacob S, Brune CW, Carter CS, Leventhal BL, Lord C, Cook EH Jr. Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism. *Neurosci Lett.* 2007;417(1):6-9.
163. Klemetti R, Sevon T, Gissler M, Hemminki E. Health of children born as a result of in vitro fertilization. *Pediatrics.* 2006;118(5):1819-1827.
164. Pharoah PO, Cooke T. Paralisia cerebral e nascimentos múltiplos. Registros de doença na infância. Edição fetal e neonatal. 1996;75 (3), F174 – F177. <https://doi.org/10.1136/fn.75.3.f174>.
165. Nelson KB, Chang T. Is cerebral palsy preventable? *Curr Opin Neurol.* 2008;21(2):129-35.
166. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrandt P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden, VIII: prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta Paediatr.* 2001;90(3):271-7. 2
167. Mutch L, Alberman E, Hagberg B, Kodama K, Perat MV. Cerebral Palsy Epidemiology: Where are We Now and Where are We Going?. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 1992;34:547-551. doi: 10.1111 / j.1469-8749.1992.tb11479.x.
168. Derrick M, Luo NL, Bregman JC, Jilling T, Ji X, Fisher K, et al. Preterm fetal hypoxia-ischemia causes hypertonia and motor deficits in the neonatal rabbit: a model for human cerebral palsy? *J Neurosci.* 2004;24(1):24-34.
169. Himmelmann K, Beckung E, Hagberg G, Uvebrandt P. Gross and fine motor function and accompanying impairments in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(6):417-23.
170. Pschirrer ER, Yeomans ER. Does asphyxia cause cerebral palsy? *Semin Perinatol.* 2000 Jun;24(3):215-20. doi: 10.1053/sper.2000.7080. PMID: 10907663.
171. Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedentes da Paralisia Cerebral. *N Engl J Med* 1986; 315: 81-86. doi: 10.1056 / NEJM198607103150202
172. Nelson KB, Ellenberg JH. Obstetric Complications as Risk Factors for Cerebral Palsy or Seizure Disorders. *JAMA.* 1984;251(14):1843–1848. doi:10.1001/jama.1984.03340380025017
173. Craig F, Savino R, Trabacca A. Uma revisão sistemática da comorbidade entre paralisia cerebral, distúrbios do espectro do autismo e Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade. *Jornal Europeu de Neurologia Pediátrica.* 23(1): 31-42. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.10.005>

174. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(18):e6696. doi: 10.1097/MD.0000000000006696.
175. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Idade parental avançada e risco de autismo em crianças: uma revisão sistemática e meta-análise. *Acta Psychiatr Scand*. Janeiro de 2017; 135 (1): 29-41. doi: 10.1111 / acps.12666.
176. Buriol VCS. Evolução temporal de fatores determinantes de saúde materno – infantil relacionados ao baixo peso ao nascer no Brasil. Dissertação do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Brasil. 2014.
177. Allen L, Leon-Attia O, Shaham M, Shefer S, Gabis LV. Autism risk linked to prematurity is more accentuated in girls. *PLoS One*. 2020 Aug 27;15(8):e0236994. doi: 10.1371/journal.pone.0236994.
178. Peralta-Carcelen M, Schwartz J, Carcelen AC. Behavioral and Socioemotional Development in Preterm Children. *Clin Perinatol*. 2018 Sep;45(3):529-546. doi: 10.1016/j.clp.2018.05.003.
179. Brumbaugh JE, Weaver AL, Myers SM, Voigt RG, Katusic SK. Gestational Age, Perinatal Characteristics, and Autism Spectrum Disorder: A Birth Cohort Study. *J Pediatr*. 2020 May;220:175-183.e8. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.01.022.
180. McDonald NM, Jeste SS. Beyond Baby Siblings-Expanding the Definition of “High-Risk Infants” in Autism Research. *Curr Psychiatry Rep*. 2021 Apr 16;23(6):34. doi: 10.1007/s11920-021-01243-x. PMID: 33860866.
181. Traver S, Geoffray MM, Mazières L, Geneviève D, Michelon C, Picot MC, Baghdadli Association between prenatal and perinatal factors and the severity of clinical presentation of children with ASD: Report from the ELENA COHORT. *J Psychiatr Res*. 2021 May;137:634-642. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.11.005.
182. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2013 Jun;55(6):509-19. doi: 10.1111/dmcn.12080.
183. Clark SM, Ghulmiyyah LM, Hankins GD. Antenatal antecedents and the impact of obstetric care in the etiology of cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol*. 2008 Dec;51(4):775-86. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181870994.
184. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2013 Jun;55(6):509-19. doi: 10.1111/dmcn.12080. Epub 2013 Jan 24. Erratum in: *Dev Med Child Neurol*. 2016 Mar;58(3):316. PMID: 23346889.
185. Arnaud C, Ehlinger V, Delobel-Ayoub M, Klapouszczak D, Perra O, Hensey O, et al. Trends in Prevalence and Severity of Pre/Perinatal Cerebral Palsy Among Children

- Born Preterm From 2004 to 2010: A SCPE Collaboration Study. *Front Neurol.* 2021. May 20;12:624884. doi: 10.3389/fneur.2021.624884.
186. Strickland AD. Prevention of cerebral palsy, autism spectrum disorder, and attention deficit-hyperactivity disorder. *Med Hypotheses.* 2014 May;82(5):522-8. doi: 10.1016/j.mehy.2014.02.003.
 187. Pascal A, Govaert P, Oostra A, Naulaers G, Ortibus E, Van den Broeck C. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol.* 2018 Apr;60(4):342-355. doi: 10.1111/dmcn.13675.
 188. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol.* 2002 Sep;44(9):633-40.
 189. Nelson KB, Ellenberg JH. Factors for Cerebral Palsy or Seizure Disorders *JAMA.* 1984;251(14):1843-1848. doi:10.1001/jama.1984.03340380025017.
 190. Hospital Santo Amaro, UTI Neonatal – Fundação José Silveira.
 191. Ballot DE, Potterton J, Chirwa T, Hilburn N, Cooper PA. Developmental outcome of very low birth weight infants in a developing country. *BMC Pediatr.* 2012 Feb 1;12:11. doi: 10.1186/1471-2431-12-11.
 192. Vitrikas K, Dalton H, Breish D. Cerebral Palsy: An Overview. *Am Fam Physician.* 2020 Feb 15;101(4):213-220.
 193. Reddihough DS, Collins KJ. The epidemiology and causes of cerebral palsy. *Aust J Physiother.* 2003;49(1):7-12. doi: 10.1016/s0004-9514(14)60183-5.
 194. El Tantawi NT, Abd Elmegid DS, Atef E. Seizure outcome and epilepsy patterns in patients with cerebral palsy. *Seizure.* 2019 Feb;65:166-171. doi: 10.1016/j.seizure.2019.01.003.
 195. Knezević-Pogancev M. Cerebral palsy and epilepsy. *Med Pregl.* 2010 Jul-Aug;63(7-8):527-30. Serbian. doi: 10.2298/mpns1008527k.
 196. Hanci F, Türay S, Dilek M, Kabakuş N. Epilepsy and drug-resistant epilepsy in children with cerebral palsy: A retrospective observational study. *Epilepsy Behav.* 2020 Nov;112:107357. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107357.
 197. Posar A, Visconti P. Some considerations about the association between autism spectrum disorder and epilepsy. *Turk Pediatri Ars.* 2020 Sep 23;55(3):331-332. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.99266.
 198. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci.* 2008 Mar;31(3):137-45. doi: 10.1016/j.tins.2007.12.005.
 199. Besag FMC, Vasey MJ. Seizures and Epilepsy in Autism Spectrum Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2020 Jul;29(3):483-500. doi: 10.1016/j.chc.2020.02.002.

200. Ewen JB, Marvin AR, Law K, Lipkin PH. Epilepsy and Autism Severity: A Study of 6,975 Children. *Autism Res.* 2019 Aug;12(8):1251-1259. doi: 10.1002/aur.2132.
201. Strasser L, Downes M, Kung J, Cross JH, De Haan M. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2018 Jan;60(1):19-29. doi: 10.1111/dmcn.13598.
202. Mpaka DM, Okitundu DL, Ndjukendi AO, N'situ AM, Kinsala SY, Mukau JE, Ngoma VM, Kashala-Abotnes E, Ma-Miezi-Mampunza S, Vogels A, Steyaert J. Prevalence and comorbidities of autism among children referred to the outpatient clinics for neurodevelopmental disorders. *Pan Afr Med J.* 2016 Oct 17;25:82. doi: 10.11604/pamj.2016.25.82.4151.
203. El Achkar CM, Spence SJ. Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015 Jun;47:183-90. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.12.022.
204. A, Sehlstedt A, Källén K, Westbom L, Rylander L. Associations between antenatal and perinatal risk factors and cerebral palsy: a Swedish cohort study. *BMJ Open.* 2020 Aug 7;10(8):e038453. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038453.
205. Persson M, Razaz N, Tedroff K, Joseph KS, Cnattingius S. Five and 10 minute Apgar scores and risks of cerebral palsy and epilepsy: population based cohort study in Sweden. *BMJ.* 2018 Feb 7;360:k207. doi: 10.1136/bmj.k207.
206. Moster D, Lie RT, Irgens LM, Bjerkedal T, Markestad T. The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: A population-based study in term infants. *J Pediatr.* 2001 Jun;138(6):798-803. doi: 10.1067/mpd.2001.114694.
207. Lie KK, Grøholt EK, Eskild A. Association of cerebral palsy with Apgar score in low and normal birthweight infants: population based cohort study. *BMJ.* 2010 Oct 6;341:c4990. doi: 10.1136/bmj.c4990. PMID: 20929920;
208. Modabbernia A, Sandin S, Gross R, Leonard H, Gissler M, Parner ET, Francis R, Carter K, Bresnahan M, Schendel D, Hornig M, Reichenberg A. Apgar score and risk of autism. *Eur J Epidemiol.* 2019 Feb;34(2):105-114. doi: 10.1007/s10654-018-0445-1.
209. Haglund NG, Källén KB. Risk factors for autism and Asperger syndrome. Perinatal factors and migration. *Autism.* 2011 Mar;15(2):163-83. doi: 10.1177/1362361309353614.
210. Hassen TA, Chojenta C, Egan N, Loxton D. The Association between the Five-Minute Apgar Score and Neurodevelopmental Outcomes among Children Aged 8-66 Months in Australia. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jun 15;18(12):6450. doi: 10.3390/ijerph18126450.
211. Crucitti J, Hyde C, Enticott PG, Stokes MA. Tendências do perímetro cefálico no autismo entre 0 e 100 meses. *Autismo.* Outubro de 2020; 24 (7): 1726-1739. doi: 10.1177 / 1362361320921037.

212. Wu H, Li H, Bai T, Han L, Ou J, Xun G, et al. Phenotype-to-genotype approach reveals head-circumference-associated genes in an autism spectrum disorder cohort. *Clin Genet*. 2020 Feb;97(2):338-346. doi: 10.1111/cge.13665.
213. Hazlett HC, Gu H, Munsell BC, Kim SH, Styner M, Wolff JJ, et al. Desenvolvimento inicial do cérebro em bebês com alto risco de transtorno do espectro do autismo. *Natureza*. 15 de fevereiro de 2017; 542 (7641): 348-351. doi: 10.1038 / nature21369.
214. Costa DO, Neto PDFV, Ferreira LN, da Silva Coqueiro R, Casotti CA. Consumo de álcool e tabaco por gestantes assistidas na estratégia de saúde da família. *Revista Eletrônica Gestão e Saúde*. 2014; 3:934-948.
215. Sowell KD, Uriu-Adams JY, Van de Water J, Chambers CD, Coles CD, Kable JA, et al. Collaborative Initiative on Fetal Alcohol Spectrum Disorders (CIFASD). Implications of altered maternal cytokine concentrations on infant outcomes in children with prenatal alcohol exposure. *Alcohol*. 2018 May;68:49-58. doi: 10.1016/j.alcohol.2017.08.006.
216. Bodnar TS, Rainecki C, Wertelecki W, Yevtushok L, Plotka L, Zymak-Zakutnya N, et al. Altered maternal immune networks are associated with adverse child neurodevelopment: Impact of alcohol consumption during pregnancy. *Brain Behav Immun*. 2018 Oct;73:205-215. doi: 10.1016/j.bbi.2018.05.004.
217. Gallagher C, McCarthy FP, Ryan RM, Khashan AS. Maternal Alcohol Consumption During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorders in Offspring: A Retrospective Analysis of the Millennium Cohort Study. *J Autism Dev Disord*. 2018 Nov;48(11):3773-3782. doi: 10.1007/s10803-018-3626-6.
218. Singer AB, Aylsworth AS, Cordero C, Croen LA, DiGuseppi C, Fallin MD, Herring AH, Hooper SR, Pretzel RE, Schieve LA, Windham GC, Daniels JL. Prenatal Alcohol Exposure in Relation to Autism Spectrum Disorder: Findings from the Study to Explore Early Development (SEED). *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2017 Nov;31(6):573-582. doi: 10.1111/ppe.12404.
219. Kassada DS, Marcon SS, Pafliarini MA, Rossi RM. Prevalência do uso de drogas de abuso por gestantes. *Acta Paul Enferm*. 2013; 26(5):467-71.
220. Hadjkacem I, Ayadi H, Turki M, Yaich S, Khemekhem K, Walha A, et al. Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92:595-601.
221. Tchaconas A, Adesman A. Autism spectrum disorders: a pediatric overview and update. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:130-44.
222. Lee BK, Gardner RM, Dal H, Svensson A, Galanti MR, Rai D, et al. Brief report: maternal smoking during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2012;42:2000-5.

223. Hultman CM, Sparen P, Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology*. 2002;13:417-23.
224. Gutvirtz G, Wainstock T, Landau D, Sheiner E. Tabagismo materno durante a gravidez e morbidade neurológica de longo prazo da prole. *Addict Behav*. Janeiro 2019; 88: 86-91. doi: 10.1016 / j.addbeh.2018.08.013.
225. Walstab J, Bell R, Reddihough D, Brennecke S, Bessell C, Beischer N. Antenatal and intrapartum antecedents of cerebral palsy: a case-control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2002 May;42(2):138-46. doi: 10.1111/j.0004-8666.2002.00138.x.
226. Zhang T, Sidorchuk A, Sevilla-Cermeño L, Vilaplana-Pérez A, Chang Z, Larsson H, Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L. Association of Cesarean Delivery With Risk of Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders in the Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019 Aug 2;2(8):e1910236. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.10236.
227. Huberman Samuel M, Meiri G, Dinstein I, Flusser H, Michaelovski A, Bashiri A, Menashe I. Exposure to General Anesthesia May Contribute to the Association between Cesarean Delivery and Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2019 Aug;49(8):3127-3135. doi: 10.1007/s10803-019-04034-9.
228. Al-Zalabani AH, Al-Jabree AH, Zeidan ZA. Is cesarean section delivery associated with autism spectrum disorder? *Neurosciences (Riyadh)*. 2019 Jan;24(1):11-15. doi: 10.17712/nsj.2019.1.20180303.
229. Perales-Marín A, Peraita-Costa I, Cervera-Boada P, Tellez de Meneses M, Llopis-González A, Marí-Bauset S, Morales-Suárez-Varela M. Perinatal and Obstetric Predictors for Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2021 Jan 1. doi: 10.1007/s10803-020-04846-0.
230. Yang Y, Lin J, Lu X, Xun G, Wu R, Li Y, et al. Anesthesia, sex and miscarriage history may influence the association between cesarean delivery and autism spectrum disorder. *BMC Pediatr*. 2021 Feb 1;21(1):62. doi: 10.1186/s12887-021-02518-1.
231. Scheller JM, Nelson KB. Does cesarean delivery prevent cerebral palsy or other neurologic problems of childhood? *Obstet Gynecol*. 1994 Apr;83(4):624-30. doi: 10.1097/00006250-199404000-00025.
232. Callaghan M, MacLennan A. Cesarean delivery and cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013 Dec;122(6):1169-75. doi: 10.1097/AOG.0000000000000020.
233. Pinheiro, C. E. (2003). Utilização do fórceps obstétrico no Brasil e na Região Sul Use of the obstetric forceps in Brazil and in its South Region. *Revista AMRIGS*, 47(2), 96-100.
234. Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS, McMichael GL, Haan EA, Broadbent JL, Goldwater PN, Dekker GA; Australian Collaborative Cerebral Palsy Research Group.

Epidemiologic associations with cerebral palsy. *Obstet Gynecol.* 2011 Sep;118(3):576-582. doi: 10.1097/AOG.0b013e31822ad2dc.

235. Petridou E, Koussouri M, Toupadaki N, Papavassiliou A, Youroukos S, Katsarou E, Trichopoulos D. Risk factors for cerebral palsy: a case-control study in Greece. *Scand J Soc Med.* 1996 Mar;24(1):14-26. doi: 10.1177/140349489602400104.
236. Thorngren-Jerneck K, Herbst A. Perinatal factors associated with cerebral palsy in children born in Sweden. *Obstet Gynecol.* 2006 Dec;108(6):1499-505. doi: 10.1097/01.AOG.0000247174.27979.6b.
237. Thorngren-Jerneck K, Herbst A. Perinatal factors associated with cerebral palsy in children born in Sweden. *Obstet Gynecol.* 2006 Dec;108(6):1499-505. doi: 10.1097/01.AOG.0000247174.27979.6b.
238. Andersen GL, Irgens LM, Skranes J, Salvesen KA, Meberg A, Vik T. Is breech presentation a risk factor for cerebral palsy? A Norwegian birth cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2009 Nov;51(11):860-5. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03338.x.
239. Badawi N, Keogh JM. The vexed issue of cerebral palsy and breech presentation. *Dev Med Child Neurol.* 2009 Nov;51(11):846. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03373.x.

APÊNDICES

Apêndice A - Cronograma de Execução

Atividades	Ano 2020/2021																					
	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Ago	Set	Out	Nov	Jan 22
Levantamento Bibliográfico	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x									
Fichamento de artigos	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x									
Submissão do Projeto à Plataforma Brasil							x															
Coleta de Dados																						
Análise dos dados																						
Interpretação e elaboração dos resultados																						
Defesa da tese																						x

*** A coleta de dados só começará após aprovação do comitê de Ética em Pesquisa**

Apêndice B - Orçamento

Item	Quantidade	Valor único	Valor total
Material de escritório	1	R\$ 500,00	R\$ 500,00
Cartucho de tinta preto	4	R\$ 69,90	R\$ 279,60
Computador	1	R\$ 2500,00	R\$ 2500,00
Impressora	1	R\$ 500,00	R\$ 500,00
Bolsa para estagiário	3	R\$ 200,00	R\$ 600,00
Tradutor	1	R\$ 700,00	R\$ 700,00
Encadernação	10	R\$ 15,00	R\$ 150,00
Total			R\$ 4729,60

Apêndice C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

ESCLARECIMENTO AOS RESPONSÁVEIS DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

Nome da pesquisa: INTERCORRÊNCIAS PERINATAIS E FATORES SOCIODEMOGRÁFICOS EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Pesquisadora responsável: Evelyn de Andrade Santiago Ferrari (COREN-BA: 139209)

Telefone: (71) 981058608 E-mail: evelynsantiagoferrari@hotmail.com

Endereço: Rua Arlete Souza Costa, número 349, Condomínio Gileade, casa F23, Loteamento Miragem. Lauro de Freitas - Bahia.

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Salvador (BAHIANA)

Na pesquisa sobre os fatores de risco perinatais em crianças com transtorno do espectro autista, cujo objetivo primário é avaliar a associação do TEA com os fatores de risco perinatais. Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder cabendo-nos ressaltá-lo que:

- Sua participação é voluntária;
- O pesquisador estará disponível para esclarecer dúvidas de qualquer pergunta ou esclarecimentos acerca dos procedimentos, riscos e benefícios e outros assuntos relacionados com o estudo;
- O senhor (a) tem o direito de desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem nenhuma penalidade;
- A pesquisa trará conhecimento sobre o tema abordado, servindo de fonte de estudo para pesquisadores da área e elaboração de futuros estudos;
- Asseguramos que será garantido o anonimato do sujeito da pesquisa, deixando o entrevistado livre para consentir ou manifestar recusa no que diz respeito a sua participação nesta construção, atendendo, assim, a Resolução nº466/12 – que norteia as pesquisas envolvendo seres humanos.
- Sua autorização à consulta ao prontuário e a resposta ao questionário não representará qualquer risco de ordem moral, física ou psicológica para o paciente nem para o senhor (a);

- Será garantido também aos entrevistados que o instrumento de coleta de dados, bem como o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO será utilizado na pesquisa, com as condições já expostas anteriormente, e que serão arquivados por um período de 05 (cinco) anos e após esse tempo, serão destruídos.

Por fim, asseguramos que as informações fornecidas pelo prontuário serão confidenciais e de conhecimento apenas do pesquisador responsável. Os participantes da pesquisa não serão identificados em nenhum momento, mesmo quando os resultados desta pesquisa forem divulgados em qualquer forma.

Assim, este termo está de acordo com a Resolução nº 466, do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012, para proteger os direitos dos seres humanos em pesquisas. Qualquer dúvida quanto aos seus direitos como pessoa participante em pesquisas, ou se sentir em situação desagradável, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição para tirar as dúvidas.

Li as informações acima, recebi explicações sobre o conteúdo, prejuízos e benefícios do projeto.

_____, ____ de _____ de _____.

Assinatura do Responsável

Assinatura do(a) Pesquisador(a)

ANEXOS**Anexo A – Carta de Anuência – Hospital Santa Izabel**

Salvador-Ba, 10 de março de 2021

AO

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PROF. DR. CELSO FIGUEIRÔA

A/C – Prof. Dr. Jedson Nascimento – Vice Coordenador

Declaro para os devidos fins que concordo com a realização do estudo **PREVALÊNCIA DOS FATORES DE RISCO PERINATIAS ENTRE CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO E CRIANÇAS COM PARALISIA CEREBRAL** que deverá ocorrer no **SETOR DE ORTOPEDIA** deste hospital, setor pelo qual sou responsável. Tal projeto tem como pesquisador responsável **Marcos Antônio Almeida** e será iniciado a partir da aprovação do **CEP- Prof. Dr. Celso Figueirôa- Hospital Santa Izabel**.

Flávio Robert Sant'Ana

Anexo B – Carta de Anuência – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública



Salvador, 01 de Março de 202

CARTA DE ANUÊNCIA

Eu, Milena Pereira Pondé, Coordenadora do Labirinto, Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Autismo da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, estou ciente e autorizo o (a) pesquisador (a) principal Marcos Antônio Almeida Matos a desenvolver nesta instituição o projeto de pesquisa intitulado **“PREVALÊNCIA DOS FATORES DE RISCO PERINATIAS ENTRE CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO E CRIANÇAS COM PARALISIA CEREBRAL”** o qual será executado em consonância com a resolução 466/12. Declaro estar ciente de que a Instituição Proponente é co-responsável pela atividade de pesquisa proposta e dispõe da infraestrutura necessária para garantir o resguardo e bem estar dos participantes de pesquisa. Afirmo também que este projeto será realizado após aprovação do **COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA- PROF. DR. CELSO FIGUEIRÔA** definido pelo **MINISTÉRIO DA SAÚDE/CONEP/PLATAFORMA BRASIL**.

Pesquisador(a) do Hospital Santa Izabel participante do projeto: Marcos Antônio Almeida Matos


Atenciosamente,

Milena Pondé

COORDENADORA DO LABIRINTO

Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Autismo da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Anexo C – Parecer Consubstanciado do CEP

<p>HOSPITAL SANTA IZABEL - SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DA BAHIA / PROF DR CELSO FIGUEIRÔA</p>	
--	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALENCIA DOS FATORES DE RISCO PERINATIAS ENTRE CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO E CRIANÇAS COM PARALISIA CEREBRAL.

Pesquisador: Marcos Antônio Almeida Matos

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 50348721.2.0000.5520

Instituição Proponente: SANTA CASA DE MISERICORDIA DA BAHIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.941.532

Apresentação do Projeto:

PREVALENCIA DOS FATORES DE RISCO PERINATIAS ENTRE CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO E CRIANÇAS COM PARALISIA CEREBRAL.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Testar a hipótese que a prevalência dos fatores de risco perinatais em crianças com paralisia cerebral são diferentes em relação às crianças com TEA.

Objetivo Secundário:

Descrever a prevalência dos fatores de risco perinatais em crianças com TEA e em crianças com PC. Comparar a prevalência dos fatores de risco em pacientes com TEA e PC, estratificando em função das diferentes gravidades de ambos os transtornos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os principais riscos da pesquisa estão relacionados à estigmatização a partir do conteúdo revelado e uma possível mobilização pessoal no momento da aplicação do questionário, ao risco à

Endereço: Praça Conselheiro Almeida Couto, n° 500		CEP: 40.050-410
Bairro: Nazaré	Município: SALVADOR	
UF: BA		
Telefone: (71)2203-8362	E-mail: cephsi@santacasaba.org.br	

HOSPITAL SANTA IZABEL -
SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DA BAHIA /
PROF DR CELSO FIGUEIRÔA



Continuação do Parecer: 4.941.532

segurança dos prontuários, e a exposição do conteúdo coletado durante a pesquisa. Para minimizá-los, adotaremos algumas medidas: serão garantidos a não violação e a integridade dos documentos (danos físicos, cópias, rasuras); e asseguraremos a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico – financeiro; em caso de mobilização subjetiva, a pesquisadora poderá oferecer atendimento psicológico.

Benefícios:

Em função do aumento da prevalência do TEA, das comorbidades associadas e do seu impacto na qualidade de vida, torna-se fundamental explorar simultaneamente múltiplas exposições com possíveis associações com a doença em estudo, podendo contribuir para diagnóstico e intervenções precoces.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Uma pesquisa bastante interessante pela questão do aumento dos casos de autismo - o transtorno do espectro autista (TEA).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram devidamente apresentados:

Dispensa do TCLE

Termo de compromisso do pesquisador responsável

Carta de autorização do setor responsável

Carta de anuência da Escola Bahiana de Medicina.

Recomendações:

Manter este comitê informado sobre andamento do trabalho.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendência identificadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

A Plenária do Comitê de Ética em Pesquisa Prof. Dr. Celso Figueirôa-Hospital Santa Izabel, acatando o parecer do relator designado para o referido protocolo, em uso de suas atribuições, aprova o Projeto de Pesquisa supracitado, estando o mesmo de acordo com a Resolução 466/12.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS:

Endereço: Praça Conselheiro Almeida Couto, nº 500

Bairro: Nazaré

CEP: 40.050-410

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2203-8362

E-mail: cephsi@santacasaba.org.br

HOSPITAL SANTA IZABEL -
SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DA BAHIA /
PROF DR CELSO FIGUEIRÔA



Continuação do Parecer: 4.941.532

No período de vigência do protocolo de pesquisa aprovado deverá ser apresentado ao CEP Prof. Dr. Celso Figueiroa o envio do relatório semestral da pesquisa e o relatório final na conclusão do projeto.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1723337.pdf	30/07/2021 20:08:15		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	29/07/2021 23:22:05	ANDREA TENORIO DINIZ GONCALVES FERRERO	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento.pdf	01/05/2021 16:20:49	ANDREA TENORIO DINIZ GONCALVES FERRERO	Aceito
Outros	Anuencia_LABIRINTO.pdf	01/05/2021 16:19:55	ANDREA TENORIO DINIZ GONCALVES FERRERO	Aceito
Declaração de concordância	Carta_de_autorizacao_do_setor.pdf	01/05/2021 16:19:24	ANDREA TENORIO DINIZ GONCALVES FERRERO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso_do_pesquisador.pdf	01/05/2021 16:18:27	ANDREA TENORIO DINIZ GONCALVES FERRERO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	01/05/2021 16:18:05	ANDREA TENORIO DINIZ GONCALVES FERRERO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	01/05/2021 16:15:11	ANDREA TENORIO DINIZ GONCALVES FERRERO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Praça Conselheiro Almeida Couto, n° 500

Bairro: Nazaré

CEP: 40.050-410

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2203-8362

E-mail: cephsi@santacasaba.org.br

HOSPITAL SANTA IZABEL -
SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DA BAHIA /
PROF DR CELSO FIGUEIRÔA



Continuação do Parecer: 4.941.532

SALVADOR, 30 de Agosto de 2021

Assinado por:
Jedson dos Santos Nascimento
(Coordenador(a))

Endereço: Praça Conselheiro Almeida Couto, n° 500

Bairro: Nazaré

CEP: 40.050-410

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2203-8362

E-mail: cephsi@santacasaba.org.br

Anexo D – Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES DE RISCO PERINATAIS EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Pesquisador: Milena Pereira Pondé

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 99334818.7.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.155.172

Apresentação do Projeto:

O transtorno do espectro autista (TEA) é classificado como um transtorno do neurodesenvolvimento, caracterizado por prejuízo persistente na comunicação social recíproca e na interação social, padrões restritivos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. Quanto às causas do autismo, são múltiplas e não conclusivas. Assim como são diversos os autismos. As várias patologias associadas com os Transtornos do Espectro do Autismo (TEA) suportam a explicação de que as manifestações comportamentais que definem este complexo de sintomas devem ser secundárias a uma grande variedade de danos ao cérebro. A heterogeneidade desses distúrbios pode ser devida a etiologias distintas ou a uma combinação de fatores, tais como etiologia, predisposição genética e fatores ambientais

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Avaliar a associação do TEA com os fatores de risco perinatais.

Objetivo Secundário:

- Testar a hipótese de que os fatores de risco perinatais em crianças cursando com TEA são diferentes em relação aos seus parentes;

- Testar a hipótese de que os fatores de risco perinatais em crianças com paralisia cerebral

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.290-000

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 3.155.172

cursando com

TEA são diferentes em relação às crianças com paralisia cerebral cursando sem TEA;

- Descrever a prevalência dos fatores de risco perinatais em crianças com TEA;
- Descrever a prevalência dos fatores sociodemográficos em crianças com TEA;
- Testar a hipótese de que o indicador "Preaut" é preditivo de risco para TEA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo as pesquisadoras:

Riscos:

Os autores relatam os principais riscos da pesquisa e estão relacionados: a estigmatização a partir do conteúdo revelado e uma possível mobilização pessoal no momento da aplicação do questionário, ao risco à segurança dos prontuários, e a exposição do conteúdo coletado durante a pesquisa. Para minimizá-los, adotaremos algumas medidas: serão garantidos a não violação e a integridade dos documentos (danos físicos, cópias, rasuras); e asseguraremos a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico – financeiro; em caso de mobilização subjetiva, a pesquisadora irá fazer atendimento psicológico.

Benefícios:

Os Autores relatam que em função do aumento da prevalência do TEA, das comorbidades associadas e do seu impacto na qualidade de vida, torna-se fundamental explorar simultaneamente múltiplas exposições com possíveis associações com a doença em estudo, podendo contribuir para diagnóstico e intervenções precoces

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O delineamento do estudo a ser utilizado será de caso controle. Retrospectivamente, buscarão níveis de exposição aos fatores de risco perinatais e o teste de hipóteses consistirá em verificar se as associações fator de risco/doença, pressentidas com relação aos indivíduos afetados, serão confirmadas pela ausência ou menor ocorrência dos fatores entre os não afetados. Partirão de

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

CEP: 40.290-000

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 3.155.172

casos diagnosticados com o TEA, e de controles com desenvolvimento sem o TEA. A variável dependente será representada pela presença ou não do diagnóstico de TEA, conforme prontuário dos participantes na instituição e confirmado pela pesquisadora, seguindo os critérios do DSM-V contidos na Escala de Pontuação para Autismo Infantil -CARS.

São variáveis dependente deste estudo: cor de pele relatada, tipo de residência, classe econômica, idade dos pais ao nascimento da criança; consanguinidade; sangramento gestacional; diabetes gestacional; eclampsia ou pré-eclampsia; infecções materna; ameaça de aborto; uso de substâncias psicoativas na gestação; uso de etílicos na gestação; uso de cigarros na gestação; antecedentes familiares; apresentação anômala; prematuridade (idade gestacional inferior a 37 semanas ao nascer); baixo peso ao nascer (< 32 cm); asfixia perinatal, (escore de Apgar menor que 7 no quinto minuto após o nascimento); sexo; sangramento intracraniano; convulsões; icterícia e período de hospitalização em unidade de terapia intensiva neonatal.

Esses dados deverão estar registrados de modo preciso nos prontuários dos pacientes e em um questionário estruturado elaborado pela pesquisadora. Os estudos transcorrerão em três instituições diferentes a fim de atender aos objetivos secundários. O Instituto de Perinatologia da Bahia (IPERBA), Hospital de médio porte, referência em atendimento especializado à saúde da mulher e do recém-nascido, na Associação de Amigos do Autista da Bahia AMA/BA e na na Maternidade de Referência Professor José Maria de Magalhães Neto/BA - MJMMN. A população alvo serão crianças com diagnóstico de TEA e sem diagnóstico do TEA, para população acessível, para as crianças acompanhadas na AMA, serão escolhidos aqueles com diagnóstico do TEA preestabelecido em prontuário da instituição e confirmado pela pesquisadora, e irmãos completos, meio irmãos e primos próximos, cursando sem o TEA, confirmado pela pesquisadora. Para as crianças acompanhadas no IPERBA e na MJMMN serão escolhidos aqueles com diagnóstico de paralisia cerebral cursando com TEA, com diagnóstico preestabelecido em prontuário da instituição e confirmado pela pesquisadora, e crianças com diagnóstico de paralisia cerebral, cursando sem o diagnóstico do TEA, confirmado pela pesquisadora.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Folha de rosto devidamente preenchida;
- Cronograma compatível, os pesquisadores já informaram envio de relatório ao CEP;

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

CEP: 40.290-000

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 3.155.172

- Orçamento exequível;
- Carta de anuência apresentada pela Associação de Amigos do Autista da Bahia-AMA/BA;
- Cartas de anuência da Maternidade e do Iperba: justificada a ausência. Pesquisadora compromete-se a apresentá-las antes do início da coleta pois as duas instituições só liberarão tal documento com a devida aprovação do CEP.
- TCLE anexado com os ajustes solicitados.
- Termo de assentimento anexado com os ajustes solicitados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após reanálise bioética do projeto de pesquisa, e com base na Resolução 466/12 do CNS e documentações afins, o projeto foi reformulado baseado nas pendências emitidas por este CEP em Parecer Consubstanciado nº 3.066.022, considerando aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Atenção : o não cumprimento à Res. 466/12 do CNS abaixo transcrita implicará na impossibilidade de avaliação de novos projetos deste pesquisador.

XI DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) e b) (...)

- c) desenvolver o projeto conforme delineado;
- d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1218127.pdf	11/12/2018 22:32:49		Aceito

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.290-000

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 3.155.172

Recurso Anexado pelo Pesquisador	resposta.docx	11/12/2018 22:31:58	Milena Pereira Pondé	Aceito
Parecer Anterior	parecer.pdf	11/12/2018 22:31:35	Milena Pereira Pondé	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TA.docx	11/12/2018 22:10:28	EVELYN FERRARI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	11/12/2018 22:09:59	EVELYN FERRARI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	11/12/2018 22:09:32	EVELYN FERRARI	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	11/12/2018 22:08:56	EVELYN FERRARI	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	24/09/2018 23:04:49	Milena Pereira Pondé	Aceito
Declaração de Pesquisadores	compromisso.pdf	24/09/2018 22:58:07	Milena Pereira Pondé	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta.pdf	24/09/2018 22:48:04	Milena Pereira Pondé	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	24/09/2018 22:40:35	Milena Pereira Pondé	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 19 de Fevereiro de 2019

Assinado por:
Maria Thais de Andrade Calasans
(Coordenador(a))

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.290-000

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br