

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS

Ionara Aparecida Mendes Cezar

Transtorno do Espectro Autista e coocorrências em parentes: um estudo de caso-
controle no Brasil

Montes Claros

2020

Ionara Aparecida Mendes Cezar

Transtorno do Espectro Autista e coocorrências em parentes: um estudo de caso-controle no
Brasil

Dissertação apresentada como pré-requisito para obtenção do título de mestre oferecido pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde - PPGCS da Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes.

Área de Concentração: Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof(a). Dra. Marise Fagundes Silveira.
Coorientadora: Prof(a). Dra. Fernanda Alves Maia.

Montes Claros

2020

Cezar, Ionara Aparecida Mendes.

C425t Transtorno do espectro autista e coocorrências em parentes [manuscrito] : um estudo de caso-controle no Brasil / Ionara Aparecida Mendes Cezar. – Montes Claros, 2020.

83 f. : il.

Inclui Bibliografia.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/PPGCS, 2020.

Orientadora: Profa. Dra. Marise Fagundes Silveira.

Coorientadora: Profa. Dra. Fernanda Alves Maia.

1. Transtorno autístico. 2. Transtornos mentais. 3. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade. 4. Comorbidade. 5. Epilepsia. I. Silveira, Marise Fagundes. II. Maia, Fernanda Alves. III. Universidade Estadual de Montes Claros. IV. Título. V. Título: Um estudo de caso-controle no Brasil.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS - UNIMONTES

Reitor: Antônio Alvimar Souza

Vice-reitora: Ilva Ruas Abreu

Pró-reitora de Pesquisa: Clarice Diniz Alvarenga Corsato

Coordenadoria de Acompanhamento de Projetos: Virgílio Mesquita Gomes

Coordenadoria de Iniciação Científica: Sônia Ribeiro Arrudas

Coordenadoria de Inovação Tecnológica: Sara Gonçalves Antunes de Souza

Pró-reitor de Pós-graduação: André Luiz Sena Guimaraes

Coordenadoria de Pós-graduação Lato-sensu: Marcos Flávio Silveira Vasconcelos D'angelo

Coordenadoria de Pós-graduação Stricto-sensu: Marcelo Perim Baldo

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Coordenador: Alfredo Maurício Batista de Paula

Subcoordenador: Renato Sobral Monteiro Júnior



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



MESTRANDO(A): IONARA APARECIDA MENDES CEZAR.

TÍTULO DO TRABALHO: "Transtorno do Espectro Autista e coocorrências em parentes: um estudo de caso-controle no Brasil."

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Saúde Coletiva

LINHA DE PESQUISA: Epidemiologia populacional e Molecular

BANCA (TITULARES)

ASSINATURAS

PROF. DR. MARISE FAGUNDES SILVEIRA – ORIENTADORA

PROF. DR. FERNANDA ALVES MAIA – COORIENTADORA

PROF. DR. FRANCISCO BAPTISTA ASSUMPTÃO JUNIOR

PROF. DR. ANA PAULA VENUTO MOURA

BANCA (SUPLENTES)

ASSINATURAS

PROF. DR. TATIANA CARVALHO REIS

PROF. DR. JOÃO FELÍCIO RODRIGUES NETO

APROVADA

REPROVADA

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que me guiou por todo caminho, fazendo-me entender e acreditar na minha capacidade. Pelas bênçãos estendidas durante esse percurso, desde os estudos para a seleção do mestrado, a leitura dos artigos, os momentos que pensava em desistir, permitindo-me sabedoria para escrever a dissertação, até, agora, no momento da defesa.

Agradeço, também, à Virgem Maria, que sempre foi minha inspiração como mãe, me cobriu com seu manto sagrado, impulsionando a nunca desistir, mesmo em momentos de muitas dificuldades.

Agradeço aos meus pais pelo amor incondicional, pelas orações diárias, pelo incentivo a sempre buscar e alcançar meus objetivos, pelo exemplo de força e de persistência na vida.

Agradeço aos meus filhos, Ana Flávia e Enzo, os quais amo profundamente e que me incentivam a buscar e propagar, cada vez mais, o conhecimento por meio de estudos, capacitações e pesquisas, para tentar conscientizar as pessoas sobre o respeito às diferenças, que é necessário para que possamos viver em um mundo menos preconceituoso e mais empático.

Agradeço, também, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), da Universidade Estadual de Montes Claros, pela oportunidade de qualificação profissional.

Agradeço à Profa. Dra. Marise Fagundes Silveira, por ter acreditado em mim, pela confiança no meu trabalho, pelo acolhimento, pela paciência, pela orientação e por contribuições dadas na construção e na elaboração de todo trabalho de mestrado.

Agradeço, ainda, à Profa. Dra. Fernanda Alves Maia, por não ter desistido de mim e por não permitir que eu desistisse, por ver em mim características além do que eu poderia, pela paciência, pelas críticas, pelo companheirismo e solicitude dedicados aos meus problemas durante esse processo. Obrigada por me incentivar, pela presença em minha vida e em minha história.

Agradeço às minhas irmãs, amigas, sócias e colegas de trabalho, Laura Vicuña e Vanessa Saeger, que me acompanharam durante essa etapa, tornando-a mais fácil e prazerosa. O companheirismo que tínhamos nos auxiliou durante esse processo, cada uma com a sua especificidade e a sua forma de ajudar. Enfim, finalizamos o mestrado.

Agradeço à querida Nayra Suze Souza e Silva, que eu considero nossa professora de apoio, que nos ajudou, orientou e ministrou aulas particulares, com tanto carinho e atenção. Obrigada pela sua contribuição em todo esse processo.

Agradeço, também, aos meus familiares e amigos pela torcida, pelo apoio e pela compreensão nos meus momentos de ausência em diversos momentos; aos professores do PPGCS da Unimontes, pelo conhecimento compartilhado e às funcionárias Maria do Carmo e Tereza, pelas orientações e atenção.

Agradeço aos membros do grupo de pesquisa SAMTEA –Unimontes: Laura Vicuña Santos Bandeira, Maria Rachel Alves, Stéffany Lara Nunes Oliveira, Vanessa Souza de Araújo Saeger, Gabriel Mangabeira, Marise Fagundes Silveira, Paulo Nilton Silveira, Rennan Reis, Rosane Queiroz, Izabela Magalhães, Erasmo Daniel, Carolina de Melo, Ana Cecília Gomes Amaral, Carla Patricia Oliveira Parrela, Maria Andressa Neri, por acreditarem e contribuírem para a realização desse projeto.

Sou grata à Associação Norte-Mineira de Apoio ao Autista (ANDA), pelo acolhimento e pela colaboração para a realização deste projeto, e a todas as mães que participaram de forma generosa, mesmo com todas as dificuldades, contribuíram para a efetivação deste projeto. Agradeço, também, aos gestores das escolas, pelo acolhimento.

RESUMO

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) afeta o Sistema Nervoso Central, principalmente, no processamento da informação, induzindo a sintomas que abrangem prejuízos na comunicação e interação social, comportamento repetitivo e interesse restrito, tornando-se um problema de saúde pública, com impacto social, familiar e econômico. Este estudo teve como objetivo investigar a associação entre o TEA e as coocorrências de transtornos psiquiátricos entre familiares de crianças/adolescentes no norte de Minas Gerais - Brasil. Realizou-se um estudo de caso-controle constituído por 248 indivíduos com o TEA (casos) e 886 neurotípicos (controles). Foi aplicado um questionário semiestruturado e adotou-se o modelo de regressão logística múltipla na análise dos dados. Para estimar a magnitude das associações, utilizou-se a razão de chances (Odds Ratio – OR) bruta e ajustada. Observou-se associação positiva e significativa entre TEA e a presença de familiares com: qualquer transtorno psiquiátrico (OR 3,68; intervalo de confiança de 95% — IC95% 2,68-5,05), com TEA (OR 3,37; IC95% 2,09-5,43), com TDAH (OR 2,19; IC95% 1,41-3,39) e com epilepsia (OR 1,91; IC95% 1,20-2,98). Este estudo sugere que crianças/adolescentes com TEA tem uma maior chance de história familiar de desordens psiquiátricas, especialmente TEA, TDAH e epilepsia. Esses achados podem ter importantes implicações tanto para a Psiquiatria Clínica quanto para a Saúde Pública, uma vez que podem ser usados para formar um perfil clínico de pessoas com transtorno psiquiátrico que correm risco de ter familiar com TEA.

Palavras-chave: Transtorno Autístico; Transtornos Mentais; Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade; Comorbidade; Epilepsia.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) affects the brain mainly in information processing, inducing symptoms that include impairments in communication and social interaction, repetitive behavior and restricted interest, becoming a public health problem with a social, family impact. and economical. This thesis aimed to investigate the association between ASD and the co-occurrences of psychiatric disorders among family members of children / adolescents from the north of Minas Gerais - Brazil. Methods: a case-control study was performed, consisting of 243 individuals with ASD (cases) and 886 neurotypical controls. A semi-structured questionnaire and the multiple logistic regression model were adopted in the data analysis. To estimate the magnitude of associations, the crude and adjusted Odds Ratio (OR) was used. Results: there was a positive and significant association between ASD and the presence of relatives with: any psychiatric disorder (OR 3.68; 95% confidence interval - 95% CI 2.68-5.05), with ASD (OR 3 , 37; 95% CI 2.09-5.43), with ADHD (OR 2.19; 95% CI 1.41-3.39) and epilepsy (OR 1.91; 95% CI 1.20-2.98)). Conclusion: this study suggests that children / adolescents with ASD have a higher chance of family history of psychiatric disorders, especially ASD, ADHD and epilepsy. These findings may have important implications for both Clinical Psychiatry and Public Health, as they can be used to form a clinical profile of people with psychiatric disorders who are at risk of having a family member with ASD.

Keywords: Autistic Disorder; Mental Disorders; Attention Deficit Disorder with Hyperactivity; Comorbidity; Epilepsy

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANDA	Associação Norte-Mineira de Apoio ao Autista
DSM	<i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders</i>
M-CHAT	<i>Modified Checklist for Autism in Toddlers</i>
TEA	Transtorno do Espectro do Autismo
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
DI	Déficit Intelectual

APRESENTAÇÃO

O meu interesse pela inclusão de pessoas com deficiência surgiu com a experiência da maternidade, que, além de me trazer o amor totalitário, trouxe também a dor e a força para lutar em busca de uma sociedade inclusiva. Meus filhos, Ana Flávia, deficiente auditiva, e Enzo, surdo, com perda total da audição, mostraram, ao chegar a minha vida, qual seria a principal direção dela. Foram anos de luta, sozinha, enfrentando desafios de toda ordem para que meus filhos tivessem seus direitos respeitados e amparados, legalmente, na sociedade e vida escolar.

No período escolar, inicialmente, tentei sem sucesso a rede particular, lutei por aceitação, conhecimento, adaptações curriculares e de linguagem. Assim, já desgastada e descrente, me senti desafiada a apostar na rede estadual de ensino, com o meu filho, embora com muita relutância e medo. Porém, nessa instituição de ensino, o Enzo teve acesso aos intérpretes e, também, a uma sala de recurso equipada e com profissionais qualificados para atender as suas necessidades. Aos nove anos de idade, foi alfabetizado em sua primeira língua, Língua Brasileira de Sinais (LIBRAS).

Concomitante a esse processo, em 2004, ingressei na faculdade de Fonoaudiologia, com o propósito de adquirir conhecimento específico para atender às necessidades dos meus filhos. A vida escolar, familiar e social do Enzo e da Ana Flávia me incentivou a prosseguir, incessantemente, em busca da integração e da inclusão, até os dias de hoje, eles com 20 e 25 anos, ambos cursando faculdade.

A luta não para, mas hoje me conforta saber que, apesar de os desafios serem muitos, os dois foram preparados com a coragem e a força necessárias para seguirem com toda certeza de que nada poderá impedi-los de realizar qualquer desejo e sonho, pois, mesmo diferentes, eles podem muito!

Assim, a minha luta pela inclusão não poderia ficar somente em casa, precisava de alguma forma ajudar as outras pessoas, dizer a outras mães que não podemos desistir, mostrar para as crianças que, independente da sua dificuldade, tudo é possível. O meu trabalho sempre foi voltado para a inclusão. Conclui minha graduação em Fonoaudiologia em 2008, me

especializei em Neurociências e Psicopedagogia em 2011, LIBRAS em 2015 e, por último, em 2016, me especializei em Linguagem (Distúrbios de linguagem e na atuação em âmbito educacional). Hoje, sou Fonoaudióloga Clínica e Educacional, especialista em TDAH, Dislexia e outros transtornos de aprendizagem, trabalho diretamente com as escolas, na ânsia de poder fazer o diferencial na vida acadêmica dessas crianças.

Nessa caminhada, encontrei outras pessoas que acreditam numa sociedade possível e inclusiva, onde a deficiência não é um “inimigo”, mas uma condição existencial que pode ser vivenciada com dignidade e funcionalidade, e, então, criamos a Clínica Comviver – Núcleo de Desenvolvimento, Pesquisa e Inclusão, voltada para o desenvolvimento infantojuvenil, com atendimentos especializados em fonoaudiologia, psicopedagogia, psicomotricidade, integração sensorial, fisioterapia, assistência social e apoio à família e à inclusão, com atendimentos voltados para os transtornos diversos de desenvolvimento e de aprendizagem, atrasos neuropsicomotores, síndromes e TEA. Tornei-me, também, voluntária da Associação Norte Mineira de Autismo (ANDA) desde a sua fundação (2009), e foi assim que iniciou o meu interesse pelas pessoas com o Transtorno do Espectro do Autismo.

Em 2013 fui convidada a participar de uma pesquisa sobre o TEA. Um projeto amplo e audacioso, que abordava um estudo de prevalência, caso-controle e intervenção para gestores escolares, professores e pais, intitulado “Prevalência do Transtorno do Espectro do Autismo em Crianças Matriculadas na Educação Infantil em Escolas da Rede Pública e Privada da Cidade de Montes Claros-Minas Gerais”.

Nessa pesquisa, participei da elaboração e da execução da capacitação oferecida aos membros de uma equipe de acolhimento de pais cujo filho teve diagnóstico do TEA por meio da ANDA (2014) e da capacitação sobre o TEA oferecida aos profissionais da educação infantil da rede municipal de Montes Claros (2017). Além disso, participei da elaboração do instrumento de coleta de dados do estudo de caso-controle intitulado “Transtorno do Espectro do Autismo em crianças e adolescentes: um estudo de caso-controle na cidade de Montes Claros-MG” (2014). Também colaborei na sensibilização das mães para a participação nesta pesquisa (2014 e 2015) e faço parte da equipe de profissionais que estão avaliando as crianças que foram identificadas com sinais do TEA nos estudos de caso-controle e intervenção. Ademais, sou voluntária do Programa de Ensino, Extensão e Pesquisa sobre o Transtorno do Espectro do Autismo (SAMTEA), institucionalizado pela Unimontes, com 18 subprojetos, todos eles com

o objetivo de capacitar, acolher e atender as pessoas e familiares com o TEA. Quinzenalmente, participo de reuniões para avaliarmos as ações desenvolvidas e planejarmos novas ações.

Dentro desse contexto de estudos, de pesquisas e de atendimentos a crianças com autismo, tive a agradável oportunidade de ingressar no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), sendo orientada pela professora doutora Marise Fagundes Silveira e pela coorientadora professora doutora Fernanda Alves Maia, por quem tenho muito carinho e respeito, pois fazem parte desse processo para realização científica dos estudos do grupo SAMTEA, incluindo esse aqui descrito.

Cada encontro com esse grupo de profissionais e pesquisadores me engrandece, pois, além de me capacitar para contribuir com as dificuldades enfrentadas pelos surdos, tenho a oportunidade de ajudar muitas crianças com TEA e seus familiares e, de forma mais efetiva, minimizar as dores que senti. Além dessa satisfação pessoal, me senti motivada a fazer mestrado e continuar minha qualificação acadêmica e profissional, assim, contribuir ainda mais com essa população.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Transtorno do Espectro do Autismo.....	14
1.2 Transtorno do Espectro do Autismo e suas coocorrências em familiares.....	16
2 OBJETIVOS.....	22
2.1 Objetivo Geral.....	22
2.2 Objetivos Específicos.....	22
3 METODOLOGIA.....	23
3.1 Tipo de estudo e tamanho amostral.....	23
3.2. Seleção dos sujeitos do estudo.....	23
3.3. Procedimentos da coleta de dados.....	25
3.4 Variáveis do estudo e análise de dados.....	26
4 PRODUTOS CIENTÍFICOS.....	27
4.1 Produto.....	28
5 CONCLUSÕES.....	45
REFERÊNCIAS.....	46
APÊNDICES.....	53
APÊNDICE A: Instrumento de coleta de dados.....	53
ANEXOS.....	69
ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	69
ANEXO B - <i>Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT)</i>	71
ANEXO C - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa.....	73
ANEXO D – Normas do <i>Jornal Brasileiro de Psiquiatria</i> para o produto científico 1.....	75
ANEXO E - Carta de solicitação do uso do M-CHAT versão traduzida.....	82

1 INTRODUÇÃO

1.1 Transtorno do Espectro do Autismo

O termo “autismo” foi apresentado pela primeira vez por Plouller, em 1906, para descrever o sinal clínico de isolamento frequente em um grupo de indivíduos. Kanner, em 1943, reformulou o termo para “distúrbio autístico do contato afetivo” em um estudo de caso com 11 crianças, em que descreveu uma síndrome com o mesmo sinal clínico apresentado por Plouller¹, desde então, o termo “autismo” sofre alterações ao longo dos anos. No *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-III), em 1980, foi adotado o termo “autismo infantil” para descrever os transtornos globais do desenvolvimento (TGD)². No DSM-IV, publicado em 1994, foram incluídos outros transtornos, como transtorno de Rett, transtorno desintegrativo da infância, transtorno de Asperger e transtorno Global do Desenvolvimento sem outra especificação³. Em 2013, o DSM-V apresentou um novo conceito, “Transtorno do Espectro Autista (TEA)” que abrange todos os transtornos descritos anteriormente no DSM-IV, com exceção do transtorno de Rett⁴.

O TEA é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits na comunicação social recíproca e na interação social, além de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. Essas características estão presentes desde o início da infância e limitam ou prejudicam as atividades diárias dos indivíduos que têm esse transtorno⁴. O TEA afeta ambos os sexos, entretanto, é aproximadamente quatro vezes mais comum em homens (1 em 42) do que em mulheres (1 em 189)⁵. Na década de 60, a prevalência de TEA era de quatro a cinco casos de autismo infantil por 10.000 nascimentos, já no ano de 2009, essa proporção aumentou de 40 a 60 casos por 10.000⁶. Segundo o *Centers for Diseases Control and Prevention*, a prevalência atual do TEA em crianças americanas com oito anos de idade é de 1:54 casos, o que sugere um aumento significativo nas últimas décadas⁷. Em países latino-americanos, ainda não há uma estimativa de prevalência conclusiva⁸⁻¹¹.

Do ponto de vista neurobiológico, o TEA consiste em uma manifestação de anomalias na formação de circuitos e contatos sinápticos em regiões cerebrais envolvidas no

comportamento social, especialmente, no córtex cerebral pré-frontal¹². Essa formação de circuitos, por contatos sinápticos entre os neurônios, ocorre no sistema nervoso central durante os estágios finais do desenvolvimento pré-natal e nos primeiros meses após o nascimento¹².

A época em que o prejuízo se manifestará depende das características individuais e do ambiente em que a pessoa estiver inserida. Depende, principalmente, do grau do TEA, leve, moderado e severo, que o indivíduo apresenta, por vezes, suas manifestações estão relacionadas à alimentação, ao isolamento social, a comportamentos e, também, podem não apresentar manifestações exacerbadas. As manifestações do transtorno também podem variar dependendo da gravidade, do nível de desenvolvimento e da idade cronológica⁴. Existe uma heterogeneidade de manifestações clínicas em pessoas com o TEA, sendo observadas características comuns, mas não universais, que incluem déficits de atenção, alterações sensoriais/motoras e comprometimento cognitivo¹³. Relatou-se, também, a presença de distúrbios gastrointestinais e de outras reações decorrentes de respostas imunológicas, como alergias e intolerâncias alimentares^{14,15}.

A etiologia do TEA é definida pela interação entre vários genes (poligênica) e fatores ambientais¹⁶⁻²¹, caracterizando um transtorno de herança multifatorial²¹. Os fatores genéticos representam cerca de 35 a 40% dentre as causas conhecidas para o TEA, enquanto que 60 a 65% estão relacionados a fatores ambientais, pré-natais, perinatais e pós-natais²².

A genética do TEA é complexa, pois não há um único locus, um único gene ou um único cromossomo envolvido, mas um conjunto complexo de anomalias cromossômicas que interagem e levam ao comportamento autístico, assim, é provável que a grande variedade fenotípica do TEA se deva a uma grande variabilidade genética. Genes que codificam proteínas envolvidas nas sinapses são, cada vez, mais estudados, entre eles, os genes da família SHANK, que codificam proteínas “andaimes”, envolvidas na manutenção geral das sinapses e perpetuação dos neurotransmissores glutamato na membrana pós-sináptica. Foi sugerido que a perda na ação do glutamato possa levar ao comportamento autístico²³.

Paralelamente, estudos moleculares têm destacado o papel da epigenética no desenvolvimento cerebral como um processo susceptível a influências ambientais e potencialmente causadoras do TEA^{19,21,24}. Dentre os fatores não genéticos com possíveis

associações com o TEA, os mais comumente descritos na literatura são: parto prematuro, peso ao nascer, tipo de parto, icterícia neonatal, tabagismo materno, desordens psiquiátricas ou doenças neurológicas e estado emocional da mãe durante a gestação²⁵⁻³⁰. Fatores adicionais que também podem estar associados com o TEA incluem as idades avançadas materna e paterna^{25,26,29-31}.

O TEA é considerado um importante problema de saúde pública, com impactos familiares, emocionais e também financeiros³³⁻³⁵. Alguns estudiosos dos Estados Unidos (EUA) e do Reino Unido (RU) realizaram pesquisas em busca do entendimento sobre os custos financeiros em relação ao TEA. O resultado foi semelhante para os dois países – cerca de 2,4 milhões de dólares nos EUA e 2,2 milhões nos RU para gastos com indivíduos com TEA e, como comorbidade, a deficiência intelectual (DI), além de 1,4 milhões de dólares para indivíduos sem DI em coocorrência com o TEA nos dois países³⁶. Os gastos entre os dois países foram semelhantes, porém os custos foram usados em serviços diferenciados, nos Estados Unidos os custos foram divididos em: serviços 79%, 12% com produtividade e 9% com os cuidadores de indivíduos com TEA. Enquanto no Reino Unido, 56% foram com serviços, 42% aos que perdiam emprego devido ao TEA e somente 2% com os cuidadores³⁶. Em estudo realizado no Brasil, os dados apontaram que os custos financeiros utilizados em indivíduos com TEA ainda são insuficientes, cerca de um gasto médio per capita de 39 milhões de reais anualmente^{32,37}.

1.2 Transtorno do Espectro do Autismo e suas coocorrências em familiares

Os indivíduos com o TEA diferem-se a partir da gravidade de suas características e também por suas coocorrências, dentre as quais se destacam: transtornos psiquiátricos, em que cerca de 50% a 98% das pessoas com o TEA apresentam, no mínimo, um transtorno psiquiátrico associado^{4,38-40}; Transtorno Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), que acomete aproximadamente de 50% a 80% dos indivíduos com TEA⁴¹⁻⁴⁵; Deficiência Intelectual (DI), em, pelo menos, 60%^{46,47}, e a Epilepsia, em cerca de 30%⁴⁸. Ademais, indivíduos que possuem pais e irmãos com TEA apresentam maiores chances de possuírem esse transtorno⁴⁹⁻⁵¹.

Quanto aos transtornos psiquiátricos, estudos demonstraram que a sua presença é mais comum em familiares de pessoas com o TEA^{29,44,47,49,50,52}, o que suscitou a possibilidade do TEA e esses transtornos compartilharem fatores genéticos e familiares comuns^{47,52}. Muitas pessoas com o TEA apresentam sintomas psiquiátricos que não fazem parte dos critérios diagnósticos para esse transtorno, aproximadamente, 70% dos indivíduos com o TEA podem apresentar um e 40% podem ter dois ou mais transtornos psiquiátricos comórbidos⁴.

Um estudo relatou que distúrbios psiquiátricos na família de pessoas com TEA são mais frequentes do que em outras famílias⁴⁰. Fairthorne et al. (2016) relataram que mulheres, com pelo menos um registro em ambulatório psiquiátrico, tinham duas vezes mais chances de ter um filho com TEA, e que as chances eram maiores quando os filhos também tinham DI⁴⁷. Daniels et al. (2008) constataram que mães com contato psiquiátrico antes do nascimento do filho têm mais que o dobro de chances de ter filho com TEA⁵². Verificaram, também, que a magnitude da associação, entre qualquer diagnóstico psiquiátrico parental e o TEA, foi maior quando o diagnóstico dos pais foi definido antes do filho.

Larsson et al. (2005) verificaram que distúrbios psiquiátricos parentais preexistentes estavam associados a taxas mais elevadas de TEA na prole e que filhos de pais com um transtorno psiquiátrico podem ter maior probabilidade de serem diagnosticados com TEA do que os filhos de pais sem transtorno psiquiátrico²⁹. Rosa et al. (2016) e Olkonemi et al. (2016) mostraram que ser irmão de pessoa com o TEA aumenta o risco de desenvolver um transtorno psiquiátrico^{40,50}. Xie et al. (2019) relataram que pessoas com TEA tinham, pelo menos, um dos pais com histórico de distúrbios mentais ou neurológicos⁵³. Duas metanálises, realizadas em 2005 e 2019, também identificaram, respectivamente, que existe associação entre distúrbios psiquiátricos dos pais e o diagnóstico do TEA dos filhos e maior prevalência de psicopatologia em pais de crianças com o TEA^{54,55}. Geralmente, as mulheres com transtorno psiquiátrico apresentam níveis mais baixos de autocuidado com a saúde do que outras mulheres, como maior uso de tabaco, abuso de substâncias, maior consumo de álcool⁵⁶, uso de medicamentos para os transtornos psiquiátricos⁵⁷, bem como nível mais alto de complicações obstétricas⁵⁸. Esses comportamentos durante a gravidez podem aumentar o risco de ter um filho com o TEA⁵⁷, assim, condições psiquiátricas preexistentes e a associação com o TEA nos filhos pode ser associado tanto a fatores genéticos quanto ambientais⁴⁷.

Por outro lado, ter um transtorno psiquiátrico pode influenciar os pais a avaliar seus filhos em relação a condições psiquiátricas e, conseqüentemente, resultar em um maior número de diagnóstico do TEA ou, inversamente, que um filho com TEA pode levar à depressão entre os pais e elevar a associação entre o diagnóstico dos pais e do filho⁵². Larsson et al. (2005) mostraram que o contato mais próximo dos pais com transtornos psiquiátricos e com o serviço de diagnósticos pode aumentar o número de diagnóstico do filho²⁹.

No que tange ao Transtorno Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), os estudos têm mostrado importante coocorrência entre as famílias de indivíduos com TEA^{44,45,50}. Rommelse et al. (2010) relataram que o TEA e o TDAH podem coocorrer em famílias com um filho que apresenta TDAH e o outro filho com TEA, ou mesmo, uma combinação de ambos os transtornos no mesmo filho⁴⁵. Em estudo para estimar a prevalência de sintomas do TDAH em pais de crianças com TEA, realizado no Brasil, os autores verificaram que sintomas de TDAH estavam presentes em, aproximadamente, 10% dos genitores de crianças com diagnóstico do TEA. Essa prevalência foi maior do que a encontrada na população geral adulta e inferior ao encontrado em pacientes psiquiátricos⁴⁴. Olkonemi et al. (2016) estimaram que pessoas com TEA tiveram a chance aumentada em 3,7 vezes de ter irmãos com TDAH⁵⁰.

A alta prevalência do TDAH nos pais de pessoas com o TEA pode ser explicada por esses transtornos do neurodesenvolvimento coocorrerem em uma mesma pessoa⁴¹⁻⁴⁵, serem altamente hereditários⁴⁵, possuírem um elo genético comum^{45,59-61}, partilharem irregularidades cerebrais⁴⁵ e acasalamentos cruzados entre os genitores⁶².

Em uma revisão, Rommelse et al. (2010) apontaram que, em estudos com famílias com gêmeos, o TEA e o TDAH se originam de fatores familiares/genéticos parcialmente semelhantes⁴⁵. Estudos com gêmeos^{60,61} e com irmãos⁵⁹ também mostraram que a influência genética é compartilhada entre esses transtornos. Além disso, em outra revisão de literatura, foi verificado que a fisiopatologia do TEA e do TDAH compartilham anormalidades cerebrais estruturais e funcionais muito semelhantes⁴⁵. Esses argumentos genéticos e neurobiológicos compartilhados podem explicar por que ambos os transtornos ocorrem com tanta frequência no mesmo paciente e em familiares⁶².

Outra explicação adicional, também relacionada a fatores genéticos, para a coocorrência frequente entre o TEA e o TDAH é que acasalamentos (cruzados) podem ocorrer entre pais de crianças com esses distúrbios, ou seja, adultos com características do TEA atraem cônjuges com características do TDAH ou vice-versa⁶². Porém, em seus estudos, van Steijn et al. (2012) concluíram que o acasalamento cruzado para TEA e TDAH não explicam, em sua totalidade, a ocorrência frequente desses distúrbios nas famílias, já que os seus resultados mostraram que o TDAH dos pais é preditivo do TEA nos filhos, mas não vice-versa.

Com relação à Deficiência Intelectual em familiares, estudos demonstraram que pessoas com o TEA têm maior chance de ter um familiar com DI^{47,50,53,63}. O TEA e a DI apresentam algumas semelhanças clínicas, como deficiências de linguagem^{47,64} e comorbidades, como a epilepsia⁴⁷, além de fatores genéticos compartilhados^{47,65}. Esses transtornos coexistem e, aproximadamente, 60% das crianças com TEA também apresentam DI, enquanto cerca de 15% das crianças com DI também têm TEA⁴⁶.

Esses achados reforçam que ambos os transtornos compartilham características genéticas e ambientais^{47,64}, entretanto, a relação entre esses transtornos ainda é mal compreendida^{47,64}. Apesar de ambas as condições terem fatores ambientais envolvidos na sua etiologia⁵⁷, a do TEA ainda não está esclarecida, com vários genes envolvidos²¹, enquanto a da DI tem uma clara causa biomédica⁶⁵.

Quanto à Epilepsia, sabe-se que é uma condição que está relacionada ao TEA e à DI, ambas as condições podem compartilhar alterações de vias comuns envolvidas na maturação do neurodesenvolvimento e no funcionamento neural⁶⁷. Strasser et al. (2018), em meta-análise, verificaram que a presença tanto de TEA quanto de epilepsia aumenta significativamente o risco para o outro distúrbio, e o efeito foi aumentado pela presença de DI⁶⁸.

Sundelin et al. (2016) em um estudo de coorte, com mais de 85.000 indivíduos com epilepsia, verificaram um risco aumentado do TEA em parentes de primeiro grau, e um risco mais elevado, também, para irmãos e filhos de indivíduos com epilepsia⁶⁹. Esses autores ainda concluíram que havia uma relação bidirecional entre epilepsia e TEA, ou seja, indivíduos com epilepsia também apresentavam risco aumentado de ter um diagnóstico de TEA. Amiet et al. (2013) observaram que em famílias multiplex, quando mais de um

membro da família tem TEA, 12,8% das pessoas tinham epilepsia e quando analisaram famílias simplex, quando apenas um membro tem TEA, apenas 2,4% apresentavam epilepsia e 2,2% dos irmãos, sem TEA, tinham epilepsia⁶⁷.

O alto risco do TEA na prole de pessoas com epilepsia pode ser devido à exposição fetal a medicamentos antiepilépticos no útero⁶⁹. Strasser et al. (2018) relatam que pode haver uma causa genética comum entre os dois transtornos, que predispõe os indivíduos à alta comorbidade observada entre as condições, pois a presença de um distúrbio aumenta muito a probabilidade do desenvolvimento do outro⁶⁸. Em termos de mecanismos fisiopatológicos, foi proposto que a comorbidade entre TEA e epilepsia pode ser devido ao compartilhamento de mecanismos que resultam em plasticidade anormal de origem genética⁶⁷. Além de várias vias biológicas poderem estar envolvidas, incluindo a regulação da transcrição dos genes, crescimento celular, função do canal sináptico e manutenção da estrutura sináptica⁷⁰.

No que se refere à coocorrência de TEA em familiares, estudos têm demonstrado que pessoas com TEA são mais propensas a ter um familiar com o mesmo transtorno^{40,50,51}. Xie et (2019) relataram que a história familiar de coocorrência do TEA é o fator de risco com maior força de associação conhecido para o TEA⁵³. Olkonieni et al. (2016) estimaram que pessoas com TEA tiveram a chance aumentada em 11,7 vezes de ter irmãos também com TEA⁵⁰. Xie et al. (2019) mostraram que o TEA com e sem DI apresentaram diferentes padrões de associação familiar, com maiores chances para parentes de primeiro grau⁵³. Hamade et al. (2013) e Dodds et al. (2011) relataram que ter um irmão com o TEA aumenta a probabilidade de desenvolver o transtorno^{28,72}. Sandi et al. (2014) verificaram que o risco do TEA aumenta 10 vezes se um irmão tiver o diagnóstico e cerca de duas vezes se um primo tiver o diagnóstico⁵¹. A taxa de recorrência entre as crianças com um irmão mais velho com o transtorno foi estimada em 18,7%⁷³, representando um aumento de 10 vezes em relação à população em geral⁷⁴. Esses resultados justificam a herdabilidade de, aproximadamente, 50% para o TEA⁵¹.

Nesse contexto, um estudo epidemiológico do tipo caso-controle foi desenvolvido com o intuito de identificar os fatores associados ao TEA em uma população no norte do estado de Minas Gerais. A identificação dos fatores associados ao TEA é fundamental para a sua prevenção, tendo em vista que a prevalência desse transtorno está aumentando globalmente e que o TEA pode limitar significativamente a capacidade de o indivíduo participar da

sociedade. O conhecimento da coocorrência entre o TEA e de outros transtornos psiquiátricos em familiares pode contribuir com as políticas públicas para que medidas de prevenção sejam direcionadas de forma mais assertiva para esse problema. Soma-se à relevância deste estudo, o ineditismo da proposta no Brasil, visto que são escassos estudos que discorram sobre os fatores aqui relacionados, sendo de grande valor os resultados obtidos para orientação dos profissionais de saúde, promoção de saúde e comparação entre estudos realizados com populações de outras regiões do mundo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Investigar a associação entre o TEA e as coocorrências de transtornos psiquiátricos entre familiares de crianças ou adolescentes do norte de Minas Gerais - Brasil.

2.2 Objetivos específicos

- Estimar a magnitude da associação entre TEA e histórico familiar de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade;
- Estimar a magnitude da associação entre TEA e histórico familiar de Deficiência intelectual;
- Estimar a magnitude da associação entre TEA e histórico familiar de Epilepsia;
- Estimar a magnitude da associação entre TEA e histórico familiar de Transtorno do Espectro do Autismo.

3 METODOLOGIA

3.1. Tipo de estudo e tamanho amostral

Trata-se de um recorte do estudo de caso-controle desenvolvido em Montes Claros, cidade localizada ao norte do estado de Minas Gerais, Brasil, intitulado: “Transtorno do Espectro do Autismo em Montes Claros: um estudo de caso-controle”, que buscou avaliar associações entre TEA e fatores pré-natais, perinatais e pós-natais.

O tamanho amostral foi planejado para estudo de caso-controle independente, visando estimar $OR=1,9$, dada uma probabilidade 0,18 de exposição entre os controles⁷⁵⁻⁷⁷. Definiu-se um poder do estudo de 80%, nível de significância de 0,05 e quatro controles por caso. Acrescentou-se 10% para compensar possíveis perdas e adotou-se $d_{eff}=1,5$ para correção do efeito do desenho. O tamanho da amostra necessário foi definido em 213 casos e 852 controles.

3.2. Seleção dos sujeitos do estudo

Foram realizadas buscas nos cadastros da Secretaria Municipal de Saúde, nos planos de saúde da cidade de Montes Claros e identificadas oito clínicas (seis com atendimento particular ou por convênio médico e duas públicas) especializadas no atendimento a pessoas com o TEA, além da Associação Norte-mineira de Apoio ao Autista (ANDA). As clínicas identificadas, assim como a ANDA, foram visitadas e sensibilizadas sobre a importância social e científica do estudo e, então, convidadas a participar da pesquisa. Todas concordaram em participar e disponibilizaram listas com os contatos de 398 mães de crianças/adolescentes diagnosticados com TEA.

Após contato por telefone, 398 mães concordaram em agendar uma visita para maiores esclarecimentos sobre o estudo, dessas, 278 concordaram em participar. Para serem incluídos no grupo caso, os indivíduos deveriam dispor de laudo médico, constando o

diagnóstico do TEA confirmado pelos profissionais que os assistiam nas instituições identificadas. Além disso, deveriam ter respondido positivamente à pergunta: “seu filho tem diagnóstico do TEA?”, do instrumento de coleta de dados. Dentre as 278 mães que concordaram em participar, 25 não atenderam os critérios de inclusão e foram excluídas do estudo. Assim, o grupo caso foi constituído por 253 mães de crianças/adolescentes, com diagnóstico de TEA, com idades entre dois e quinze anos residentes na cidade de Montes Claros e em outras cidades da macrorregião norte do estado de Minas Gerais.

O grupo controle foi constituído por crianças/adolescentes neurotípicos, matriculados nas mesmas escolas, da rede pública, filantrópica e privada de Montes Claros, em que os indivíduos do grupo caso também estudavam. No entanto, 14 crianças do grupo caso ainda não frequentavam a escola, assim, para seus controles, foram selecionadas 66 crianças, sem sinais do TEA e que não estavam inseridas em ambiente escolar, a partir das unidades da Estratégia Saúde da Família (ESF). Foi planejada proporção semelhante para as faixas etárias (2 a 5; 6 a 10; e 11 a 15 anos) entre os indivíduos do grupo caso e controle, seguindo a razão de quatro controles para cada caso.

As escolas foram visitadas com o objetivo de sensibilizar os gestores quanto à importância da pesquisa e convidá-los para participar desse estudo. Os gestores das escolas indicaram crianças e adolescentes que não possuíam diagnóstico prévio de TEA ou suspeita de algum transtorno psiquiátrico para participação na pesquisa. Foi realizado contato com as mães das crianças/adolescentes indicados, por meio de carta-convite, a qual continha informações quanto aos objetivos e a relevância do trabalho, ou de maneira presencial nas reuniões regulares de pais nas escolas. As que devolveram a carta-convite assinada foram contatadas via telefone para agendamento presencial de mais esclarecimentos sobre o trabalho. Um total de 1006 mães de crianças/adolescentes neurotípicos concordou em participar do trabalho e responder o instrumento de coleta de dados.

Visando identificar crianças/adolescentes do grupo controle com sinais/sintomas de TEA, foi utilizado o *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT), instrumento de rastreio do TEA traduzido para o português, composto por 23 perguntas das quais, seis são específicas para o TEA. Como o instrumento é usado para rastreamento de crianças com 18 a 24 meses de idade, as mães foram orientadas a respondê-lo considerando os filhos nessa faixa etária. As mães que tiveram filhos com o rastreamento positivo (n= 120) foram

excluídas do estudo e orientadas a buscarem um profissional habilitado para investigação diagnóstica. Assim, o grupo controle foi composto por 886 crianças/adolescentes neurotípicos.

Em ambos os grupos, foram excluídas crianças e adolescentes que apresentaram outras comorbidades associadas ao TEA, tais como Síndrome de Down, Síndrome de Rett, Síndrome do X frágil. As comorbidades podem estabelecer fator de confusão, podendo interferir nos resultados dos fatores associados ao TEA.

3.3 Procedimentos da coleta de dados

Para a coleta dos dados, foi utilizado um questionário semiestruturado constituído por 213 questões distribuídas em oito grupos: caracterização do sujeito; características demográficas e socioeconômicas dos pais; fatores pré-natais; eventos ocorridos no parto; fatores neonatais; fatores pós-natais e fatores familiares (Apêndice A). Para construção deste questionário foi realizada uma revisão da literatura nas bases de dados Scielo, Lilacs, Medline e PubMed, de publicações entre os anos 2000 a 2014, com o propósito de identificar os principais fatores pré-natais, perinatais e pós-natais associados ao TEA. O instrumento foi elaborado por uma equipe multiprofissional de especialistas no atendimento e no acompanhamento de indivíduos com TEA, composta por três fonoaudiólogas, uma psicopedagoga, uma neuropediatra, uma pediatra, uma homeopata, uma psicóloga, uma bióloga e uma farmacêutica. Posteriormente, o instrumento foi testado em um estudo piloto com dez mães de crianças com TEA e 100 mães de crianças neurotípicas. Em seguida, foram realizadas correções no instrumento identificadas no estudo piloto e iniciou-se o procedimento de coleta de dados.

Os agendamentos e as entrevistas foram realizados por uma equipe composta por estudantes de iniciação científica dos cursos de medicina, de enfermagem e de engenharia, previamente treinada e orientada, com o intuito de padronizar e de uniformizar o procedimento de aplicação. As entrevistas ocorreram em encontro presencial e individual com as mães das crianças/adolescentes, em horário e local previamente definidos, segundo a disponibilidade das responsáveis. No grupo caso, as entrevistas foram realizadas entre agosto do ano de 2015 e janeiro de 2016, enquanto que os do grupo controle entre fevereiro e setembro do ano de 2016.

3.4 Variáveis do estudo e análise dos dados

As seguintes variáveis foram investigadas no presente estudo: (1) dados da criança/adolescente, que incluíram sexo (feminino e masculino), ordem de nascimento (primogênito e não primogênito) e presença de sofrimento fetal; (2) características da mãe, que incluíram cor de pele autodeclarada (branca e não branca), idade no parto (< 25, 25-34 e \geq 35 anos); e (3) ocorrência de transtornos psiquiátricos em familiares (TEA, TDAH, DI e Epilepsia). A ocorrência de familiares com transtornos psiquiátricos foi avaliada por meio das seguintes perguntas: “há caso de: (a) TEA, (b) Hiperatividade, (c) Retardo mental, e (d) Epilepsia na família?” e, se a resposta fosse positiva, (e) “Quem? (em relação à criança/adolescente)”, com as seguintes opções de respostas: mãe, pai, irmã/irmão, tio(a) materno, tio(a) paterno, avó/avô materno, avó /avô paterno, primo(a) de 1º grau.

Para descrever os sujeitos do estudo, foram construídas distribuições de frequência de todas as variáveis, segundo os grupos de caso e controle. Para avaliar a associação entre TEA e as demais variáveis, foi utilizado o teste Qui-Quadrado (χ^2), e as variáveis que apresentavam nível descritivo (valor de p) menor que 0,20 foram selecionadas para análise múltipla. Na análise múltipla, foi utilizado o modelo de regressão logística e a magnitude da associação entre o desfecho e as variáveis independentes foi estimada pela odds ratio (OR), com respectivos intervalos de 95% de confiança. Foram ajustados dois modelos múltiplos: Modelo 1, incluindo somente a variável ocorrência de transtorno psiquiátrico em familiares e Modelo 2, que incluíram as variáveis ocorrência de TEA, TDAH, DI e epilepsia em familiares. Todos os modelos utilizados foram ajustados pelas variáveis de controle: ordem de nascimento, sexo da criança, sofrimento fetal, idade materna e cor de pele materna.

A avaliação da qualidade de ajuste dos modelos múltiplos foi realizada pelo teste Hosmer & Lemeshow e a estatística pseudo R^2 Nagelkerke. Todas as análises estatísticas dos dados foram realizadas por meio do Statistical Package for the Social Sciences - SPSS versão 23.0 (IBM - Chicago, EUA).

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob o parecer no 534.000/14. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4 PRODUTOS CIENTÍFICOS

Em consonância às recomendações do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, os resultados do presente estudo serão apresentados em forma de um artigo científico intitulado “Transtorno do Espectro Autista e coocorrências em parentes: um estudo de caso controle no Brasil”, aprovado para publicação no periódico *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*.

4.1 Produto

Transtorno do Espectro Autista e coocorrências em parentes: um estudo de caso-controle no Brasil

Autistic Disorder and co-occurrences in relatives: a case-control study in Brazil

“Autismo e coocorrências em parentes”

“Autism and co-occurrences in relatives”

AUTORES: Ionara Aparecida Mendes Cezar ¹, Fernanda Alves Maia², Gabriel Mangabeira³, Ana Júlia Soares Oliveira ⁴, Laura Vicuna Santos Bandeira⁵, Vanessa Souza De Araújo Saeger⁶, Steffany Lara Nunes Oliveira ⁷, Maria Rachel Alves⁸, Marise Fagundes Silveira⁹

¹Fonoaudióloga, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Unimontes

² Bióloga, Doutora em Ciências da Saúde, Departamento de Fisiopatologia – Unimontes

³Médico Psiquiatra da Infância e Adolescência, Professor das Faculdades Integradas do Norte de Minas

⁴ Estudante de Medicina e Iniciação Científica – Unimontes

⁵ Psicopedagoga, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Unimontes

⁶ Fonoaudióloga, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Unimontes

⁷ Fonoaudióloga, Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Unimontes

⁹ Matemática, Mestre em Ciências da Saúde, Departamento de Técnicas e Práticas - Unimontes

¹⁰ Matemática, Doutorado em Ciências da Saúde, Departamento de Ciências Exatas - Unimontes

Número Total de Palavras: 3.301

RESUMO

Objetivo: investigar a associação entre o TEA e as coocorrências de transtornos psiquiátricos entre familiares de crianças/adolescentes do norte de Minas Gerais - Brasil.

Métodos: realizou-se um estudo de caso-controle constituído por 243 indivíduos com o TEA (casos) e 886 neurotípicos (controles). Foi aplicado um questionário semiestruturado e adotou-se o modelo de regressão logística múltipla na análise dos dados. Para estimar a magnitude das associações, utilizou-se a razão de chances (Odds Ratio – OR) bruta e ajustada. **Resultados:** observou-se associação positiva e significativa entre TEA e a presença de familiares com: qualquer transtorno psiquiátrico (OR 3,68; intervalo de confiança de 95% — IC95% 2,68-5,05), com TEA (OR 3,37; IC95% 2,09-5,43), com TDAH (OR 2,19; IC95% 1,41-3,39) e com epilepsia (OR 1,91; IC95% 1,20-2,98).

Conclusão: este estudo sugere que crianças/adolescentes com TEA tem uma maior chance de história familiar de desordens psiquiátricas, especialmente TEA, TDAH e epilepsia. Esses achados podem ter importantes implicações tanto para a Psiquiatria Clínica quanto para a Saúde Pública, uma vez que podem ser usados para formar um perfil clínico de pessoas com transtorno psiquiátrico que correm risco de ter familiar com TEA. **Palavras Chave:** Transtorno Autístico; Transtornos Mentais; Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade; Comorbidade; Epilepsia.

ABSTRACT

Objective: to investigate the association between ASD and cooccurrences of psychiatric disorders among relatives of children / adolescents from northern Minas Gerais - Brazil.

Methods: a case-control study was performed, consisting of 243 individuals with ASD (cases) and 886 neurotypical controls. A semi-structured questionnaire and the multiple logistic regression model were adopted in the data analysis. To estimate the magnitude of associations, the crude and adjusted Odds Ratio (OR) was used. **Results:** there was a positive and significant association between ASD and the presence of relatives with: any psychiatric disorder (OR 3.68; 95% confidence interval - 95% CI 2.68-5.05), with ASD (OR 3 , 37; 95% CI 2.09-5.43), with ADHD (OR 2.19; 95% CI 1.41-3.39) and epilepsy (OR 1.91; 95% CI 1.20-2.98)). **Conclusion:** this study suggests that children / adolescents with ASD have a higher chance of family history of psychiatric disorders, especially ASD,

ADHD and epilepsy. These findings may have important implications for both Clinical Psychiatry and Public Health, as they can be used to form a clinical profile of people with psychiatric disorders who are at risk of having a family member with ASD. **Key-words:** Autistic Disorder; Mental Disorders; Attention Deficit Disorder with Hyperactivity; Comorbidity; Epilepsy

Introdução

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) consiste no comprometimento das habilidades sociais/comunicativas e na presença de comportamentos, de interesses e de atividades restritas, repetitivas e estereotipadas. As manifestações clínicas representam um *continuum* único de prejuízos, os quais variam conforme a intensidade, que vai de leve à grave, o nível de desenvolvimento e a idade cronológica¹.

Dessa forma, os indivíduos com o TEA diferem-se a partir da gravidade de suas características e por suas coocorrências, dentre as quais cita-se: Transtorno Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), que acomete aproximadamente de 50% a 80% dos indivíduos com TEA^{2,3,4,5,6}; Deficiência Intelectual (DI), em, pelo menos, 60%^{7,8} e a Epilepsia, em cerca de 30%⁹. Nesse contexto, é perceptível que, ao se considerar qualquer transtorno psiquiátrico, os estudos apontam que 50% a 98% das pessoas com o TEA apresentam, no mínimo, um transtorno psiquiátrico associado^{1,10,11,12}.

Contudo, apesar de, entre seus fatores etiológicos, estarem envolvidos inúmeros genes bem como sua interação com o ambiente^{13,14} com outros genes no mesmo genoma, além das combinações distintas em diferentes pessoas, os conhecimentos acerca da etiologia do TEA ainda estão pouco fundamentados¹⁵.

Ademais, vários estudos demonstraram que a presença de transtornos psiquiátricos é mais comum em familiares de pessoas com o TEA^{5,8,16,17,18,19}, o que coloca em pauta a possibilidade de o TEA e desses transtornos compartilharem fatores genéticos e familiares comuns^{8,16}. Além disso, pais e irmãos de crianças com o TEA apresentam maiores chances de possuírem esse mesmo diagnóstico^{12,17,19,20}.

Entretanto, os conhecimentos acerca desse tema ainda não estão elucidados, e poucos estudos analisaram a associação entre o histórico familiar de transtornos psiquiátricos e o TEA, especialmente, na população latino-americana. Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo investigar a associação entre o TEA e as coocorrências de transtornos

psiquiátricos entre familiares de crianças/adolescentes do norte de Minas Gerais - Brasil.

Métodos

Trata-se de um recorte de um estudo de caso-controle realizado na cidade de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. Esta é a mesma população estudada em estudos recentemente publicados, sobre idade dos pais e sobre fatores pós-natais de crianças/adolescentes com o TEA^{21,22} em que a metodologia foi descrita com detalhes.

O tamanho amostral foi planejado para estudo de caso-controle independente, visando estimar $OR=1,9$, dada uma probabilidade 0,18 de exposição entre os controles^{24,25}. Definiu-se um poder do estudo de 80%, nível de significância de 0,05 e quatro controles por caso. Acrescentou-se 10% para compensar possíveis perdas e adotou-se $deff=1,5$ para correção do efeito do desenho. O tamanho da amostra necessário foi definido em 213 casos e 930 controles.

Os critérios de inclusão do grupo caso foram possuir laudo médico, com diagnóstico do TEA, confirmado pelos profissionais que os acompanhavam na Associação Norte Mineira de Apoio ao Autista (ANDA) e em clínicas especializadas, e cujas mães responderam positivamente à pergunta do instrumento de coleta de dados “Seu filho tem diagnóstico do TEA?”. Assim, após os critérios de inclusão, o grupo caso compreendeu 253 pessoas com idades entre 2 e 15 anos.

Já para o grupo controle, utilizou-se como critérios de inclusão: estar matriculado na mesma escola em que os casos estudavam e não apresentar sinais do TEA. Esse critério foi verificado por meio do *Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT)*²⁶. As mães dessas crianças foram contatadas e um total de 886 foram incluídas.

A coleta dos dados foi conduzida de forma presencial e individual, em local e horário previamente agendados, conforme a disponibilidade das mães. Uma equipe, anteriormente treinada, constituída por estudantes de iniciação científica, fez os agendamentos e realizou as entrevistas. Utilizou-se um instrumento, semiestruturado, elaborado com base em uma revisão de literatura e revisado por uma equipe multiprofissional. Previamente à coleta dos dados, foi realizado um estudo-piloto.

As variáveis analisadas foram reunidas em três grupos: dados da criança/adolescente, características da mãe e transtornos familiares entre parentes. Os dados da criança/adolescente foram: sexo (masculino e feminino); ordem de nascimento (primogênito

e não primogênito); presença de sofrimento fetal. As características maternas: cor de pele autodeclarada (branca e não branca); idade no parto (<25 , $25-34$ e ≥ 35 anos). Considerou-se a presença de transtorno psiquiátrico quando a mãe da criança/adolescente relatou que o familiar apresentava laudo médico do TEA e/ou TDAH e/ou DI e/ou Epilepsia.

Foram realizadas distribuições de frequência de todas as variáveis, segundo os grupos caso e controle. Com o intuito de avaliar a associação entre o TEA e as demais variáveis, utilizou-se o teste do Qui-Quadrado (χ^2), e aquelas variáveis que apresentaram nível descritivo (valor de p) menor que 0,20 foram selecionadas para análise múltipla. Na análise múltipla adotou-se o modelo de regressão logística, cuja magnitude da associação entre o desfecho e as variáveis independentes foi estimada pela *odds ratio*, com respectivos intervalos de 95% de confiança. Para avaliar a qualidade de ajuste do modelo foi adotado o teste Hosmer & Lemeshow e a estatística pseudo R^2 Nagelkerke.

Foram ajustados dois modelos múltiplos: Modelo 1, incluindo apenas a variável ter familiar com qualquer transtorno psiquiátrico e Modelo 2, que considerou as variáveis ter familiar com TEA, TDAH, DI e epilepsia. Todos os modelos foram ajustados pelas variáveis de controle: sexo da criança, ordem de nascimento, sofrimento fetal, cor de pele materna e idade materna. As análises estatísticas dos dados foram realizadas utilizando-se o software estatístico *Statistical Package for the Social Sciences - SPSS* versão 23.0 (IBM - Chicago, EUA).

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob o parecer no 534.000/14. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

Foram incluídas 1134 crianças/adolescentes, das quais 248 apresentavam diagnóstico do TEA (grupo caso) e 886 eram neurotípicas, sem sinais do TEA (grupo controle). A média de idade foi de 6,4 anos (DP=3,6) no grupo caso e 6,6 anos (DP=3,4) no grupo controle ($p=0,521$), com idade mínima de dois e máxima de 15 anos. Os grupos ainda foram semelhantes em relação à faixa etária, ao tipo de escola que frequentavam, à classe socioeconômica e ao tipo de residência que habitavam (Tabela 1).

Na análise bivariada, verificaram-se associações positivas entre TEA e presença de familiares com transtornos psiquiátricos bem como as demais variáveis relacionadas aos

fatores da criança e dos genitores e (Tabela 1 e 2). Todas essas variáveis foram selecionadas para a análise múltipla.

Na análise múltipla, observou-se associação positiva e significativa entre TEA e a presença de familiares com qualquer transtorno psiquiátrico (modelo 1), com TEA, com TDAH e com epilepsia (modelo 2), (Tabela 3).

Discussão

Muitas pessoas com o TEA apresentam sintomas psiquiátricos que não fazem parte dos critérios diagnósticos para esse transtorno. Aproximadamente, 70% dos indivíduos com o TEA podem apresentar um e 40% podem ter dois ou mais transtornos psiquiátricos comórbidos¹. No presente estudo de caso-controle, realizado em uma população brasileira, os resultados apontaram que crianças e adolescentes com o TEA têm cerca de quatro vezes mais chance de ter um familiar com qualquer transtorno psiquiátrico, de três vezes de ter um familiar com TEA e duas vezes de ter um familiar com TDAH e/ou Epilepsia.

A etiologia do TEA é complexa e envolve múltiplos genes em combinação com fatores externos^{13,14}. Sendo possível que o TEA e outros distúrbios psiquiátricos resultem de alguns genes comuns, podendo variar na expressão e em combinação com outros fatores¹⁶.

Verificou-se que distúrbios psiquiátricos na família de crianças e de adolescente com TEA são maiores do que em outras famílias. Resultados semelhantes ao de outros estudos^{8,12,16,18,19,27,28,29}. Fairthorne et al. (2016) apontaram que mulheres, com pelo menos um registro em ambulatório psiquiátrico, tinham duas vezes mais chances de ter um filho com TEA, e que as chances eram maiores quando os filhos também tinham DI em comparação àqueles sem DI, além de que os fatores etiológicos subjacentes a esses transtornos são diferentes. Daniel et al. (2008) constataram que mães com contato psiquiátrico antes do nascimento têm mais do que o dobro de chances de ter um filho com TEA e que a magnitude da associação, entre qualquer diagnóstico parental e o TEA, foi maior quando o diagnóstico dos pais foi definido antes do filho, mas permaneceu elevado para diagnósticos psiquiátricos maternos após o nascimento e após o diagnóstico da criança.

Larsson et al. (2005) verificaram que distúrbios psiquiátricos parentais preexistentes estavam associados a taxas de TEA na prole e que filhos de pais com um transtorno psiquiátrico podem ter maior probabilidade de serem diagnosticados com TEA do que os filhos de outros pais. Rosa et al. (2016) e Olkonemi et al. (2016) mostraram que ser irmão de pessoa com o TEA aumenta o risco de desenvolver um transtorno psiquiátrico. Xie et al.

(2019) apontaram que pessoas com TEA tinham pelo menos um dos pais com histórico de distúrbios mentais e/ou neurológicos.

As metanálises realizadas em 2005 e 2019 também apontaram, respectivamente, que existe associações entre distúrbios psiquiátricos dos pais e o diagnóstico do TEA dos filhos e uma maior prevalência de psicopatologia em pais de crianças com o TEA^{27,28}.

Esses achados podem ser explicados pelo fato das mulheres com transtorno psiquiátrico terem níveis mais baixos de autocuidado do que outras mulheres, como maior uso de tabaco, abuso de substâncias e aumento do consumo de álcool³⁰, uso de medicamentos para os transtornos psiquiátricos³¹ e nível mais alto de complicações obstétricas³². Esses comportamentos durante a gravidez podem aumentar o risco de ter um filho com o TEA³¹. Assim, condições psiquiátricas preexistentes e a associação com o TEA nos filhos pode ser devido tanto a fatores genéticos e/ou ambientais⁸.

Além desses fatores, Daniels et al. (2008) apontaram que ter um transtorno psiquiátrico pode influenciar os pais a avaliar seus filhos em relação a condições psiquiátricas e, conseqüentemente, resultar em um maior número de diagnóstico do TEA ou, inversamente, que um filho com TEA pode levar à depressão entre os pais e elevar a associação entre o diagnóstico dos pais e do filho. Larsson et al. (2005) mostraram que o contato mais próximo dos pais com transtornos psiquiátricos com o serviço de diagnósticos pode aumentar o número de diagnóstico do filho¹⁸.

Neste estudo, as maiores associações foram observadas para a coocorrência de familiar com TEA em crianças/adolescentes com o mesmo transtorno. Com uma proporção de 5% para familiares de primeiro grau e de 15% para familiar de qualquer outro grau de parentesco, *versus* 0,1% e 6%, respectivamente para aquelas sem TEA. O que está em concordância com os achados de Xie et al. (2019) que relataram que a história familiar de coocorrência do TEA é o fator de risco com maior força de associação conhecido para o TEA²⁹. Na análise múltipla, essa associação permaneceu significativa e mostrou que as crianças/adolescente com TEA são mais propensas a ter um familiar com o mesmo transtorno. Resultados semelhantes aos encontrados por outros autores^{12,17,19,20,29,33,34}.

Olkoniemi et al. (2016) apontaram que pessoas com TEA tiveram a chance aumentada de 11,7 vezes de ter irmãos também com TEA. Xie et al. (2019) mostraram que o TEA com e sem DI apresentaram diferentes padrões de associação familiar, com maiores chances para parentes de primeiro grau. Hamade et al. (2013) e Dodds et al. (2011) relataram que ter um irmão com o TEA aumenta a probabilidade de desenvolver o transtorno. Sandin et al. (2014) verificaram que o risco do TEA aumenta 10 vezes se um irmão completo tiver o diagnóstico

e cerca de 2 vezes se um primo tiver o diagnóstico. Esses resultados justificam a herdabilidade de aproximadamente 50% para o TEA²⁰.

Dentre os distúrbios psiquiátricos estudados, além do TEA, o que mostrou maior coocorrência, entre as famílias de crianças e adolescentes com TEA, foi o TDAH. Resultados semelhantes foram encontrados previamente por outros estudos^{5,6,19}. Rommelse et al. (2010) apontaram que o TEA e o TDAH podem coocorrer em famílias, com um filho tendo TDAH e o outro filho com TEA, ou mesmo, uma combinação de ambos os transtornos no mesmo filho¹⁹.

Em estudo para estimar a prevalência de sintomas do TDAH em pais de crianças com TEA, também realizado no Brasil, os autores verificaram que sintomas de TDAH estavam presentes em, aproximadamente, 10% dos genitores de crianças com diagnóstico do TEA. Essa prevalência foi maior do que a encontrada na população adulta em geral e inferior ao encontrado em pacientes psiquiátricos em geral⁵. Olkonieni et al. (2016) apontaram que pessoas com TEA tiveram a chance aumentada de 3,7 vezes de ter irmãos com TDAH.

A alta prevalência do TDAH nos pais de pessoas com o TEA pode ser explicada por esses transtornos do neurodesenvolvimento coocorrerem em uma mesma pessoa^{2,3,4,5,6}, serem altamente hereditários⁶, possuírem um elo genético comum^{6,35,36,37}, partilharem irregularidades cerebrais⁶, e acasalamentos cruzados entre os genitores¹¹.

Em uma revisão, Rommelse et al. (2010) apontaram que, em estudos com famílias e com gêmeos, o TEA e o TDAH se originam de fatores familiares/genéticos parcialmente semelhantes⁶. Estudos com gêmeos^{36,37} e com irmãos³⁵ também mostraram que a influência genética é compartilhada entre esses transtornos. Além disso, em outra revisão de literatura, foi verificado que a fisiopatologia do TEA e do TDAH compartilham anormalidades cerebrais estruturais e funcionais muito semelhantes⁶. Esses argumentos genéticos e neurobiológicos compartilhados podem explicar por que ambos transtornos ocorrem com tanta frequência no mesmo paciente e em familiares³⁸.

Outra explicação adicional, também relacionada a fatores genéticos, para a coocorrência frequente do TEA e TDAH é que acasalamentos (cruzados) podem ocorrer entre pais de crianças com esses distúrbios, ou seja, adultos com características do TEA atraem cônjuges com características do TDAH ou vice-versa³⁸. Porém, em seus estudos, van Steijn et al. (2012) concluíram que o acasalamento cruzado para TEA e TDAH não explicam, em sua totalidade, a ocorrência frequente desses distúrbios nas famílias, já que os seus resultados mostraram que o TDAH dos pais é preditivo do TEA nos filhos, mas não vice-versa.

No presente estudo, ter familiar com DI apresentou associação significativa com o TEA apenas na análise bivariada. Resultados diferentes aos encontrados por outros estudos que mostraram que pessoas com o TEA tinham uma maior chance de ter um familiar com DI^{8,19,29,39}. O TEA e DI apresentam algumas semelhanças clínicas como deficiências de linguagem^{8,40} e comorbidades como a epilepsia⁸. Apresentam, ainda, fatores genéticos compartilhados. Esses transtornos coexistem e, aproximadamente, 60% das crianças com TEA também apresentam DI, enquanto cerca de 15% das crianças com DI também têm TEA^{8,41}.

Esses achados reforçam que ambos transtornos possam compartilhar características genéticas e ambientais^{8,41}. Entretanto, a relação entre esses transtornos ainda é mal compreendida^{8,41}. Apesar de ambas as condições terem fatores ambientais envolvidos na sua etiologia³¹, a do TEA ainda é desconhecida, com vários genes envolvidos¹³, enquanto a da DI tem uma clara causa biomédica⁴².

Epilepsia é uma condição que está relacionada com TEA, DI e ambas condições podem compartilhar alterações de vias comuns envolvidas na maturação do neurodesenvolvimento e no funcionamento neural⁴³. Strasser et al. (2018) em meta-análise realizada em 2018, verificaram que a presença tanto de TEA quanto de epilepsia aumenta significativamente o risco para o outro distúrbio, e o efeito foi aumentado pela presença de DI⁴⁴.

As crianças e adolescentes, do presente estudo, mostraram maior chance de ter familiar com epilepsia, assim como em outros estudos^{43,45}. Sundelin et al. (2016) em um estudo de coorte, com mais de 85.000 indivíduos com epilepsia, verificaram um risco aumentado do TEA em parentes de primeiro grau e que irmãos e filhos de indivíduos com epilepsia apresentavam risco mais elevado para o TEA. Esses autores também concluíram que havia uma relação bidirecional entre epilepsia e TEA, ou seja, indivíduos com epilepsia também apresentavam risco aumentado de ter um diagnóstico de TEA. Amiet et al. (2013) observaram que em famílias multiplex, quando mais de um membro da família tem TEA, 12,8% das pessoas tinham epilepsia e quando analisaram famílias simplex, quando apenas um membro tem TEA, apenas 2,4% apresentavam epilepsia e que 2,2% dos irmãos sem TEA tinham epilepsia⁴³.

O alto risco do TEA na prole de pessoas com epilepsia pode ser devido à exposição fetal a medicamentos antiepiléticos no útero^{44,45} sugerem ainda que pode haver uma causa genética comum entre os dois transtornos que predispõe os indivíduos à alta comorbidade observada entre as condições, pois a presença de um ou outro distúrbio aumenta muito a probabilidade do desenvolvimento do outro⁴⁴.

Em termos de mecanismos fisiopatológicos, foi proposto que a comorbidade entre TEA e epilepsia pode ser devido ao compartilhamento de mecanismos que resultam em plasticidade anormal de origem genética⁴³. Além de várias vias biológicas poderem estar envolvidas, incluindo a regulação da transcrição dos genes, crescimento celular, função do canal sináptico e manutenção da estrutura sináptica³.

Este estudo apresentou algumas limitações. A obtenção dos dados foi através de relatos das mães, o que pode ter ocorrido viés de memória. Outra limitação do presente estudo, é que pode ter ocorrido omissão dos casos de familiares com transtornos psiquiátricos, visto que os problemas de saúde mental ainda são vistas com preconceito e algumas famílias tendem a escondê-las; Destaca-se também como limitação o fato dos diagnósticos do TEA terem sido realizados por diferentes equipes, sem uma padronização. Apesar das limitações apontadas, ressalta-se que esse foi o primeiro estudo sobre o TEA realizado na América Latina com uma dimensão amostral dessa magnitude (248 casos e 886 controles); as análises estatísticas foram ajustadas para diversos fatores sabidamente associados ao TEA e a distúrbios psiquiátricos; e, o diagnóstico dos indivíduos do grupo caso não foi por relato, sendo confirmados por profissionais habilitados.

Conclusões

Este estudo sugere que crianças/adolescentes com TEA tem uma maior chance de história familiar de desordens psiquiátricas, especialmente, TEA, TDAH e epilepsia. Esses achados podem ter importantes implicações tanto para a Psiquiatria Clínica quanto para a Saúde Pública, uma vez que esses achados podem ser usados para formar um perfil clínico de pessoas com transtorno psiquiátrico que correm risco de ter familiar com TEA.

Deve-se enfatizar a importância dos profissionais de saúde que trabalham com transtornos psiquiátricos, para um cuidado especial para com familiares em relação aos sinais do TEA, pois essa medida pode facilitar o diagnóstico e a intervenção imediatos e, conseqüentemente, um melhor prognóstico para as pessoas com esse transtorno.

Contribuições individuais

Ionara Aparecida Mendes Cezar, Fernanda Alves Maia e Marise Fagundes Silveira participaram de todas as fases do estudo, coleta, análise e interpretação de dados, redação e revisão crítica do texto. Gabriel Lopes Mangabeira, Vanessa Souza de Araújo Saeger, Laura Vicuña Santos Bandeira, Steffany Nunes Oliveira, Maria Rachel Alves, contribuíram na análise e interpretação de dados e redação do texto. Ana Júlia Soares Oliveira participou da coleta dos dados e redação do artigo. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final e concordam em prestar contas de todos os aspectos do trabalho.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (Fapemig), cujo financiamento baseou-se no Processo CDS-APQ-02346-14 (Edital 01/2014 – Demanda Universal); ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes); à Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes); aos estudantes de iniciação científica; aos membros do grupo de pesquisa SAMTEA; à Associação Norte Mineira de Apoio ao Autista (ANDA). Às mães e aos gestores das escolas.

Referências

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
2. Pondé MP, Novaes CM, Losapio MF. Frequency of symptoms of attention deficit and hyperactivity disorder in autistic children. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(1):103-6.
3. Lee DO, Ousley OY. Attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in a clinic sample of children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16(6):737-46.

4. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*. 2003;2(2):104-13.
5. Bonatto SJ, Kerner M, Merelles S, Pondé MP. The prevalence of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in parents of children with autism spectrum disorder. *Psychiatry Res*. 2016;240:1-3.
6. Rommelse Nanda N. J., et al. Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 19:281–295
7. Leonard H, Glasson E, Nassar N, Whitehouse A, Bebbington A, Bourke J, et al. Autism and intellectual disability are differentially related to sociodemographic background at birth. *PLoS One*. 2011;6(3):e17875.
8. Fairthorne J, Hammond G, Bourke J, de Klerk N, Leonard H. Maternal Psychiatric Disorder and the Risk of Autism Spectrum Disorder or Intellectual Disability in Subsequent Offspring *J Autism Dev Disord*. 2015;46(2):523-33.
9. Pereira A, Pegoraro LFL, Cendes F. Autismo e Epilepsia: Modelos e Mecanismos. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2012;18(3):92-96.
10. Joshi G, Petty C, Wozniak J, Henin A, Fried R, Galdo M, et al. The heavy burden of psychiatric comorbidity in youth with autism spectrum disorders: a large comparative study of a psychiatrically referred population. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(11):1361-70.
11. van Steensel FJ, Bögels SM, de Bruin EI. Psychiatric Comorbidity in Children with Autism Spectrum Disorders: A Comparison with Children with ADHD. *J Child Fam Stud*. 2013;22(3):368-376.
12. Rosa M, Puig O, Lázaro L, Calvo R. Socioeconomic status and intelligence quotient as predictors of psychiatric disorders in children and adolescents with high-functioning autism spectrum disorder and in their siblings. *Autism*. 2016;20(8):963-972.
13. Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, Kermarrec S, Cohen D, Bronsard G, et al. Gene × Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Front Psychiatry*. 2014;5:53
14. Keil KP, Lein PJ. DNA methylation: a mechanism linking environmental chemical exposures to risk of autism spectrum disorders? *Environ Epigenet*. 2016;2(1):1-15.
15. Newschaffer CJ. The Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu. Rev. Public Health*. 2007;(28):235–58.
16. Daniels JL, Forssen U, Hultman CM, Cnattingius S, Savitz DA, Feychting M, et al. Parental psychiatric disorders associated with autism spectrum disorders in the offspring. *Pediatrics*. 2008;121(5):1357-62.

17. Eriksson MA, Westerlund J, Anderlid BM, Gillberg C, Fernell E. First-degree relatives of young children with autism spectrum disorders: some gender aspects. *Res Dev Disabil.* 2012;33(5):1642-8.
18. Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Agerbo E, et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol.* 2005;161(10):916-25.
19. Jokiranta-Olkonemi E. Risk of Psychiatric and Neurodevelopmental Disorders Among Siblings of Proband With Autism Spectrum Disorders. *JAMA Psychiatry.* 2016 Jun 01;73(6):622-9.
20. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The Familial Risk of Autism. *JAMA.* 2014 May 07; 311(17): 1770–1777.
21. Maia FA, Oliveira LMM, Alves MR, Bandeira LVS, Silva VB, Nunes NF, et al. Transtorno do espectro do autismo e idade dos genitores: estudo de caso-controle no Brasil. *Cad. Saúde Pública.*2018
22. Maia FA, Oliveira LMM, Almeida MTC, Alves MR, Saeger VSA, Silva VB, et al.. Autism Spectrum Disorder and Postnatal Factors: A Case-Control Study In Brazil. *Rev Paul Pediatr.* 2019.
23. Quinlan CA, McVeigh KH, Driver CR, Govind P, Karpati A. Parental Age and Autism Spectrum Disorders Among New York City Children 0-36 Months of Age. *Matern Child Health J.* 2015;19(8):1783-90.
24. Budi LPR, Sitaresmi MN, Windiani IGAT. Paternal and maternal age at pregnancy and autism spectrum disorders in offspring. *Paediatr Indones.* 2015; 55(6):345-51.
25. Xavier RB, Jannotti CB, Silva KS, Martins AC. Reproductive risk and family income: analysis of the profile of pregnant women. *Ciênc Saude Coletiva.* 2013;18:1161-71.
26. Losapio MF, Pondé MP. Translation into Portuguese of the M-CHAT Scale for early screening of autism. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul.* 2008;30:221-9.
27. Yirmiya N, Shaked M. Psychiatric disorders in parents of children with autism: a meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 2005;1:69–83
28. Schnabel A, Youssef GJ, Hallford DJ, et al. Psychopathology in parents of children with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis of prevalence. *SAGE.* 2019;1-15.
29. Xie S, Karlsson H, Dalman C, et al. Family History of Mental and Neurological Disorders and Risk of Autism. *JAMA Network Open: Psychiatry.* 2019;2(3):e190154.
30. Lawrence, D., Kisely, S., & Pais, J. (2010). The epidemiology of excess mortality in people with mental illness. *Canadian Journal of Psychiatry,* 55(12), 752–760.

32. Langridge, A., Glasson, E., Nassar, N., Jacoby, P., Pennell, C., Hagan, R., & Stanley, F.(2013). Maternal conditions and perinatal characteristics associated with autism spectrum disorder and intellectual disability. *PLoS One*, 8(1), e50963.
31. Yeargin-Allsopp, M., Murphy, C., Cordero, J., Decouffle, P., & Hollowell, J. (1997). Reported biomedical causes and associated medical conditions for mental retardation among 10 year old children, metropolitan Atlanta, 1985 to 1987. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 39, 142–149.
33. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2011; 41:891-902.
34. Hamade A, Salameh P, Medlej-Hashim M, Hajj-Moussa E, Saadallah-Zeidan N, Rizk F. Autism in children and correlates in Lebanon: a pilot case-control study. *Journal of research in health sciences*. 2013; 13:119-24.
35. Nijmeijer JS, Arias-Vásquez A, Rommelse NNJ, Altink ME. Identifying Loci for the Overlap Between ADHD and ASD Using a Genome-wide QTL Linkage Approach. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 July ; 49(7): 675–685.
36. Reiersen AM, Constantino JN, Grimmer M, Martin NG, Todd RD. Evidence for Shared Genetic Influences on Self-Reported ADHD and Autistic Symptoms in Young Adult Australian Twins. *Twin Res Hum Genet*. 2008 December ; 11(6): 579–585.
37. Ronald A, Simonoff E, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. Evidence for overlapping genetic influences on autistic and ADHD behaviours in a community twin sample. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008 May;49(5):535-42.
38. Van Steijn DJ, Richards JS, Oerlemans AM, et al. The cooccurrence of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in parents of children with ASD or ASD with ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2012;
39. Olsson MB, Hwang CP. Depression in mothers and fathers of children with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2001; 45:535-543.
40. Matson, J., & Shoemaker, M. Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders. *Research in Developmental Disabilities*, 2009; 30(6) : 1107–1114.
41. Feero, W., Guttmacher, A., Mefford, H., Batshaw, M., & Hoffman, E. Genomics, intellectual disability, and autism. *New England Journal of Medicine*, 2012; 366(8): 733–743.
42. Petterson, B., Leonard, H., Bourke, J., Sanders, R., Chalmers, R., Jacoby, P., & Bower, C. IDEA (Intellectual Disability Exploring Answers): A population-based database for intellectual disability in Western Australia. *Annals of Human Biology*, 2005; 32(2): 237–243.

43. Amiet C, Gourfinkel-An I, Laurent C. Does epilepsy in multiplex autism pedigrees define a different subgroup in terms of clinical characteristics and genetic risk?. *Molecular Autism*. 2013;47(4):1-16.
44. Strasser L, Downes M, Kung J, Cross JH, De Hann M. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2017 Nov 09; 60:19-29.
45. Sundelin, H. E. K., & Ludvigsson, J. F. Autism and epilepsy: A population-based nationwide cohort study. *Neurology*, 2016.

TABELAS

Tabela 1: Distribuição dos casos e controle segundo características das crianças e dos genitores, Montes Claros, MG, 2016.

Variáveis	Grupo caso	Grupo controle	Total*	OR _b (IC-95%)	p- valor**
	n (%)	n (%)	n (%)		
Características das crianças					
Sexo					
Masculino	201(81,0)	449(50,7)	650(57,3)	4,16 (2,95-5,87)	<0,001
Feminino	47(19,0)	437(49,3)	484(42,7)	1,00	
Ordem de nascimento					
Primogênito	138(57,0)	422(48,7)	560(50,5)	1,40 (1,05-1,86)	0,023
Não primogênito	104(43,0)	444(51,3)	548(49,5)	1,00	
Sofrimento fetal					
Sim	50(20,2)	82(9,3)	132(11,6)	2,48(1,69-3,64)	<0,001
Não	198(79,8)	804(90,7)	1002(88,4)	1,00	
Características materna					
Cor de pele					
Branca	66(26,6)	149(16,8)	215(19,0)	1,79(1,29-2,50)	<0,001
Não branca	182(73,4)	737(83,2)	919(81,0)	1,00	
Idade no parto (em anos)					
≥35	53(21,4)	149(16,8)	202(17,8)	2,27(1,46-3,53)	<0,001
25 a 34	149(60,1)	443(50,0)	592(52,2)	2,15(1,50-3,09)	
< 25	46(18,5)	294(32)	340(30,0)	1,00	<0,001

* OR_b: Odds Ratio bruta; IC: Intervalo de confiança; *Os totais podem variar em função das variáveis que não foram respondidas (*missing*); **Teste Qui-quadrado..

Tabela 2: Distribuição dos casos e controles segundo histórico de transtornos familiares entre parentes das crianças/adolescente com TEA, Montes Claros – MG, 2016.

Variáveis	Grupo caso	Grupo controle	Total*	OR _b (IC 95%)	p-valor**
	n (%)	n (%)	n (%)		
Possui familiar com qualquer transtorno psiquiátrico					
Sim	152(61,3)	263(29,7)	415(36,6)	3,73(2,80-5,03)	<0,001
Não	96(38,7)	623(70,3)	717(63,4)	1,00	
Possui familiar com TEA					
Sim (1º grau)	13(5,2)	1(0,1)	14(1,2)	54,77(7,12-421,17)	<0,001
Sim (2º grau ou mais)	38(15,3)	55(6,2)	93(8,2)	2,91(1,87-4,53)	<0,001
Não	197(79,4)	830(93,7)	1027(90,6)	1,00	
Possui familiar com TDAH					
Sim (1º grau)	10(4,0)	10(1,1)	20(1,8)	4,21(1,73-10,27)	<0,001
Sim (2º grau ou mais)	46(18,5)	67(7,6)	113(10,0)	2,89(1,93-4,35)	<0,001
Não	192(77,4)	809(91,3)	1001(88,3)	1,00	
Possui familiar com DI					
Sim (1º grau)	2(0,8)	7(0,8)	9(0,8)	1,08(0,23-5,29)	0,914
Sim (2º grau ou mais)	27(10,9)	41(4,7)	68(6,0)	2,52(1,51-4,18)	<0,001
Não	218(88,3)	832(94,5)	1050(93,2)	1,00	
Possui familiar com epilepsia					
Sim (1º grau)	5(2,0)	18(2,0)	23(2,0)	1,07(0,39-2,91)	0,898
Sim (2º grau ou mais)	37(14,9)	76(8,6)	113(10,0)	1,87(1,23-2,85)	0,004
Não	208(83,1)	792(89,4)	998(88,0)	1,00	

OR_b: Odds Ratio bruta; IC: Intervalo de confiança; *Os totais podem variar em função das variáveis que não foram respondidas (*missing*); **Teste Qui-quadrado.

Tabela 3: *Odds ratio* ajustada, com respectivos intervalos de confiança de 95%, para o Transtorno do Espectro do Autismo segundo transtornos familiares entre parentes de crianças ou adolescentes. Montes Claros, MG, 2016.

Variáveis	Modelo 1*		Modelo 2**	
	OR _a (IC-95%)	p-Valor	OR _a (IC-95%)	p-Valor
Possui familiar com qualquer transtorno psiquiátrico				
Sim	3,68(2,68-5,05)	<0,001	-	-
Não	1,00			
Possui familiar com TEA				
Sim	-	-	3,37(2,09-5,43)	<0,001
Não			1,00	
Possui familiar com TDAH				
Sim	-	-	2,19(1,41-3,39)	<0,001
Não			1,00	
Possui familiar com DI				
Sim	-	-	1,77(0,97-3,23)	0,061
Não			1,00	
Possui familiar com Epilepsia				
Sim	-	-	1,91(1,20-2,98)	0,006
Não			1,00	

Modelos ajustados para sexo da criança, ordem de nascimento, sofrimento fetal, cor de pele materna e idade materna. OR_a: *Odds Ratio* ajustada; IC: Intervalo de confiança; $X^2_{HL}=0,363$; Pseudo $R^2_N=0,24$; $X^2_{HL}=0,29$; Pseudo $R^2_N=0,24$; HL= teste Hosmer-Lemeshow; N= Nagelkerke.

5 CONCLUSÕES

Os resultados desse estudo apontam que crianças ou adolescentes com TEA possuem maiores chances (OR=3,68; IC_{95%}:2,68-5,05) de ter um familiar com transtorno psiquiátrico, seja TEA, TDAH, DI ou Epilepsia. Quando esses transtornos foram analisados separadamente, constatou-se que as crianças ou adolescentes com TEA apresentaram maiores chances de ter um familiar com TEA (OR=3,37; IC_{95%}: 2,09-5,43); com TDAH (OR=2,19; IC_{95%}:1,41-3,39); com DI (OR=1,77; IC_{95%}:0,97-3,23) e com epilepsia (OR=1,91; IC_{95%}:1,20-2,98). Espera-se que os resultados deste estudo possam auxiliar a Psiquiatria Clínica na formação de um perfil clínico de pessoas com TEA, que apresentam risco de ter familiar com transtorno psiquiátrico.

Esses achados, juntamente com outros encontrados no âmbito da pesquisa “Transtorno do Espectro do Autismo em Montes Claros: um estudo de caso-controle” serão reunidos em um relatório técnico, que será disponibilizado aos profissionais da atenção primária e secundária em saúde no Brasil, colaborando com a saúde pública no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Kanner L. Autistic Disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943; 2: 217-250.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3th rev. ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 1988. 1301 p.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th rev. ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994. 866 p.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
5. Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *MMWR Surveill Summ*. 2014;63(2):1-21.
6. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric research*. 2009; 65 (6): 591-598.
7. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ*. 2020; 69: 1–12.
8. Lejarraga H, Menendez AM, Menzano E, Guerra L, Biancato S, Pianelli P, et al. Screening for developmental problems at primary care level: a field programme in San Isidro, Argentina. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2008; 22(2): 180-187.
9. Montiel-Nava C, Pena JA. Epidemiological findings of pervasive developmental disorders in a Venezuelan study. *Autism: the international journal of research and practice*. 2008; 12(2): 191-202.
10. van Balkom ID, Bresnahan M, Vuijk PJ, Hubert J, Susser E, Hoek HW. Paternal age and risk of autism in an ethnically diverse, non-industrialized setting: Aruba. *PloS one*. 2012; 7(9): 450-490.
11. Paula CS, Ribeiro SH, Fombonne E, Mercadante MT. Brief report: prevalence of pervasive developmental disorder in Brazil: a pilot study. *Journal of autism and developmental disorders*. 2011; 41(12): 1738-1742.
12. Martinez-Morga M, Quesada-Rico MP, Bueno C, Martinez S. Neurobiological bases of

autistic spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: neural differentiation and synaptogenesis. *Rev Neurol*. 2018; 66(1): 97-102.

13. Voineagu I, Eapen V. Converging Pathways in Autism Spectrum Disorders: Interplay between Synaptic Dysfunction and Immune Responses. *Frontiers in human neuroscience*. 2013; 7: 738.
14. Aldinger KA, Lane CJ, Veenstra-VanderWeele J, Levitt P. Patterns of Risk for Multiple Cooccurring Medical Conditions Replicate Across Distinct Cohorts of Children with Autism Spectrum Disorder. *Autism research: official journal of the International Society for Autism Research*. 2015; 8(6):771-781.
15. Zerbo O, Leong A, Barcellos L, Bernal P, Fireman B, Croen LA. Immune mediated conditions in autism spectrum disorders. *Brain, behavior, and immunity*. 2015; 46: 232-236.
16. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of general psychiatry*. 2011; 68(11): 1095-1102.
17. Keil KP, Lein PJ. DNA methylation: a mechanism linking environmental chemical exposures to risk of autism spectrum disorders? *Environmental epigenetics* 2016; 2(1):1-15.
18. LaSalle JM. Epigenomic strategies at the interface of genetic and environmental risk factors for autism. *Journal of human genetics*. 2013; 58(7): 396-401.
19. Nardone S, Elliott E. The Interaction between the Immune System and Epigenetics in the Etiology of Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in neuroscience*. 2016; 10: 329.
20. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature* 2012; 485(7397): 237-241.
21. 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.
22. Froehlich-Santino W, Tobon AL, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, et al. Prenatal and Perinatal Risk Factors in a Twin Study of Autism Spectrum Disorders. *Journal of Psychiatric Research*. 2014; 54 (1): 100-108.
23. Coutinho JVSC, Bosso RMV. Autismo e genética: uma revisão de literatura. *Revista Científica do Itpac*. 2015; 8(1): 1-14.
24. Loke YJ, Hannan AJ, Craig JM. The role of epigenetic change in autism spectrum disorders.

- Frontiers in Neurology. 2015; 6(1): 107.
25. Duan G, Yao M, Ma Y, Zhang W. Perinatal and background risk factors for childhood autism in central China. *Psychiatry research*. 2014; 220(1-2): 410-417.
 26. Maramara LA, He W, Ming X. Pre and perinatal risk factors for autism spectrum disorder in a New Jersey cohort. *Journal of child neurology*. 2014; 29(12): 1645-1651.
 27. George B, Padmam MS, Nair MK, Leena ML, Russell PS. CDC Kerala 13: Antenatal, natal and postnatal factors among children (2-6 y) with autism--a case control study. *Indian journal of pediatrics*. 2014; 81: 133-137.
 28. Hamadé A, Salameh P, Medlej-Hashim M, Hajj-Moussa E, Saadallah-Zeidan N, Rizk F. Autism in children and correlates in Lebanon: a pilot case-control study. *J Res Health Sci*. 2013; 13(2): 119-124.
 29. Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Agerbo E, et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *American journal of epidemiology*. 2005; 161(10): 916-925.
 30. Maia FA, Oliveira LMM, Almeida MTC, Alves MR, Saeger VSA, Silva VB, et al. Autism spectrum disorder and postnatal factors: a case-control study in Brazil. *Revista Paulista de Pediatria*. 2019; 37(4): 398-405.
 31. Zhang X, Lv CC, Tian J, Miao RJ, Xi W, Hertz-Picciotto I, et al. Prenatal and perinatal risk factors for autism in China. *Journal of autism and developmental disorders*. 2010; 40(11): 1311-1321.
 32. Maia FA, Almeida MTC, Alves MR, Bandeira LVS, Silva VB, Nunes NF, et al. Transtorno do espectro do autismo e idade dos genitores: estudo de caso-controle no Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2018; 34(8): 1-14.
 33. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ* 2018; 67(6): 1-23.
 34. Crafa D, Warfa N. Maternal migration and autism risk: systematic analysis. *Int Rev Psychiatry*. 2015; 27(1): 64-71.
 35. Gal G, Abiri L, Reichenberg A, Gabis L, Gross R. Time trends in reported autism spectrum disorders in Israel, 1986-2005. *J Autism Dev Disord*. 2012; 42(3): 428-431.
 36. Rogge N, Janssen J. The Economic Costs of Autism Spectrum Disorder: A Literature Review.

- J Autism Dev Disord. 2019; 49(7): 2873-2900.
37. Júnior WC. Custo familiar com autismo infantil [dissertação]. Belo Horizonte: Instituto Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais; 2010. 50 p. Mestrado em Ciências da Saúde.
 38. Joshi G, Petty C, Wozniak J, Henin A, Fried R, Galdo M, et al. The heavy burden of psychiatric comorbidity in youth with autism spectrum disorders: a large comparative study of a psychiatrically referred population. *J Autism Dev Disord*. 2010; 40(11): 1361-1370.
 39. van Steensel FJ, Bögels SM, de Bruin EI. Psychiatric Comorbidity in Children with Autism Spectrum Disorders: A Comparison with Children with ADHD. *J Child Fam Stud*. 2013; 22(3): 368-376.
 40. Rosa M, Puig O, Lázaro L, Calvo R. Socioeconomic status and intelligence quotient as predictors of psychiatric disorders in children and adolescents with high-functioning autism spectrum disorder and in their siblings. *Autism*. 2016; 20(8): 963-972.
 41. Pondé MP, Novaes CM, Losapio MF. Frequency of symptoms of attention deficit and hyperactivity disorder in autistic children. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010; 68(1): 103-106.
 42. Lee DO, Ousley OY. Attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in a clinic sample of children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006; 16(6):737-746.
 43. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*. 2003; 2(2): 104-113.
 44. Bonatto SJ, Kerner M, Merelles S, Pondé MP. The prevalence of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in parents of children with autism spectrum disorder. *Psychiatry Res*. 2016; 240(4): 1-3.
 45. Rommelse-Nanda NJ. Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 19(5): 281–295.
 46. Leonard H, Glasson E, Nassar N, Whitehouse A, Bebbington A, Bourke J, et al. Autism and intellectual disability are differentially related to sociodemographic background at birth. *PLoS One*. 2011; 6(3): 178-175.
 47. Fairthorne J, Hammond G, Bourke J, de Klerk N, Leonard H. Maternal Psychiatric Disorder and the Risk of Autism Spectrum Disorder or Intellectual Disability in Subsequent Offspring *J Autism Dev Disord*. 2015; 46(2): 523-533.
 48. Pereira A, Pegoraro LFL, Cendes F. Autismo e Epilepsia: Modelos e Mecanismos. *J Epilepsy*

- Clin Neurophysiol. 2012; 18(3): 92-96.
49. Eriksson MA, Westerlund J, Anderlid BM, Gillberg C, Fernell E. First-degree relatives of young children with autism spectrum disorders: some gender aspects. *Res Dev Disabil*. 2012; 33(5): 1642-1648.
 50. Jokiranta-Olkonieni E. Risk of Psychiatric and Neurodevelopmental Disorders Among Siblings of Proband With Autism Spectrum Disorders. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73(6): 622-629.
 51. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The Familial Risk of Autism. *JAMA*. 2014; 311(17): 1770–1777.
 52. Daniels AM, Mandell DS. Explaining differences in age at autism spectrum disorder diagnosis: a critical review. *Autism*. 2013; 0(0): 1-15.
 53. Xie S, Karlsson H, Dalman C, et al. Family History of Mental and Neurological Disorders and Risk of Autism. *JAMA Network Open: Psychiatry*. 2019; 2(3): 1-24.
 54. Yirmiya N, Shaked M. Psychiatric disorders in parents of children with autism: a meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2005; 1(1): 69–83
 55. Schnabel A, Youssef GJ, Hallford DJ, Hartley EJ, McGillivray JA, Stewart M, et al. Psychopathology in parents of children with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis of prevalence. *Autism*. 2020; 5(1): 26-40.
 56. Lawrence, RA. The risks of not breastfeeding: new associations. *Breastfeed Med*. 2014; 9(5): 237–238.
 57. Yeargin-Allsopp M, Rice C, Karapurkar T, Doernberg N, Boyle C, Murphy C. Prevalence of autism in a US metropolitan area. *JAMA*. 2003; 289(1): 49-55.
 58. Langridge A, Glasson E, Nassar N, Jacoby P, Pennell C, Hagan R, Stanley F. Maternal conditions and perinatal characteristics associated with autism spectrum disorder and intellectual disability. *PLoS One*. 2013; 8(1): 50-63.
 59. Nijmeijer JS, Arias-Vásquez A, Rommelse NNJ, Altink ME. Identifying Loci for the Overlap Between ADHD and ASD Using a Genome-wide QTL Linkage Approach. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 49(7): 675–685.
 60. Reiersen AM, Constantino JN, Grimmer M, Martin NG, Todd RD. Evidence for Shared Genetic Influences on Self-Reported ADHD and Autistic Symptoms in Young Adult Australian Twins. *Twin Res Hum Genet*. 2008; 11(6): 579–585.

61. Ronald A, Simonoff E, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. Evidence for overlapping genetic influences on autistic and ADHD behaviours in a community twin sample. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008; 49(5): 535-542.
62. van Steijn DJ, Richards JS, Oerlemans AM, de Ruiter SW, van Aken MA, Franke B, et al. The co-occurrence of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in parents of children with ASD or ASD with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012; 53(9): 954-963.
63. Olsson MB, Hwang CP. Depression in mothers and fathers of children with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2001; 45(1): 535-543.
64. Matson J, Shoemaker M. Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders. *Research in Developmental Disabilities*, 2009; 30(6): 1107–1114.
65. Feero W, Guttmacher A, Mefford H, Batshaw M, Hoffman E. Genomics, intellectual disability, and autism. *New England Journal of Medicine*, 2012; 366(8): 733–743.
66. Petterson, B., Leonard, H., Bourke, J., Sanders, R., Chalmers, R., Jacoby, P., & Bower, C. IDEA (Intellectual Disability Exploring Answers): A population-based database for intellectual disability in Western Australia. *Annals of Human Biology*, 2005; 32(2): 237–243.
67. Amiet C, Gourfinkel-An I, Laurent C. Does epilepsy in multiplex autism pedigrees define a different subgroup in terms of clinical characteristics and genetic risk? *Molecular Autism*. 2013; 47(4): 1-16.
68. Strasser L, Downes M, Kung J, Cross JH, De Hann M. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2017; 60 (9):19-29.
69. Sundelin HE, Larsson H, Lichtenstein P, Almqvist C, Hultman CM, Tomson T, et al. Autism and epilepsy: A population-based nationwide cohort study. *Neurology*. 2016; 87(2): 192-197.
70. Lee SY, Lee AR, Hwangbo R, Han J, Hong M, Bahn GH. Is Oxytocin Application for Autism Spectrum Disorder Evidence-Based? *Exp Neurobiol*. 2015; 24(4): 312-324.
71. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2011; 41(7): 891-902.
72. Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, et al. Recurrence Risk for Autism Spectrum Disorders: A Baby Siblings Research Consortium Study. *Pediatrics*. 2011; 128(3): 488-495.

73. Feinberg JI, Bakulski KM, Jaffe AE, Tryggvadottir R, Brown SC, Goldman LR, et al. Paternal sperm DNA methylation associated with early signs of autism risk in an autism-enriched cohort. *International journal of epidemiology*. 2015; 44(4): 1199-1210.
74. Quinlan CA, McVeigh KH, Driver CR, Govind P, Karpati A. Parental Age and Autism Spectrum Disorders Among New York City Children 0-36 Months of Age. *Matern Child Health J*. 2015; 19(8): 1783-1790.
75. Budi LPR, Sitaresmi MN, Windiani IGAT. Paternal and maternal age at pregnancy and autism spectrum disorders in offspring. *Paediatr Indones*. 2015; 55(6): 345-351.
76. Xavier RB, Jannotti CB, Silva KS, Martins, AC. Reproductive risk and family income: analysis of the profile of pregnant women. *Ciênc Saude Coletiva*. 2013; 18(1): 1161-71.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Instrumento de coleta de dados



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



QUESTIONÁRIO DE FATORES PRÉ-NATAL, PERINATAL E PÓS-NATAL ASSOCIADOS AO RISCO
DO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO/TEA

Data: ___/___/_____

Início: ___:___ Fim: ___:___ Tempo: ___ h ___ min.

Entrevistador(a): _____ Local: _____

Num Questionário:

IDENTIFICAÇÃO

1. Nome completo da CRIANÇA :	
2. Data de NASCIMENTO da criança:	2.DNCRI__I__I__I__I__I__I __I__I__I__I
3. IDADE atual da criança em ANOS :	3.IDADECRI__I__I
4. Nome da ESCOLA onde estuda a CRIANÇA :	
5. A ESCOLA é: 0. Pública 1. Privada	5.ESCOLAI__I
6. Qual ANO/SÉRIE :	6.SERIEI__I__I

DADOS PESSOAIS DOS PAIS

7. Nome completo da MÃE :	
8. ENDEREÇO atual da MÃE :	
9. TELEFONE de contato da MÃE :	
10. Idade ATUAL da MÃE (em anos):	10.IDAMA EAT I__I__I
11. Idade da MÃE na data do PARTO da criança (em anos):	11.IDAMA EPARTO I__I__I
12. Nome completo do PAI :	
13. TELEFONE de contato do PAI :	
14. Idade ATUAL do PAI (em anos):	14.IDAPA IA

3. De 4 a 6 salários mínimos (de R\$3.152,00 a R\$ 4.728,00) 4. De 6 a 8 salários mínimos (de R\$ 4.728,00 a R\$ 6.304,00) 5. Maior que 8 salários mínimos (maior que R\$ 6.304,00) 6. Não quero responder																																																																								
26. QUANTIDADE de membros na família (considere as pessoas que moram juntas na mesma residência, exceto os empregados domésticos): _____ pessoas	26.QUANMEMFAMI_ __I																																																																							
27. Tipo de RESIDÊNCIA : 0. Alugada 1. Casa própria 2. Cedida	27.TIPORESI __I																																																																							
28. Quais e quantos dos itens abaixo HÁ em sua CASA (lembre-se que devem ser itens FUNCIÓNANTES)?	28. CRITBRASIL I__I__I																																																																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">BENS QUE POSSUI</th> <th colspan="5">NÚMERO DE ÍTENS</th> </tr> <tr> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4 ou mais</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Televisão em cores</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4 ou mais</td> </tr> <tr> <td>Rádio (não vale de carro)</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4 ou mais</td> </tr> <tr> <td>Banheiro (tenha vaso sanitário)</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4 ou mais</td> </tr> <tr> <td>Automóvel (só carros. Não vale veículos que usados somente para trabalho e se for usado para tal não contar)</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4 ou mais</td> </tr> <tr> <td>Empregada mensalista</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4 ou mais</td> </tr> <tr> <td>Aspirador de pó</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4 ou mais</td> </tr> <tr> <td>Máquina de lavar</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4 ou mais</td> </tr> <tr> <td>Vídeo cassete/ou DVD</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4 ou mais</td> </tr> <tr> <td>Geladeira</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4 ou mais</td> </tr> <tr> <td>Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4 ou mais</td> </tr> </tbody> </table>	BENS QUE POSSUI	NÚMERO DE ÍTENS					0	1	2	3	4 ou mais	Televisão em cores	0	1	2	3	4 ou mais	Rádio (não vale de carro)	0	1	2	3	4 ou mais	Banheiro (tenha vaso sanitário)	0	1	2	3	4 ou mais	Automóvel (só carros. Não vale veículos que usados somente para trabalho e se for usado para tal não contar)	0	1	2	3	4 ou mais	Empregada mensalista	0	1	2	3	4 ou mais	Aspirador de pó	0	1	2	3	4 ou mais	Máquina de lavar	0	1	2	3	4 ou mais	Vídeo cassete/ou DVD	0	1	2	3	4 ou mais	Geladeira	0	1	2	3	4 ou mais	Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	1	2	3	4 ou mais	
BENS QUE POSSUI		NÚMERO DE ÍTENS																																																																						
	0	1	2	3	4 ou mais																																																																			
Televisão em cores	0	1	2	3	4 ou mais																																																																			
Rádio (não vale de carro)	0	1	2	3	4 ou mais																																																																			
Banheiro (tenha vaso sanitário)	0	1	2	3	4 ou mais																																																																			
Automóvel (só carros. Não vale veículos que usados somente para trabalho e se for usado para tal não contar)	0	1	2	3	4 ou mais																																																																			
Empregada mensalista	0	1	2	3	4 ou mais																																																																			
Aspirador de pó	0	1	2	3	4 ou mais																																																																			
Máquina de lavar	0	1	2	3	4 ou mais																																																																			
Vídeo cassete/ou DVD	0	1	2	3	4 ou mais																																																																			
Geladeira	0	1	2	3	4 ou mais																																																																			
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	1	2	3	4 ou mais																																																																			

DADOS DO PAI

29. Tipo SANGUÍNEO do PAI : 0. A 1. B 2. AB 3. O 4. Não sei/Não lembro	29.TIPOS ANPAI I__I
30. Fator RH do PAI : 0. Positivo 1. Negativo 2. Não sei/Não lembro	30.FATO RRHPAI I__I
31. Qual é o grau de ESCOLARIDADE do PAI ? 0. Analfabeto 1. 4ª série incompleta (antigo primário incompleto) 2. 4ª série completa (antigo primário completo) 3. 8ª série incompleta (fundamental incompleto) 4. 8ª série completa (fundamental completo) 5. Ensino médio incompleto (não terminou o 3ºcientífico) 6. Ensino médio completo (terminou o 3ºcientífico) 7. Superior incompleto 8. Superior completo 9. Pós-graduação 10. Não sei	31. ESCOLP AII__I

32. QUAL é a PRINCIPAL OCUPAÇÃO do PAI atualmente? 0. Empregado de empresa privada 4. Funcionário público 1. Empresário/empregador 5. Profissional liberal/Autônomo 2. Aposentado/encostado 6. Desempregado 3. Estudante 7. Não sei 4. Outros, qual (is)?	32.PROFPAIAT I__I__I
33. O PAI TRABALHOU com PRODUTO TÓXICO antes da gestação? 0. Sim 1. Não (se NÃO vá para a QUESTÃO 35) 2. Não sei/não lembro	33.PRODTOXPAI __I
34. Com QUAL produto?	34.QUALPRODTO XIPAI__I__I

FATORES PRÉ-NATAIS DA CRIANÇA

35. Tipo de GRAVIDEZ : 0. Única (em caso de gravidez ÚNICA vá para a QUESTÃO 39) 1-Múltipla (Gêmeos)	35.TIPOG RAV I__I
36. NÚMERO de gêmeos: 0. Dois 1. Três 2. Quatro ou mais	36.NUMGEMI __I
37. Os gêmeos são IDÊNTICOS (monozigóticos): 0. Sim 1. Não 2. Não sei	37.MONOZIGI__ I
38. Sexos DIFERENTES entre os gêmeos: 0. Sim 1. Não	38.SEXDI FGI__I
39. A CONCEPÇÃO foi realizada: 0. Naturalmente/tradicionalmente 3. Fertilização <i>in vitro</i> 1. Estimuladores da ovulação 4. Outros, qual (is)? 2. Inseminação intra uterina	39.CONCEPÇ AO I__I
40. Realizou o PRÉ-NATAL em que local? 0. Público (inclui o SUS) 3. Não realizou pré-natal 1. Privado (inclui plano de saúde/convênio) 2. Público/privado (ambos)	40.LOCALPR EI__I
41. NÚMERO de consultas pré-natais:	41.NCONSPRENA T I__I__I
42. PARIDADE (nº de filhos nascidos vivos):	42.NFILH O I__I__I
43. Qual a ORDEM de nascimento do filho em questão ? 0. Primeiro 1. Segundo 2. Terceiro 3. Quarto 4. Outro. Qual?	43.ORDNASC RI__I__I
44. Teve ABORTOS anteriores ao filho em questão ? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 46)	44.ABORANTI__ I
45. QUANTOS abortos? 0. Um 1. Dois 2. Três 3. Quatro 4. Cinco ou mais	45.QUANTAB ORTI__I
46. Qual é o INTERVALO (anos) entre os partos do filho em questão e do filho anterior a ele?	46.INTPARTOI__ I__I

47. Gravidez foi PLANEJADA ? 0. Sim 1. Não	47.GRAPLAN I__I
48. Gravidez foi bem ACEITA ? 0. Sim 1. Não	48.GRAA CEII__I
49. Teve algum tipo de ESTRESSE durante gestação? 0. Sim 1. Não	49.STRES GRA I__I
50. Teve DEPRESSÃO e/ou TRISTEZA e/ou ANSIEDADE durante a gestação? 0. Sim 1. Não	50.DEPT RISANSI __I
51. Quantas HORAS diárias trabalhadas (fora de casa) durante a gestação?	51.HORASTR MAE I__I__I
52. Teve AJUDA de alguém nos trabalhos DOMÉSTICOS durante a gestação? 0. Sim 1. Não	52.ATRD OMGESI __I
53. Como você classificaria seu estado de saúde ANTES da GESTAÇÃO ? 0. Muito bom 2. Bom 4. Regular 6. Ruim 1. Muito ruim 3. Não sabe 5. Não quis responder	53.SAUD EANTGE SI__I
54. Apresentou DIABETES GESTACIONAL ? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/não lembro	54.DIAB ETEGESI __I
55. Apresentou PRÉ-ECLAMPسيا/ ECLAMPسيا ? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/não lembro	55.ECLA GESI__I
56. Apresentou NÁUSEAS/VÔMITOS durante a gestação? 0. Sim 1. Não (se NÃO vá para a QUESTÃO 58)	56.NAUS/ VOM I__I
57. As náuseas/vômitos durante a gestação PREJUDICARAM a alimentação/saúde? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro	57.NAUS PREJ I__I
58. Usou algum MEDICAMENTO nos anos que ANTECEDERAM a gravidez por mais de um mês seguido? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro	58.USOREMA NTGESI__I
59. Usou MEDICAMENTOS durante a gestação? 0. Sim 1. Não (se NÃO vá para a QUESTÃO 63)	59.MEDD URGES I__I
60. Em que PERÍODO da gestação? 0. Primeiro trimestre 1. Segundo trimestre 2. Terceiro trimestre	60.PERU SOMEDI __I
61. QUAL classe de medicamento DURANTE a gestação? 0. Antitérmicos/ Analgésicos 4. Anti-inflamatórios 1. Antibióticos 5. Hormônios 2. Anticonvulsivantes 6. Antieméticos (enjoo, náusea, vômitos) 3. Antidepressivo 7. Corticoides 8. Outros, qual (is)?	61.QUALMEDGE SI__I

62. Com qual FREQUÊNCIA ? 0. Esporadicamente 1. Continuamente	62.FREQMEDGES I__I
63. Você PINTAVA ou ALISAVA o cabelo nos 10 anos que ANTECEDERAM a gravidez? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/não lembro	63.PINTAALISAA NTI__I
64. Você PINTOU ou ALISOU o cabelo DURANTE da gestação? 1. Sim 1. Não 2. Não sei/não lembro	64.PINTOUALISO DURI__I
65. Você recebeu VACINA durante a gestação? 0. Sim 1. Não (se NÃO vá para a QUESTÃO 67) 2. Não sei/Não lembro	65.VACINAGESI_ __I
66. QUANTAS doses? 0. Uma 1. Duas 2. Três 3. Quatro 4. Mais de quatro 5. Não sei/não lembro	66.QUANDOS EVACII__I
67. Realizou tratamento DENTÁRIO durante a gestação? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro	67.TRADENTEGE SI__I
68. Teve uso de ANESTESIA durante o tratamento DENTÁRIO ? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro	68.ANESTESIADE NTEI__I
69. Realizou RX durante a gestação? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro	69.RXGE ST I__I
70. Você teve INTERNAÇÕES durante a gestação? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 73) 2. Não sei/não lembro	70.INTER MAE I__I
71. QUANTAS internações durante a gestação?	71.NUMINTERGE S I__I__I
72. Qual o MOTIVO ? 0. Sangramento 2. Hipertensão 1. Infecção 3. Outros, qual (is)?	72.MOTI NTER I__I
73. Você teve SANGRAMENTO durante gestação? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 75) 2. Não sei/não lembro	73.SANG GEST I__I
74. Em QUAL período? 0. Primeiro trimestre 1. Segundo trimestre 2. Terceiro trimestre 3. Não sei/não lembro	74.PERS ANGESI_ __I
75. Teve INFEÇÕES durante gestação? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 77)	75.INFEC GES I__I
76. QUAL ? 0. Urinária 3. Garganta 5. Sinusite 7. Bronquite 1. Ouvido 4. Intestinal 6. Vaginal 8. Asma 2. Influenza A 9.Outro, qual (is)?	76.QUAL INFEC I__I
77. Você teve FEBRE durante a gestação? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/ Não lembro	77.FEBR EGESI_ __I

		I
78. Quantos QUILOS você GANHOU na gestação?		78.KGGES I__I__I
79. Você é ou já foi FUMANTE , ou seja, já fumou, ao longo de sua vida, pelo menos 100 cigarros (cinco maços de cigarros)? 0. Sim 1. Não (se NÃO vá para a QUESTÃO 87)		79.MAET ABG I__I
80. Hábito de FUMAR durante a GESTAÇÃO : 0. Sim (se SIM , vá para a QUESTÃO 83) 1. Não		80.FUMO GES I__I
81. Parou de fumar ANTES da gestação? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 84)		81.FUMA NTGE I__I
82. Quanto TEMPO ANTES da gestação (meses)?		82.PAROUAN TGESI__I__ _I
83. QUANTOS cigarros por dia DURANTE a gestação?		83.QTCIGDIA GES I__I__I
84. Fumou por quanto TEMPO (meses) durante a gestação?		84.TEMP FUG ES I__I
85. PAROU de fumar durante a gestação? 0. Sim 1. Não (Se NÃO vá para a QUESTÃO 87)		85.PAROUDURG ES I__I
86. Em qual MÊS de gestação parou?		86.MESP ARFU I__I
87. Você faz uso de bebida alcoólica ATUALMENTE ? 0. Sim 1. Não		87.USOALCATM AEI__I
88. Você FEZ USO de BEBIDA alcoólica durante a gestação? 0. Sim 1. Não (Se NÃO , vá para a QUESTÃO 93)		88.ALCO LGEST I__I
89. QUAL bebida você consumiu durante a gestação? 0. Cerveja 3. Pinga 1. Whisky 4. Vinho 2. Vodca 5. Outros, qual (is)?		89.QUALBEB DAMAE I__I
90. Quantos EPISÓDIOS (vezes) por semana (durante a gestação)?		90.EPISBEBMAEI __II__I
91. Número de DOSES por episódio: _____ Considere uma dose: meia garrafa ou 1 lata de cerveja, um cálice de vinho ou 1 dose de bebidas destiladas (aguardente, whisky, etc.)		91.NDOSEMAEI_ __I__I
92. Por quanto TEMPO (anos) faz ou fez uso de bebida alcoólica? _____		92.TEMPALM AEI__I__I
93. Você já FEZ/FAZ uso de DROGAS ILÍCITAS ? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 96)		93.DROGAMAEG ES I__I

110. QUAL? 0. Maconha 1. Crack 2. Heroína 3. Cocaína 4. Não sei/não quis responder 5. Outros, qual (is)?	110.QUALDROGP AI I__I
111. Quanto TEMPO (anos) foi usuário antes da gestação?	111.TEMUSDROP AI I__I__I
112. Qual a quantidade de LÍQUIDO AMNIÓTICO durante a gestação? 0. Normal 1. Pouco (oligoidrâmnio) 2. Muito (polidrâmnio) 3. Não sei/não lembro 4. Não sei/não lembro	112.LIQAMNI OTICOI__I
113. Fez uso de SULFATO FERROSO ? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 115) 2. Não sei/não lembro	113.SULFATOFE RRO I__I
114. Em QUAL período? 0. Alguns meses antes da gestação 1. Durante gestação 2. Antes e durante gestação 3. Após o parto 4. Não sei/não lembro	114.PERIODOSUL FATOI__I
115. Fez uso de ÁCIDO FÓLICO ? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 117) 2. Não sei/não lembro	115.USOACF OLICO I__I
116. Em QUAL período? 0. Alguns meses antes da gestação 1. Durante gestação 2. Antes e durante gestação 3. Não sei/não lembro	116.PERIODOACF OLICOI__I
117. Você teve DEPRESSÃO PÓS-PARTO ? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/não lembro	117.DEPRESAOP OSPARTOI__I

EVENTOS OCORRIDOS NO PARTO

118. Entrou em TRABALHO de PARTO naturalmente? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/não lembro	118.TRABPAR TO I__I
119. Quanto tempo durou o TRABALHO de PARTO ? 0. Menos de 8 horas 1. Entre 8 e 12 horas 2. Mais de 12 horas 3. Não sei/não lembro 4. Não entrei em trabalho de parto	119.TRABPAR TODEMI__ I
120. Houve indução por OCITOCINA (medicamento para aumentar as contrações)? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/não lembro	120.OCITOCINAP ARTOI__I
121. Qual foi o tipo de PARTO ? 0. Cesárea 1. Normal (se normal vá para a QUESTÃO 123) 2. Outro, qual(is)?	121.TIPO PARTO I__I
122. Se CESÁREO : 0. Planejado 1. Forçado induzido/Urgência	122.PAR TOCESA RI__I
123. Foi aplicada ANESTESIA no parto? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 125) 2. Não sei/não lembro	123.ANE STPART OI__I
124. QUAL?	124.QUALANEST

0. Peridural 1. Geral 2. Não sei/não lembro	3. Raquidiana 4. Combinada (peridural + Raquidiana) 5. Outros, qual (is)?	6. Local	ESIAI__I
125. ROMPEU precocemente a bolsa (após 20 semanas de gestação e antes do início das contrações que indicam o trabalho de parto)?			125. RUPTUR AMEM I__I
0. Sim	1. Não	2. Não sei/não lembro	

FATORES PERINATAIS DA CRIANÇA

126. A criança NASCEU com quantas SEMANAS ?	126. IGRN I__I__I
127. SEXO : 0. Masculino 1. Feminino	127. SEXORN I__I
128. PESO ao nascer em gramas:	128. PESONASC I__I__I__I__I
129. ESTATURA : _____ cm.	129. ESTAT RN I__I__I
130. APGAR 1. 1º min _____ 2. 5º min _____	130. APGAR R1 I__I__I 130.1APGAR R5 I__I__I
131. Circunferência da CABEÇA : Ao nascer: _____ cm 1 ano: _____ cm 5 anos _____ cm	131. CIRCUNCABNI __I__I 131.1. CIRCUNCAB UMI__I__I 131.2. CIRCUNCAB DOI__I__I
132. Apresentação FETAL normal (cabeça estava encaixada)? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro	132. APRES FETAL I__I
133. PRESENÇA de CHORO ao nascer? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro	133. PRESC HORO I__I
134. O recém-nascido teve SOFRIMENTO FETAL , lesão ou trauma no nascimento? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro	134. SOFRI FETALI__ I
135. O recém-nascido teve HIPÓXIA (faltou oxigênio) fetal? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro	135. HIPOXIAF ETALI__I
136. O recém-nascido teve dificuldade de iniciar RESPIRAÇÃO ao nascer? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro	136. DIFRE SPIRAR I__I
137. O recém-nascido recebeu TRATAMENTO com OXIGÊNIO ? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro	137. TRAOXIG I__I
138. O recém-nascido teve complicações com o CORDÃO UMBILICAL ?	138. COMCORD

3. Fimose	
154. A criança tem EPILEPSIA ? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro	154.EPILEPSI AFILHO I__I
155. A criança tem ou teve CONVULSÕES ? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 158) 2. Não sei/Não lembro	155.CONVUL FILHO I__I
156. Qual o TOTAL de eventos convulsivos ao longo da vida?	156.TOTALCONV ULSAOI__I
157. O PRIMEIRO evento convulsivo ocorreu com QUANTOS anos?	157.PRIMEIR ACONVUI__ I
158. A criança teve TRAUMATISMO CRANIANO ENCEFÁLICO (hemorragia/hematoma na cabeça)? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro	158.TRA UMACE I__I
159. A criança teve INFLAMAÇÃO do SISTEMA NERVOSO (meningite, encefalite)? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro	159.INFLAMAÇA OSNC I__I
160. A criança teve DIAGNÓSTICO de Transtorno do Espectro do Autismo/TEA ? 0. Sim 1. Não (se NÃO vá para a QUESTÃO 162)	160.FILH OTEAI__ I
161. Quantos ANOS a criança tinha quando recebeu o DIAGNÓSTICO ?	161.IDADEDIAGT EAI__I__I
162. A CRIANÇA nasceu com alguma MALFORMAÇÃO e/ou DOENÇA GENÉTICA ? 0. Sim 1. Não (se NÃO vá para a QUESTÃO 164)	162.NASCMALFI LHO I__I
163. QUAL ? 0. Síndrome de Down 3. Síndrome de Rett 5. Fenilcetonúria 1. X frágil 4. Outros, qual (is)? 2. Não identificada	163.QUALM ALFILHO I__I
164. Você teve algum OUTRO FILHO com alguma MALFORMAÇÃO ? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 166)	164.OUTFILHOM ALFOR I__I
165. QUAL malformação? 0. Síndrome de Down 3. Síndrome de Rett 1. X frágil 4. Outros, qual (is)? 2. Não identificada	165.QUALMALO UTFIL I__I
166. A criança tomou a VACINA TRÍPLICE VIRAL (contra sarampo, caxumba e rubéola) dada aos bebês aos 12 meses? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 170) 2. Não sei/Não lembro	167.VAC TRI I__I
167. A criança teve FEBRE após a vacina? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro	167.FEBREP OSVACII__I
168. Notou algum COMPORTAMENTO diferente na criança após tomar a vacina tríplice viral? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 170) 2. Não sei/Não lembro	168.COM POSVAC I__I
169. QUAL ? 0. Agressividade 3. Mais calmo	169.QUA COMVA

1. Sonolência 2. Parou de falar 4. Outro, qual (is)?	CI__I
170. A criança é ALÉRGICA ? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 172) 2. Não sei/Não lembro	170.ALERGIAFIL HO I__I
171. A QUE? 0. Leite 4. Glúten 7. Poeira 1. Lactose 5. Cheiro 2. Pêlos de animais 6. Corante 3. Outros. Qual(is)?	171.ALE RGAQUE I__I
172. A criança possui histórico frequente de CONSTIPAÇÃO ou DIARREIA até 1 ano de idade? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro	172.DIARREI ABEBEI__I
173. A criança fez/faz alguma RESTRIÇÃO ALIMENTAR ? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 176)	173.REST ALIM I__I
174. QUAL? 0. Caseína 1. Glúten 2. Lactose 3. Outros carboidrato 4. Outro, qual (is)?	174.QUALRE SALIM I__I
175. A criança MELHOROU as queixas intestinais APOÓS a restrição alimentar? 0. Sim 1. Não 2. Não sei	175.MELHORAAP OSRAI__I
176. A criança faz ou fez uso de VITAMINAS e/ou MINERAIS ? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 181)	176.USO VITMII__ _I
177. QUAL? 0. Vitaminas do complexo B. QUAL? ____ 2. Vitamina D 1. Ferro 3. Multivitamínicos 4. Outro, qual (is)?	177.QUA LVITMII __I
178. Por quanto TEMPO (meses)?	178.TEMPOV ITMII__I__ I
179. Você achou que a criança MUDOU o COMPORTEAMENTO após o uso de vitaminas/restrrição alimentar? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 181) 2. Não sei/não lembro	179.MUDOBSP OSVITRA I__I
180. QUAL mudança observada? 0. Mais concentrado 4. Mais calmo 1. Mais flexível 5. Mais sonolento 2. Mais agressivo 6. Intolerante 3. Nervoso 7. Outros, qual (is)?	180.QUALMUTN MED I__I
181. A criança faz ou fez uso de algum HORMÔNIO ? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 186)	181.USO HORMI__ _I
182. QUAL? 0. Melatonina 3. Hormônio do crescimento (GH)	182. QUALHO

0. Síndrome de Down 1. X frágil 2. Não identificada	3. Síndrome de Rett 4. Outros, qual (is)?	MI__I
194. QUEM (em relação à criança)?		194.QUEMMALFAMI__I
0. Mãe 1. Irmã/irmão 2. Tio (a) Materna 3. Avó/avô Materno	4. Pai 5. Tio (a) Paterno 6. Avó/avô Paterno 7. Primo (a) de primeiro grau	8. Outros, qual (is)?
195. Há casos de EPILEPSIA diagnosticados na família?		195.EPLEPSIFAMI__I
0. Sim lembro	1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 197)	2. Não sei/Não
196. QUEM (em relação à criança)?		196.QUEMEPILFAMI__I
0. Mãe 1. Irmã/irmão 2. Tio (a) Materna 3. Avó/avô Materno	4. Pai 5. Tio (a) Paterno 6. Avó/avô Paterno 7. Primo (a) de primeiro grau	8. Outros, qual (is)?
197. Há casos de DIABETES diagnosticados na família?		197.DIABETEFAMI__I
0. Sim lembro	1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 199)	2. Não sei/Não
198. QUEM (em relação à criança)?		198.QUEMDIABFAMI__I
0. Mãe 1. Irmã/irmão 2. Tio (a) Materna 3. Avó/avô Materno	4. Pai 5. Tio (a) Paterno 6. Avó/avô Paterno 7. Primo (a) de primeiro grau	8. Outros, qual (is)?
199. Há casos de HIPERTENSÃO diagnosticados na família?		199.HIPERTENSAOFAMI__I
0. Sim lembro	1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 201)	2. Não sei/Não
200. QUEM (em relação à criança)?		200.QUEMHIPERTFAMI__I
0. Mãe 1. Irmã/irmão 2. Tio (a) Materna 3. Avó/avô Materno	4. Pai 5. Tio (a) Paterno 6. Avó/avô Paterno 7. Primo (a) de primeiro grau	8. Outros, qual (is)?
201. Há casos de CÂNCER diagnosticados na família?		201.CANCERFAMI__I
0. Sim lembro	1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 203)	2. Não sei/Não
202. QUEM (em relação à criança)?		202.QUEMCANCERFAMI__I
0. Mãe 1. Irmã/irmão 2. Tio (a) Materna 3. Avó/avô Materno	4. Pai 5. Tio (a) Paterno 6. Avó/avô Paterno 7. Primo (a) de primeiro grau	8. Outros, qual (is)?
203. Há casos de doença AUTOIMUNE diagnosticados na família?		203.AUTOIMUNEFAMI__I
0. Sim lembro	1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 205)	2. Não sei/Não
204. QUEM (em relação à criança)?		204.QUEMAUTOIMUNEFAMI__I
0. Mãe 1. Irmã/irmão 2. Tio (a) Materna 3. Avó/avô Materno	4. Pai 5. Tio (a) Paterno 6. Avó/avô Paterno 7. Primo (a) de primeiro grau	8. Outros, qual (is)?
205. Há história de MORTE de crianças na família por MALFORMAÇÕES ?		205.OBMA LFAMI__I
0. Sim lembro	1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 207)	2. Não sei/Não

ANEXOS

ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

Título da pesquisa: Transtorno do Espectro do Autismo em crianças e adolescentes: um estudo de caso-controle na cidade de Montes Claros-MG

Instituição promotora: Universidade Estadual de Montes Claros

Patrocinador:FAPEMIG

Coordenador: Marise Fagundes Silveira

Atenção: Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve o objetivo, metodologia/procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções do estudo. Também descreve os procedimentos alternativos que estão disponíveis a você e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre os resultados do estudo.

1-Objetivo: Investigar os fatores associados ao Transtorno do Espectro do Autismo/TEA em crianças e adolescentes da cidade de Montes Claros com diagnóstico desse transtorno.

2-Metodologia/procedimentos: Será realizado um estudo de caso-controle para investigar a associação entre o TEA e as variáveis sócio-econômicas, demográficas e etiológicas. A população-alvo do presente estudo será constituída pelas mães de crianças e adolescentes com diagnóstico do TEA. Para cada mãe de criança/adolescente com o TEA (grupo caso), serão selecionadas duas mães de crianças e adolescentes que não apresentam características do TEA (grupo controle). As crianças e adolescentes que compuserem o grupo controle serão da mesma idade e classe sócio-econômicas. Será aplicado às mães do grupo controle o mesmo questionário aplicado no grupo caso.

3-Justificativa: A prevalência do TEA aumentou ao longo dos últimos anos, o que justifica uma necessidade crescente em determinar a contribuição dos fatores de risco associados com o TEA. Identificar os fatores sócio-econômicas e demográficos, bem como os fatores pré, peri e neonatais pode melhorar a prevenção da doença, o diagnóstico precoce e antecipar o início do tratamento. Embora não haja nenhuma cura conhecida, o diagnóstico precoce e a intervenção imediata contribui para reduzir a probabilidade de cronificação do TEA, aumentam as possibilidades de tratamento e minimizam vários sintomas.

4-Benefícios: Este projeto propõe contribuir, de forma significativa, para a melhoria das políticas públicas de saúde: no estabelecimento de programas, na disponibilização dos serviços, na redução dos custos com esses serviços e no preparo dos profissionais para identificar e acolher famílias com maior probabilidade de ter filhos com o TEA. Além disso, trata-se de um estudo inédito no Brasil e acredita-se que os dados encontrados poderão contribuir com a ciência na busca de novas descobertas, incentivar o desenvolvimento de novos projetos e pesquisas e favorecer o crescente benefício da saúde e da qualidade de vida dessa população.

5- Desconfortos e riscos: Este estudo não apresenta desconforto nem risco para os envolvidos.

6- Danos: Este estudo não trará nenhum dano aos participantes.

7- Metodologia/procedimentos alternativos disponíveis: não se aplica.

8- Confidencialidade das informações: O pesquisador garante o sigilo e a confidencialidade dos dados coletados.

9- Compensação/indenização: Não se aplicam

10- Outras informações pertinentes

11- Consentimento:

Li e entendi as informações precedentes. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento para participar nesta pesquisa, até que eu decida o contrário. Receberei uma cópia assinada deste consentimento.

Nome do participante

Assinatura do participante

Data

Nome da testemunha	Assinatura da testemunha	Data
--------------------	--------------------------	------

Marise Fagundes Silveira

Nome do Coordenador	Assinatura do Coordenador	Data
---------------------	---------------------------	------

ENDEREÇO DO PESQUISADOR: Rua Três, 259 – Barcelona Parque - **TELEFONE:** 38 91813030

ANEXO B - *Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT)****Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-chat)***

Nome da criança: _____ Data: _____

1	Seu filho gosta de se balançar, de pular no seu joelho, etc?	Sim	Não
2.	Seu filho tem interesse por outras crianças?	Sim	Não
3.	Seu filho gosta de subir em coisas, como escadas ou móveis?	Sim	Não
4.	Seu filho gosta de brincar de esconder e mostrar o rosto ou de esconde-esconde?	Sim	Não
5.	Seu filho já brincou de faz-de-conta, como, por exemplo, fazer de conta que está falando no telefone ou que está cuidando da boneca, ou qualquer outra brincadeira de faz-de-conta?	Sim	Não
6.	Seu filho já usou o dedo indicador dele para apontar, para pedir alguma coisa?	Sim	Não
7.	Seu filho já usou o dedo indicador dele para apontar, para indicar interesse em algo?	Sim	Não
8.	Seu filho consegue brincar de forma correta com brinquedos pequenos (ex. carros ou blocos), sem apenas colocar na boca, remexer no brinquedo ou deixar o brinquedo cair?	Sim	Não
9.	O seu filho alguma vez trouxe objetos para você (pais) para lhe mostrar este objeto?	Sim	Não
10.	O seu filho olha para você no olho por mais de um segundo ou dois?	Sim	Não
11.	O seu filho já pareceu muito sensível ao barulho (ex. tapando os ouvidos)?	Sim	Não
12.	O seu filho sorri em resposta ao seu rosto ou ao seu sorriso?	Sim	Não
13.	O seu filho imita você? (ex. você faz expressões/caretas e seu filho imita?)	Sim	Não
14.	O seu filho responde quando você chama ele pelo nome?	Sim	Não

15. Se você aponta um brinquedo do outro lado do cômodo, o seu filho olha para ele?	Sim	Não
16. Seu filho já sabe andar?	Sim	Não
17. O seu filho olha para coisas que você está olhando?	Sim	Não
18. O seu filho faz movimentos estranhos com os dedos perto do rosto dele?	Sim	Não
19. O seu filho tenta atrair a sua atenção para a atividade dele?	Sim	Não
20. Você alguma vez já se perguntou se seu filho é surdo?	Sim	Não
21. O seu filho entende os que as pessoas dizem?	Sim	Não
22. O seu filho às vezes fica aéreo, “olhando para o nada” ou caminhando sem direção definida?	Sim	Não
23. O seu filho olha para o seu rosto para conferir a sua reação quando vê algo estranho?	Sim	Não

1999 Diana Robins, Deborah e Marianne Barton.

Tradução Milena Pereira Pondé e Mirella Fiuza Losapio

ANEXO C - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência do Transtorno do Espectro do Autismo em Crianças Matriculadas na Educação Infantil de Escolas da Rede Pública e Privada da Mesorregião Norte de Minas.

Pesquisador: Fernanda Alves Maia

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 24933614.5.0000.5146

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 534.000

Data da Relatoria: 21/02/2014

Apresentação do Projeto:

A prevalência de casos do Transtorno do Espectro do Autismo- TEA tem aumentado de forma significativa durante as últimas décadas.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar o Transtorno do Espectro do Autismo em crianças matriculada na educação infantil e associar os fatores socioeconômicos e etiológicos com o transtorno.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Há risco de identificação de resultados falso-positivos por se tratar de diagnóstico com características subjetivas. Contudo os resultados poderão servir para planejamento de uma política de apoio aos portadores de TEA.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Acredita-se que um estudo sobre a prevalência do TEA em crianças matriculadas nas escolas de educação infantil possa contribuir de forma significativa para a melhoria nas políticas da educação e da saúde, no estabelecimento de programas, na disponibilização dos serviços, na redução dos custos com esses serviços e no preparo dos profissionais para identificar e diagnosticar crianças com TEA.

Endereço: Av. Dr Rui Braga s/n-Camp Univers Profº Darcy Rib
Bairro: Vila Mauricéia **CEP:** 39.401-089
UF: MG **Município:** MONTES CLAROS
Telefone: (38)3229-8180 **Fax:** (38)3229-8103 **E-mail:** maisa.leite@unimontes.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



Continuação do Parecer: 534.000

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Apresentação de relatório final por meio da plataforma Brasil, em "enviar notificação".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto respeita os preceitos éticos da pesquisa em seres humanos, sendo assim somos favoráveis à aprovação do mesmo.

MONTES CLAROS, 19 de Fevereiro de 2014

Assinador por:
SIMONE DE MELO COSTA
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr Rui Braga s/n-Camp Univers Profº Darcy Rib
Bairro: Vila Mauricéia CEP: 39.401-089
UF: MG Município: MONTES CLAROS
Telefone: (38)3229-8180 Fax: (38)3229-8103 E-mail: maisa.leite@unimontes.br

ANEXO D – Normas do *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* para o produto científico 1**INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**

**ISSN 0047-2085 printed
version**
**ISSN 1982-0208 versión
online**

- [Focus and general policies](#)
- [Manuscript preparation](#)
- [Manuscript submission](#)
- [Cover letter](#)
- [After submission](#)

Focus and general policies

The **Brazilian Journal of Psychiatry (JBP)** is the official journal of the Institute of Psychiatry of the Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ). It is the most traditional psychiatric journal in Brazil, been regularly published for more than 70 years.

The Brazilian Journal of Psychiatry endeavors to publish high quality studies aiming to advance the knowledge about mental disorders and to improve the care of patients suffering from such conditions. The journal strives to educate and update clinicians, scholars, and researchers in psychiatry, psychology, sociology, and in others scientific fields related to mental health.

The *Brazilian Journal of Psychiatry* publishes original articles, brief reports, reviews, letters to the editor and editorials that serve the above mentioned goals, as well as those with heuristic features that could help researchers envisage new avenues of study and investigation. All manuscripts are peer-reviewed by anonymous referees as fast as possible.

Manuscript preparation**Types of articles accepted:**

The *Brazilian Journal of Psychiatry* publishes the following types of manuscripts:

- Original articles – Reports of original studies based on scientific excellence in psychiatry and providing advances in clinical and experimental research. Original articles must contain new data derived from a representative number of participants and employ sound and adequate methods. Articles must not exceed 4,000 words.

- Brief Communications – Short reports of original studies, evaluations, or pilot data, containing no more than 2,000 words and 15 references.
- Reviews – Concise and objective systematic articles designed to bring together updated and relevant information about a specific topic of particular importance and interest in psychiatry and mental health. Authors are required analyze and discuss the available literature. It should contain a maximum of 6,000 words.
- Letters to the Editor– Communications discussing articles recently published in the journal or describing original researches or meaningful scientific discoveries. Letters should have no more than 500 words and five references.
- Editorials – Critical comments and made by researchers with expertise in a specific area of knowledge at the editors' invitation. They must contain a maximum of 900 words and five references.

Originality and authorship

The *Brazilian Journal of Psychiatry* only considers for publication manuscripts consisting of original material that are not currently under consideration for publication or were not published elsewhere. The only exceptions are abstracts with less than 400 words. Authors must identify tables, figures, and/or any other material published elsewhere, and obtain permission from the copyright owners before reproducing or modifying the materials. In submitting a manuscript, the editors understand that the authors comply with this requirement, and that all of them have substantially participated in the work and have personally reviewed and given final approval of the version submitted. Therefore, each author is required to declare his or her individual contribution to the article in the cover letter (see below) and in the manuscript, in a section after the "Conclusions" entitled "Individual contributions".

Conflicts of interest and financial disclosures

The *Brazilian Journal of Psychiatry* demands that all authors individually report any potential conflicts of interest and/or any kind of financial support for the study obtained within the last three years and for the foreseeable future. This disclosure includes, but is not limited to, stock options/ownership, grants, stipends, employments, affiliations, royalties, inventions, relationship with sponsoring organizations (governmental, nonprofit, and/or commercial sources), lectures and speakers bureau for any pharmaceutical company, patents (filed, received, pending, or in preparation), travel funds; regardless of value or amount. If one or more authors have no conflicts of interest to disclose, they must explicitly state it (eg, Drs. Leme Lopes and Nobre de Mello have no conflicts of interest to report). Interested authors can read an editorial about this subject, entitled "Beyond conflict of interest", in the *British Medical Journal* available at: <http://www.bmj.com/cgi/content/full/317/7154/281>.

The conflicts of interest and financial disclosures must be written as a discrete section entitled "Conflicts of Interest", after the "Individual contributions" section.

Ethical issues

The *Brazilian Journal of Psychiatry* considers ethical integrity a cornerstone for scientific research and care of human beings. Therefore, in the section entitled "Methods", authors are required to identify the licensing and the institutional review board or committee that reviewed and approved the research. Also, in cases of studies involving human subjects, authors must clearly state that all participants agreed and signed the informed consent form, and must describe the methods used to evaluate the capacity of subject to

understand and give informed consent, and strategies used in the study to ensure the protection of human subjects. Finally, in cases of studies involving animals, authors must declare that institutional and national guidelines for the care and use of laboratory animals were strictly followed.

Clinical Trial Registration

Before submitting a manuscript for a potential publication in the *Brazilian Journal of Psychiatry*, authors must register the clinical trials in a public trials registry. A clinical trial is herein defined as any research that prospectively enrolls human subjects or groups to one or more interventions (pharmacological or not) to estimate its impacts on health outcomes. Authors should register these trials before or at the onset of subjects' enrollment. To be considered valid, a public trial registry must be freely accessible to the public, must be electronically searchable, opened to all prospective registrants and managed by a non-profit organization. Some examples are the National Institutes of Health Clinical Trials (<http://www.clinicaltrials.gov>), the Netherlands Trial Register (<http://www.trialregister.nl>), the UMIN Clinical Trials Registry (<http://www.umin.ac.jp/ctr>), and the Brazilian Registry of Clinical Trials (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>), among others. The trial name and its URL, the public trial registry name and its URL, as well as the registration number, must be included immediately after the conflicts of interest disclosure.

Overall Structure of the Manuscript

Authors should avoid abbreviations. However, official ones may be used, keeping in mind that the first mention of a term in the text must be complete, followed by its abbreviation between brackets. Authors must use generic names of medications, as opposed to its trade names.

The manuscript must have all pages numbered, with total words count indicated at the first page (except for abstracts, both in Portuguese and in English, references, pictures and illustrations).

The first page should contain the Title and the Running Head (both in English and in Portuguese), as well as the manuscript's total word count, and the authors' names and affiliations. Article titles should not contain acronyms. The Running Head should contain a total of up to 50 characters (with spaces) and no more than five words. Different from the Title, the Running Head must also appear at the top of each page of the manuscript (in the same language that it was written).

The second page must contain an abstract in Portuguese and the trial registration information (when applicable, see above). The abstract must be informative, clearly and concisely describing the manuscripts' content in no more than 250 words. In original articles, brief communications and reviews, abstracts have to be structured in four topics: objective(s), methods, results and conclusions. A maximum of five key words in Portuguese should follow the abstract. They should, if possible, be drawn from the MeSH list of Index Medicus and be chosen with a view to useful cross-indexing of the article. For articles written in Portuguese, these terms are available at *Descritores de Ciências da Saúde*, published by BIREME.

The third page must contain the abstract and keywords in English both of which must be

identical to their versions in Portuguese.

The fourth page should contain the entire or the beginning of the Introduction section. In original articles, brief reports, and reviews, the correct sequence of the sections is Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusions, Individual Contributions, Conflicts of Interest, Acknowledgments and References. Although the *Brazilian Journal of Psychiatry* does not stipulate a maximum number of pages, authors must always respect the maximum number of words and references allowed to each kind of article accepted. Tables and figures should come after the references, be cited in the text, and their desired position in the manuscript should be indicated.

Introduction – Must contain a concise review of any literature directly related to the topic, as well as the aim of the study.

Methods – Must depict the model of study and a detailed description of the methods employed, in order to permit its replication by other authors.

Results – Described logically, sequentially and concisely, with the occasional help of tables and illustrations.

Discussion – The discussion must be limited to highlighting the conclusions of the study, consider any similarities or differences with the results of other authors, implications of the findings, limitations and future perspectives.

Conclusions – Authors must specify, preferentially in a short paragraph, solely the conclusions the study data allow to support, together with their clinical significance (avoiding excessive generalizations).

Individual contributions – Manuscript must include the specific contributions made by each author in this section. To be an author, each collaborator must meet at least all the following conditions: (1) had substantially contributed to conception and design or analysis and interpretation of data; (2) had substantially contributed to drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and (3) had given the final approval of the version to be published.

Conflicts of interest - Each author must disclose any potential conflict of interest that might have the potential to have biased the study (whether financial or not). If one or more author has no conflict of interest to declare, this must be explicitly stated (see Section Conflicts of Interest and Financial Disclosures)

Acknowledgments - In this section, authors must recognize personal and technical assistance, as well as provide detailed information regarding all sources of grants and other modalities of material or financial support.

References - Must be presented in Vancouver style ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Medical Publication" [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html]) in the same order they were quoted in the text, as shown in the following examples.

Articles:

- Versiani M. A review of 19 double-blind placebo-controlled studies in social anxiety

- disorder (social phobia). *World J Biol Psychiatry*. 2000;1(1):27-33.
- Appolinario JC, McElroy SL. Pharmacological approaches in the treatment of binge eating disorder. *Curr Drug Targets*. 2004;5(3):301-7.
 - Dekker J, Wijdenes W, Koning Y A, Gardien R, Hermandes-Willenborg L, Nusselder H, et al. Assertive community treatment in Amsterdam. *Community Ment Health J*. 2002;38:425-34.

Books:

- Goodwin FFK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*. New York: Oxford University Press; 1990.

Book chapter:

- Heimberg RG, Juster HR. Cognitive-behavioral treatments: literature review. In: Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Scneier FR, editors. *Social Phobia – Diagnosis Assessment and Treatment*. New York: The Guilford Press, 1995.

References to web pages:

- Associação Brasileira de Psiquiatria – Diretrizes para a Indústria da moda. Recomendações da Comissão Técnica Brasileira de Grupos Especializados no Estudo e Tratamento de Transtornos Alimentares. [http://www.abpbrasil.org.br/newsletter/comissao ta/diretrizes_moda.pdf](http://www.abpbrasil.org.br/newsletter/comissao_ta/diretrizes_moda.pdf). Accessed on April 12, 2007.

Tables and illustrations - Authors must format tables and figures in APA style (Publication Manual of the American Psychological Association, Sixth Edition), number them in Arabic numerals, with the respective legends. They should be in a digital format proper for reproduction.

Each table must be self-explanatory, and must not repeat the information already present in the text. Authors must also clearly indicate the places for table's insertion in the text.

Illustrations and photographs must be sent in high resolution files, format.tif or.jpg. Printing will be charged on the authors.

Manuscript submission

In order to reduce the time between manuscript submission and the editors' final decision and eventual publication, the *Brazilian Journal of Psychiatry* has implemented a ScholarOne internet-based submission and tracking system (<https://mc04.manuscriptcentral.com/jbpsiq-scielo>). Therefore, the Journal no longer accepts submissions through e-mails. Authors must submit all manuscripts, with no exceptions, through ScholarOne system. During the submission process the authors must provide a Title and a Running Head (no more than five words), indicate a corresponding author and an ORCID (<https://orcid.org/signin>), include a concise abstract, add a

cover letter and a permission letter, suggest five potential reviewers and also proceed according to ScholarOne submission process steps. Attention: the suggested reviewers cannot work at the same institution/department, cannot have close relationships, or have published as a co-author with any of the authors. The lack of attention to these requirements can lead to rejection.

There is no fee for submission and review articles.

Cover letter

In the cover letter, authors must provide the complete name and affiliations of all authors and the contact information for the corresponding author (postal and e-mail addresses, telephone and fax numbers, etc.). Authors should also explain why they consider the submitted article suitable for publication in the Brazilian Journal of Psychiatry, highlighting its relevance and innovative aspects. In addition, authors are required to clearly state that the manuscript represents original material, that has not been published previously, and that is not being considered for publication elsewhere.

If authors received any assistance from technical writers and language editors while preparing the manuscript, they must note it in the cover letter along with the declaration that the author(s) is (are) entirely responsible for the scientific content of the paper.

To be an author, each collaborator must meet all the following conditions: (1) had substantially contributed to conception and design or analysis and interpretation of data; (2) had substantially contributed to drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and (3) had given the final approval of the version to be published. General supervision of the research group alone does not justify authorship. Participation solely in the acquisition of funding or the collection of data is also not sufficient. In order to assure that all these conditions will be met, authors are required to include a statement in the cover letter regarding authorship, separately describing the role of each author in the study and manuscript preparation, otherwise the paper will not be reviewed.

After submission

Peer Review

After receiving a manuscript through the ScholarOne, editors will judge if the anonymous reviewers will review it. They will base their decision

on the publishing scope of the journal, and on the structure, originality, and relevance of the manuscript to the field, and structure. Then, if the editors decide so, they will submit the manuscript to at least two anonymous and independent reviewers (not necessarily those suggested by the authors). The Editors of the Brazilian Journal of Psychiatry strive to keep a rapid publication timeline. Generally, the process from manuscript submission to acceptance takes about three months. Authors will receive by e-mail the editors' final decision, along with copies of the reviewer's comments. In case of reviews, authors must return the final text with necessary changes (responding each item raised by the reviewers), according to the editors' instructions. Authors must reproduce the reviewer's comments before their answers. Including just the answers to the reviewer's comments is not enough and can lead to delays in processing. All this process can be tracked by authors through ScholarOne.

Permission letter

Authors are required to fill a permission letter and submit it along with the manuscript:

"The undersigned authors hereby approves submission of this work and all subsequent for publication and transfer, assign, or otherwise convey all copyright ownership to the Brazilian Journal of Psychiatry. Also, the undersigned authors warrant that this work represents original material and does not infringe upon the copyright of any third party; that no part of the work has been published or will be submitted for publication elsewhere unless and until it is rejected by Brazilian Journal of Psychiatry. Finally, the authors agree to indemnify the Publisher against any loss or damages arising out of a breach of this agreement. In the event that our submission is not published, copyright ownership shall revert to the Author(s)."

All authors need to sign the permission letter and include their complete name, addresses for postage, phone, and e-mail. They ought to scan and submit it for the Editors through the ScholarOne System.

ANEXO E - Carta de solicitação do uso do M-CHAT versão traduzida



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



Montes Claros, 05 de novembro de 2017.

Prezadas

Milena Pereira Pondé e Mirela Fiuza Losápio,

Espero que estejam bem e com saúde!

Sou Marise Fagundes Silveira, professora de bioestatística, pesquisadora e coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros, MG (conceito 6-Capes). A Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES) está localizada na região Norte do estado de Minas Gerais.

Eu e meu grupo de pesquisa, investigamos sobre o Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) e temos interesse em avaliar as propriedades psicométricas do *Modifi ed Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT) quando aplicado em população no norte de Minas Gerais-Brasil. Temos interesse também em realizar um estudo de prevalência desse transtorno na nossa região e para tal pretendemos adotar o M-CHAT no rastreamento de crianças com sinais/sintomas do TEA. Esses dois estudos estão vinculados à instituição supracitada.

Nesta perspectiva, gostaria da sua autorização oficial para utilizar a versão traduzida, no Brasil, do *Modifi ed Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT).

Estou à disposição para quaisquer esclarecimentos e antecipo agradecimentos,

Profa. Marise Fagundes Silveira
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação e Ciências da Saúde-PPGCS
Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES

----- Mensagem encaminhada -----

De: Mirella Losapio <mfl_ssa@hotmail.com>

Para: Marise Fagundes <ciaestatistica@yahoo.com.br>

Enviado: terça-feira, 21 de novembro de 2017 09:19:43 BRST

Assunto: RE: Solicitação uso do M_CHAT versão traduzida para português

Bom dia Marise!

Desculpa a demora em responder.

Será uma satisfação contribuir de alguma forma com seu estudo, que é bastante interessante.

Se puder contribuir de mais alguma forma, estou à disposição.

Atenciosamente,

Mirella

De: Marise Fagundes <ciaestatistica@yahoo.com.br>

Enviado: domingo, 5 de novembro de 2017 14:29

Para: mfl_ssa@hotmail.com

Assunto: Solicitação uso do M_CHAT versão traduzida para português

Prezada Mirela,

Em anexo, solicitação de utilização da versão traduzida para o português do instrumento M-CHAT.

Att.,

Prof^a. Marise Fagundes

Universidade Estadual de Montes Claros

Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde

Departamento de Ciências Exatas

tel: (38) 3224 8372 (38) 3223 4288

Curriculum: <http://lattes.cnpq.br/1173597651022014>