

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS

Liliane Marta Mendes de Oliveira

Fatores perinatal e pós-natal associados ao Transtorno do Espectro do Autismo:
um estudo em crianças e adolescentes assistidos em Montes Claros-MG, Brasil

Montes Claros
2017

Liliane Marta Mendes de Oliveira

Fatores perinatal e pós-natal associados ao Transtorno do Espectro do Autismo: um estudo em crianças e adolescentes assistidos em Montes Claros-MG, Brasil

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências em Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Saúde Coletiva

Orientador: Prof(a). Dr(a). Marise Fagundes da Silveira

Coorientador: Prof(a). Dr(a). Maria Fernanda Santos

Figueiredo

Montes Claros
2017

O48f Oliveira, Liliane Marta Mendes de.
Fatores perinatal e pós-natal associados ao Transtorno do Espectro do Autismo [manuscrito] : um estudo em crianças e adolescentes assistidos em Montes Claros-MG, Brasil / Liliane Marta Mendes de Oliveira. – 2017.
105 f. : il.

Inclui Bibliografia.
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes,
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/PPGCS, 2017.

Orientadora: Profa. Dra. Marise Fagundes Silveira.
Coorientadora: Profa. Dra. Maria Fernanda Santos Figueiredo.

1. Transtorno autístico. 2. Distúrbios do neurodesenvolvimento. 3. Fator de risco. 4. Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) - Crianças - Adolescentes. I. Silveira, Marise Fagundes. II. Figueiredo, Maria Fernanda Santos. III. Universidade Estadual de Montes Claros. IV. Título. V. Título: Um estudo em crianças e adolescentes assistidos em Montes Claros-MG, Brasil.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS-UNIMONTES

Reitor: Prof. João dos Reis Canela

Vice-reitor: Prof. Antônio Alvimar de Souza

Pró-reitor de Pesquisa: Prof. Virgílio Mesquita Gomes

Coordenadoria de Acompanhamento de Projetos: Prof.^a Karen Torres Correa Lafetá de Almeida

Coordenadoria de Iniciação Científica: Prof.^a Sônia Ribeiro Arruda

Coordenadoria de Inovação Tecnológica: Prof. Dário Alves de Oliveira

Pró-reitor de Pós-graduação: Prof. Hercílio Martelli Júnior

Coordenadoria de Pós-graduação *Lato-sensu*: Prof.^a Maria de Fátima Rocha Maia

Coordenadoria de Pós-graduação *Stricto-sensu*: Prof. Felipe Fróes

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Coordenadora: Prof.^a Marise Fagundes Silveira

Subcoordenador: Prof. Luiz Fernando de Rezende



MESTRANDO(A): LILIANE MARTA MENDES DE OLIVEIRA

TÍTULO DO TRABALHO: "Fatores perinatal e pós-natal associados ao Transtorno do Espectro do Autismo: um estudo entre crianças e adolescentes assistidos em Montes Claros-MG, Brasil".

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Saúde Coletiva.

LINHA DE PESQUISA: Epidemiologia populacional e molecular.

BANCA (TITULARES)

PROFª. DRª. MARISE FAGUNDES SILVEIRA, ORIENTADOR/PRESIDENTE

PROFª. DRª. MARIA FERNANDA SANTOS FIGUEIREDO COORIENTADORA

PROFª. DRª. LUCINEIA DE PINHO

PROFª. DRª. MARIA TEREZA CARVALHO ALMEIDA

ASSINATURAS

BANCA (SUPLENTE)

PROFª. DRª. MARIA APARECIDA VIEIRA

PROF. DR. MARCELO PERIM BALDO

ASSINATURAS

APROVADA

REPROVADA

Hospital Universitário Clemente Farias – HUCF

<http://www.unimontes.br> / ppgcs@unimontes.br

Telefone: (0xx38) 3224-8372 / Fax: (0xx38) 3224-8372

Av. Cula Mangabeira, 562, Santo Expedito, Montes Claros – MG, Brasil – Cep: 39401-001

Dedico esta dissertação às crianças com TEA, que me instigaram a aprender um pouco mais do seu mundo e, com sua ingenuidade me inspiram a tentar ser uma pessoa melhor a cada dia.

Dedico, também, à mulher que me ensinou a escrever e a enfrentar, corajosamente, as adversidades da vida: Te amo mãe! Você é meu exemplo.

AGRADECIMENTOS

A concretização da escrita dessa dissertação só foi possível graças à colaboração de várias pessoas, de maneira diferente, mas igualmente fundamentais. Em especial agradeço:

A Deus por ter me proporcionado à vida e todas as maravilhas por mim agraciadas, possibilitando a cada dia alcançar vôos mais altos.

À minha orientadora, Marise, pelo exemplo como pesquisadora e ainda pela orientação, confiança, estímulo, paciência e por toda ajuda que proporcionou, tornando possível a conclusão dessa dissertação.

À minha coorientadora Maria Fernanda pela amizade, orientação e força na elaboração desta dissertação.

À minha família, em especial mamãe e papai, pelo estímulo e suporte emocional e apoio incondicional durante a trajetória do mestrado. Agradeço pela paciência e pelo carinho que tornou possível a conclusão deste trabalho, mesmo quando tudo parecia perdido. Obrigada por terem me ensinado que as maiores conquistas da vida são os conhecimentos que adquirimos, o bem que fazemos. Aproveito para desculpar-me pela minha ausência (mesmo de corpo presente) durante esse processo.

À Fernanda Alves Maia, pela oportunidade de participar de um projeto tão grandioso e por me possibilitar essa experiência nova no mundo do TEA. Obrigada por ter tornado possível o sonho de participar de uma grande pesquisa.

Aos colegas e amigos de trabalho, com os quais convivi durante a trajetória de mestrado, pelo apoio ao longo desses anos. Em especial, agradeço à amiga Daniele Durães pelo estímulo para participar da seleção para esse processo de pós-graduação, pois se não fosse a sua incitação eu não teria tentado o mestrado naquele momento da minha vida.

Aos alunos da iniciação científica pelo compartilhamento de experiências e pelo companheirismo.

Aos colegas e amigos do Mestrado em Ciências da Saúde pelos momentos de aprendizagem, de partilha e de camaradagem.

A todas as mães das crianças e adolescentes que aceitaram participar deste estudo, muitas sem medir esforços para tornarem esse desafio possível.

À todas as crianças e adolescentes com TEA que despertaram um carinho especial em mim.

“Não sou só autista, também, sou uma criança, um adolescente, ou um adulto. Compartilho muitas coisas das crianças, adolescentes e adultos como os que chamais normais.”

Angel Revière

RESUMO

O transtorno do Espectro do Autismo (TEA) consiste em um déficit persistente na comunicação e na interação social em múltiplos contextos, podendo gerar prejuízos até a idade adulta. Diante do grande impacto do TEA no contexto social e familiar, essa dissertação teve como objetivo investigar fatores perinatal e pós-natal associados ao Transtorno do Espectro do Autismo em crianças e adolescentes assistidas no município de Montes Claros, MG. Como resultado da pesquisa, encontram-se nessa dissertação dois produtos. **Estudo 1.** Constitui-se em uma revisão integrativa com o objetivo de descrever a produção científica existente na literatura sobre os fatores pós-natais que podem estar associados ao TEA. A revisão foi desenvolvida com base em artigos com a temática TEA e fatores pós-natais publicados entre 2000 e 2014 nas bases de dados Scielo, Lilacs, MedLine e PubMed. Dos 619 artigos identificados, foram incluídos 21 que satisfizeram os critérios. Evidenciaram-se 12 fatores possivelmente relacionados ao TEA. **Estudo 2.** Objetivou avaliar a associação entre o TEA e fatores perinatal e pós-natal em crianças e adolescentes atendidas no município de Montes Claros. Trata-se de estudo do tipo caso-controle cujo grupo caso foi constituído por indivíduos com TEA e o grupo controle por neurotípicos. Na coleta dos dados foi aplicado um questionário semiestruturado às mães e para análise dos fatores associados ao TEA foi realizada a regressão logística e estimadas as *odds ratio* (OR). O *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT) foi também utilizado para rastreamento do TEA no grupo controle. A análise dos dados foi realizada no programa estatístico SPSS, versão 23.0. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros, pelo parecer Nº 534.000/14. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A amostra final foi constituída por 253 indivíduos com diagnóstico de TEA e 886 sem sinais do transtorno. Observou-se uma maior proporção nas crianças e adolescentes com TEA das seguintes variáveis perinatais e pós-natais avaliadas: prematuridade, baixo peso ao nascer, icterícia neonatal, internação em UTIN, episódio de convulsão, epilepsia e má formação congênita e/ou genética. **Conclusão:** Dos 12 fatores encontrados na literatura como possivelmente associados ao TEA, apenas oito apresentaram associação significativa em pelo menos um estudo: bilirrubina, citomegalovírus, níveis nutricionais do iodo e do DHA, fenilcetonúria, infecções, metais pesados, vacina tríplice viral. No estudo de caso-controle, após o ajuste pelas variáveis de confusão a internação em UTIN, episódio de convulsão e má formação congênita e/ou genética foram associados ao TEA. A identificação dos fatores pós-natais associados ao TEA pode contribuir para a redução na incidência e na prevalência do TEA.

Palavras-chave: Transtorno autístico. Distúrbios do neurodesenvolvimento. Fator de risco. Crianças. Adolescente.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) consists of a persistent deficit in communication and social interaction in multiple contexts, which can lead to losses until adulthood. Given the great impact of TEA in the social and family context, this dissertation aimed to investigate perinatal and postnatal factors associated with Autism Spectrum Disorder in children and adolescents assisted in the city of Montes Claros, MG. As a result of the research, two products are found in this dissertation. **Study 1.** It is an integrative review with the purpose of describing the scientific production in the literature on the postnatal factors that may be associated with ASD. The review was developed based on articles with the theme TEA and postnatal factors published between 2000 and 2014 in the databases Scielo, Lilacs, MedLine and PubMed. Of the 619 articles identified, 21 were included that met the criteria. There were 12 factors possibly related to ASD. **Study 2.** Objective: to evaluate the association between ASD and perinatal and postnatal factors in children and adolescents attended in the municipality of Montes Claros. It is a case-control study whose case group consisted of individuals with ASD and the control group by neurotypics. In the data collection, a semistructured questionnaire was applied to the mothers and, to analyze the factors associated with ASD, the logistic regression was performed and odds ratios (OR) were estimated. The Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) was also used for screening for ASD in the control group. Data analysis was performed in the statistical program SPSS, version 23.0. This research was approved by the Ethics Committee in Research of the State University of Montes Claros, for the opinion No. 534.000 / 14. All participants signed the Informed Consent Term. The final sample consisted of 253 individuals diagnosed with ASD and 886 without signs of the disorder. There was a higher proportion of children and adolescents with ASD of the following perinatal and postnatal variables: prematurity, low birth weight, neonatal jaundice, NICU hospitalization, seizure episode, epilepsy and congenital and / or genetic malformation. **Conclusion:** Of the 12 factors found in the literature as possibly associated with ASD, only eight had a significant association in at least one study: bilirubin, cytomegalovirus, nutritional levels of iodine and DHA, phenylketonuria, infections, heavy metals, triple viral vaccine. In the case-control study, after adjusting for confounding variables, hospitalization for NICU, seizure episode, and congenital and / or genetic malformation were associated with ASD. The identification of post-natal factors associated with ASD may contribute to a reduction in the incidence and prevalence of ASD.

Keywords: Autism. Neurodevelopmental disorders. Risk factor. Child. Adolescent.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC	<i>Autism Behavior Checklist</i>
ABA	Análise de Comportamento Aplicado
ADDM	Rede de Monitoramento de Deficiências de Desenvolvimento e Autismo – <i>Autism and Developmental Disabilities Monitoring</i>
ADI-R	<i>Autism Diagnostic Interview Revised</i>
AMA	Associação dos Amigos de Autistas do Brasil
APA	Associação Americana de Psiquiatria – <i>American Psychiatric Association</i>
APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
ASQ	<i>Autism Screening Questionnaire</i>
ATA	Avaliação de Traços Autísticos
CAPSI	Centros de Atenção Psicossocial Infantojuvenil
CARS	<i>Childhood Autism Rating Scale</i>
CERSAMI	Centro de Referência à Saúde Mental Infantojuvenil
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
CID	Classificação Internacional de doenças
DHA	Ácido docosahexanóico
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
ICA	Inventário de Comportamentos Autísticos
IRDI	Indicadores Clínicos de Risco para o Desenvolvimento Infantil
M-CHAT	<i>Modified Checklist for Autism in Toddlers</i>
MG	Minas Gerais
NAICAP	Núcleo de Atenção Intensiva à Criança Autista e Psicótica
ONU	Organização das Nações Unidas
PDD-NOS	Transtorno Desintegrativo e Desordem Generalizada do Desenvolvimento não Especificado
PECS	<i>Picture Exchange Communication System</i>
RAPS	Rede de Atenção Psicossocial

RJ	Rio de Janeiro
SNC	Sistema Nervoso Central
SQC	<i>Social Communication Questionnaire</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TEA	Transtorno do Espectro do Autismo
TEACCH	<i>Treatment and Education of Autistic and related Communication handicapped Children</i>
TID	Transtornos Invasivos do Desenvolvimento
TGD	Transtorno Global do Desenvolvimento
UTIN	Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação possui como tema a ser abordado o Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) e segue a formatação preconizada pelo PPGCS - Unimontes, que recomenda a apresentação de uma primeira seção com a introdução e os objetivos do trabalho.

Na segunda seção constam dois produtos (artigos). O primeiro artigo foi intitulado “Os Fatores Pós-Natais Relacionados ao Transtorno do Espectro do Autismo: uma revisão integrativa da literatura” e objetivou descrever a produção científica existente na literatura sobre os fatores pós-natais que podem estar associados ao TEA. Esta revisão de literatura foi submetida para apreciação na revista Paidéia. O segundo artigo, por sua vez, trata-se de um estudo epidemiológico cujo objetivo foi de avaliar a associação entre o TEA e fatores perinatal e pós-natal em crianças e adolescentes atendidas no município de Montes Claros. Este estudo foi formatado seguido as normas do periódico Jornal de Pediatria e apresenta como título O Transtorno do Espectro do Autismo e Fatores Associados: Um Estudo de Caso-Controlé.

A terceira seção é composta pelas considerações finais e as referências das citações utilizadas na introdução.

A documentação complementar encontra-se nos Anexos e Apêndices.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Autismo: antecedentes históricos e conceituação.....	14
1.2 Aspectos epidemiológicos do TEA.....	17
1.3 Sinais e sintomas do TEA.....	18
1.4 Rastreamento e diagnóstico do TEA	20
1.4.1 Instrumentos de rastreio para o TEA	21
1.5 Tratamento do TEA	22
1.6 Causas e fatores de risco possivelmente relacionados ao TEA	24
2 OBJETIVOS	27
2.1 Objetivo Geral	27
2.2 Objetivos Específicos	27
3 PRODUTOS	28
3.1 Artigo 1: Os fatores pós-natais relacionado ao Transtorno do Espectro do Autismo: uma revisão integrativa da literatura	29
3.2 Artigo 2: O Transtorno do Espectro do Autismo e fatores associados: um estudo de caso-controle	54
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	79
REFERÊNCIAS	82
APÊNDICES	90
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	90
APÊNDICE B – Instrumento de Coleta de Dados.....	91
ANEXOS	104
ANEXO A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	104
ANEXO B – <i>Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT)</i>	105

1 INTRODUÇÃO

1.1 Autismo: antecedentes históricos e conceituação

O transtorno do espectro do autismo (TEA), historicamente, é derivado do diagnóstico psiquiátrico de “idiotia”, cujo conceito, no início do século XIX, compreendia as psicopatologias em que o indivíduo era privado de razão, isolado da sociedade e com linguagem sem significação. Estavam incluídos o TEA, o retardo mental e as psicoses infantis (1).

A palavra autismo, derivada do grego clássico: “autos” (próprio, eu, si mesmo) e “ismos” (modo de ser, estado), indicando o indivíduo fechado em si mesmo (2-4), só foi propriamente empregada na literatura médica a partir de 1911. O emprego do termo foi feito pelo psiquiatra suíço Paul Eugen Bleuler para representar a relação complexa do indivíduo com a realidade e, conseqüentemente, o alheamento para o mundo exterior presente na esquizofrenia (1-3,5). Esse pensamento, relacionando o autismo com a esquizofrenia, foi seguido por vários estudiosos da medicina, como Howard Potter, Leo Kanner e Hans Asperger (6).

Em 1933, o médico Howard Potter descreveu seis casos que apresentavam alterações comportamentais, desconexão emocional e déficit de integração com o ambiente (). Contudo, o reconhecimento de tais características como componente do quadro do TEA e deste como problema de saúde, ocorreu somente após as descrições feitas pelos médicos austríacos Leo Kanner, em 1943, e Hans Asperger, em 1944 (7-10).

O relato clássico de Kanner, escrito originalmente em inglês e publicado, em 1943, com o título “Os distúrbios autísticos do contato afetivo”, descreveu 11 casos de crianças (oito meninos e três meninas). Os sinais e sintomas referidos ocorriam desde a primeira infância e envolviam inaptidão no trato com pessoas e situações; idiossincrasias no uso da linguagem; desejo obsessivo por um ambiente uniforme, rotineiro e esquemático; potencial cognitivo preservado, mas limitado aos seus centros de interesses; aspecto físico normal e “fisionomia inteligente”, porém com extrema sensibilidade a estímulos como barulho forte, objetos em movimentos e alguns alimentos (3,5,6,11,12).

Quanto à origem do quadro de TEA, Kanner apresentou duas vertentes: uma cujo autismo seria inato e outra que sugeria a articulação entre a personalidade dos pais e a relação estabelecida entre estes e as crianças (6). Para ele, o autismo era um fenômeno associado também à classe social (13).

Um ano depois de Kanner, em 1944, Asperger divulgou seu artigo “Psicopatia Autística na Infância”. Por ter sido escrito em alemão e na época da Segunda Guerra Mundial sua difusão foi limitada e manteve-se desconhecido e ignorado pela neurologia e psiquiatria até os anos de 1980 (2,6). Neste artigo, Asperger relatou que o padrão de comportamento e habilidades observados – semelhantes aos descritos por Kanner – eram persistentes, ocorriam preferencialmente em meninos e a partir do segundo ano de vida. Divergiu de Kanner quanto à relação estabelecida com os objetos, uma vez que as crianças ignoravam certos elementos do ambiente e fixavam excessivamente em outros. O olhar não era firmado em coisas e pessoas e, algumas crianças se empenhavam em coleções exóticas. Para Asperger, o autismo seria causado por deficiência biológica, principalmente genética (6,14).

No início dos anos 60, evidências levaram à sugestão de que o autismo era um transtorno cerebral presente desde a infância, sendo encontrado em todos os países, grupos socioeconômicos e étnico-raciais investigados (14). No final dessa década, o psiquiatra inglês Michael Rutter questionou o foco dado aos aspectos afetivos no autismo, pois defendia que a essência do problema estaria na cognição (14,15).

Em 1976, Edward Ritvo, compartilhando do mesmo pensamento que Rutter, também associou o autismo a um déficit cognitivo e o considerou um distúrbio do desenvolvimento. Nesse contexto, tais observações levaram, a partir de 1980, ao pensamento de que o indivíduo com autismo teria a empatia e a interação social prejudicadas em decorrência da dificuldade de imaginar e interpretar os estados mentais de terceiros e também os próprios (14-16). Em 1992, a idéia de Ritvo é reafirmada por Burack (1992) (17).

Entre os anos de 1970 e 1980, surgiram estratégias educacionais direcionadas às pessoas com autismo. E no início da década de 1980, Lorna Wing traduziu e publicou em inglês o artigo escrito por Asperger, e defendeu que tanto o autismo quanto aquela síndrome partilhavam do que foi chamado por Wing e Judith Gould de tríade sintomática - déficits de linguagem, de interação social e de comportamento. Tal tríade apareceria comumente antes dos três anos de

idade e possuía tendência evolutiva crônica. As considerações de Wing proporcionaram o fortalecimento da noção de *continuum* ou “espectro do autismo” nas décadas seguintes e contribuíram para a incorporação da “síndrome de Asperger” à classificação psiquiátrica nos anos 1990 (2,6). Em meados dos anos 1980, o autismo ainda era considerado em conjunto com a esquizofrenia (18).

A evolução das classificações do TEA pode ser vista em manuais (18) criados para padronizar a conceituação de transtornos mentais, unificar critérios diagnósticos e facilitar a comunicação entre profissionais de diferentes áreas. Dentre os manuais estão a Classificação Internacional de doenças (CID) e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM*), elaborado de acordo com a Associação Americana de Psiquiatria (American Psychiatric Association - APA) (2,14,19).

O DSM já passou por cinco revisões desde a sua primeira publicação em 1952 (DSM-I) (2,3,14,19). O DSM V, de maio de 2013, é a mais nova edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais e resultou de estudos que visaram fornecer uma fonte segura e cientificamente embasada para aplicação em pesquisa e na prática clínica (19). Essa versão consolidou o TEA conceitualmente como o único transtorno, em que os indivíduos são diagnosticados em um espectro com diferentes níveis de gravidade. Dessa forma, substituiu o nome TID ou Transtorno Global do Desenvolvimento (TGD) por Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) (12,13,20). Essa versão do manual modifica também a classificação diagnóstica do TEA, excluindo o transtorno de Rett, visto que é uma doença genética específica em que apenas alguns sintomas coincidem com o autismo (12,13,20).

No Brasil, o TEA foi conhecido gradualmente, pela divulgação dos conceitos de Kanner, da psiquiatria infantil francesa ou por meio das abordagens psicanalíticas (6). No contexto nacional, não há referências de manuais a serem seguidos para diagnóstico do TEA e no contexto assistencial o Ministério da Saúde lançou em 2014 a cartilha intitulada “Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (TEA)”, cujo objetivo foi de orientar as equipes multiprofissionais do SUS para o cuidado à saúde da pessoa com TEA e de sua família nos diferentes pontos de atenção da Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência (12). E, em 2015, foi lançada a “Linha de cuidado para a atenção às pessoas com transtornos do espectro do autismo e suas famílias na rede de atenção psicossocial do sistema único de saúde” dirigida a gestores e profissionais da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS) do

SUS, com o intuito de contribuir para a ampliação do acesso e a qualificação da atenção às pessoas com TEA e de suas famílias (6).

1.2 Aspectos epidemiológicos do TEA

As modificações conceituais do autismo, de sua categorização e das formas de diagnóstico, provocaram profunda mudança no número de crianças identificadas com esse transtorno (3).

Os primeiros estudos que trataram da prevalência do autismo foram publicados em 1960 e 1970, quando o transtorno era definido como uma condição grave, geralmente com acometimento de deficiência intelectual. Nos estudos dessa época, a prevalência era estimada em quatro a cinco casos de TEA para cada 10.000 crianças (21).

Revisão de literatura, realizada com 43 estudos publicados entre 1966 e 2008 principalmente em países da Europa e da América do Norte, revelou que a partir de 1987 houve uma prevalência superior a sete pessoas com TEA para 10.000 crianças e apontou um aumento nas estimativas de prevalência na faixa etária de 15 a 20 anos até 2009, sendo a correlação entre prevalência e ano de publicação estatisticamente significativa. Dos estudos publicados a partir de 2000, em 18 deles a prevalência variou de 7,2 a 40,5 casos de TEA para cada 10.000 crianças e a prevalência média foi de 20,6 pessoas afetadas para 10.000 crianças. Em tais pesquisas, a prevalência foi negativamente correlacionada com o tamanho da amostra, sendo que os estudos em pequena escala tenderam a expor maiores proporções de prevalência (22).

Estudo publicado em 2006 identificou uma prevalência de TEA na infância de 38,9 casos para 10.000 pessoas no Reino Unido (23). Já pesquisa realizada pela Rede de Monitoramento de Deficiências de Desenvolvimento e Autismo (ADDM) do *Centers for Disease Control* (CDC) em crianças de oito anos que moravam em 11 estados do Estados Unidos estimou 14,6 casos de TEA por 1.000 (um em 68 ou 1,5%) para o ano de 2012 (24). Ao se comparar os dados com relatórios anteriores, o percentual de crianças identificadas com TEA aumentou entre 2002 e 2010 (25) e, entre 2010 e 2012 não houve mudança nesse percentual de crianças (24).

Em relação a esses estudos de prevalência realizados pelo CDC, apesar de alguns de seus resultados apontarem um maior número de diagnósticos de TEA, esse aumento não pode ser generalizado. Nesse sentido, em alguns locais pesquisados a porcentagem média de crianças identificadas com TEA parece ter estabilizado e já em outros houve aumento significativo de TEA entre 2010 e 2012. Desse modo, para melhor compreender se há aumento ou não na prevalência, vê-se que é necessário continuar acompanhando ao longo do tempo a porcentagem de crianças diagnosticadas com TEA (24).

No Brasil, não há uma estimativa epidemiológica oficial, mas o número de brasileiros afetados pelo TEA parece estar aumentando. Acredita-se que esse aumento seja devido, em parte, pelo maior acesso às informações sobre o transtorno e às ferramentas de identificação precoce (12). Segundo estimativa do CDC, considerando a população brasileira de 200 milhões de habitantes, seriam dois milhões de pessoas com TEA (26).

1.3 Sinais e sintomas do TEA

O TEA é uma condição complexa do desenvolvimento neurológico, que compromete qualitativamente a comunicação, a interação social e o comportamento. Os sintomas são heterogêneos e permanentes, embora possam melhorar ao longo do tempo (5,24,27,28).

Os comprometimentos da linguagem apresentam-se de formas variadas. Algumas pessoas podem expressar-se verbalmente bem enquanto outras possuem atraso na habilidade da fala (cerca de 40%) ou falam algumas palavras dos 12 aos 18 meses de idade e depois regridem nesse aspecto (25 a 30%). Dentre os problemas de comunicação estão, ainda: ecolalia, inversão pronominal, respostas descontextualizadas, uso de voz plana (voz cantada ou como um robô), emprego de palavras no sentido literal (não entende piadas, sarcasmo ou brincadeiras) ou pronuncia uma palavra por vez. Além disso, podem apresentar dificuldade de manter um diálogo, tendo preferência por discurso sobre tópicos que gostam (29).

A dificuldade na interação social é um dos sintomas mais comuns em todos os tipos de TEA e, em geral, causa graves dificuldades na vida cotidiana. Dentre elas, podem-se citar: privação do convívio com outras pessoas, abstendo-se do compartilhamento de interesses e do contato

físico; interação apenas com intuito de alcançar uma meta; expressões faciais inadequadas e incompreensão dos limites do espaço pessoal. Algumas pessoas com TEA podem ter dificuldade em estabelecer o vínculo de amizade, mas não entendem como desenvolvê-lo (29).

O comportamento das pessoas com TEA também é bastante volúvel, podendo exteriorizar interesses singulares e obsessivos como organizar brinquedos ou outros objetos alinhados; manutenção de rotinas, inclusive com brincadeiras sempre da mesma maneira; apreciar partes de objetos (por exemplo, rodas de um carrinho); necessidade de organização; execução de movimentos repetidos (29). A capacidade de memória de alguns pode ser acima da média, com atenção aos detalhes e à exatidão, gravando informações, rotinas ou processos aprendidos. Podem se destacar em habilidades visuais, música, arte e matemática (14,24,30). Outros, porém, podem apresentar dificuldades de aprendizagem - desde estudar na escola até aprender atividades da vida diária (30). Alguns podem concentrar-se em uma área de interesse específico durante muito tempo, optando por estudar ou trabalhar em áreas afins, com preferência pela rotina (14,24).

As pessoas com transtorno autista podem ter sensibilidade mais ou menos intensificada em um ou mais dos cinco sentidos – visão, audição, olfato, tato e paladar. Por exemplo, sons de fundo que outras pessoas ignorariam podem ser insuportavelmente barulhentos para o indivíduo com TEA, causando ansiedade ou mesmo dor física. Outros podem ser subsensíveis, não sentindo dor ou temperaturas extremas. Balançar, rodar ou agitar as mãos podem ser usados para lidar com o stress, criar sensações ou para demonstrar alegria (14,24,30).

No que tange o aspecto físico, muitas vezes não há sinais que diferenciam as crianças com TEA daquelas que não possuem o transtorno (24). Contudo, o TEA pode apresentar-se associado à deficiência mental, variando de leve a grave, em 60 a 70% das pessoas (5).

Em relação à idade de início da patognomia do TEA, em geral ocorre antes dos três anos de idade (20), mas algumas crianças podem apresentar sinais sugestivos de problemas futuros logo nos primeiros meses de vida ou por volta de 24 meses ou mais (5,24,31). Já outras crianças parecem se desenvolver nos limites normais até por volta dos 18 a 24 meses e, posteriormente, deixam de ganhar novas habilidades, ou perdem habilidades anteriormente adquiridas (5,14,25). Estudos demonstram que de um terço a metade dos pais de crianças com TEA notaram algum problema antes de 12 meses de vida, quase 80% a 90% observaram alterações

em 24 meses de idade (14,25) e cerca de 25 a 30% dos pais referiram o desenvolvimento da criança com posterior regressão (5).

Em relação ao crescimento e desenvolvimento, as crianças com TEA podem estabelecer seu próprio ritmo, com graus diferentes de desenvolvimento (29). Assim, para identificar se o ritmo da criança é condizente com a idade, é importante acompanhar os marcos etários para identificar a presença de sinais de alerta para o TEA (14).

1.4 Diagnóstico e rastreamento do TEA

Apesar dos avanços nas pesquisas para facilitar o diagnóstico de TEA, ainda não há um exame complementar específico ou um biomarcador que o possibilite (29,32-34). Como o TEA pode ocorrer em diversos estereótipos (35), a definição do quadro para a conclusão diagnóstica pode ser uma tarefa árdua, visto que é feita apenas por critérios clínicos, com base no comportamento e no desenvolvimento da criança (28,29,34-36) e nos testes educacionais e psicológicos (28,29,34,36).

Nessa conjuntura, o diagnóstico de TEA consiste em duas etapas: triagem de desenvolvimento e avaliação diagnóstica abrangente. O primeiro consiste em um teste curto para avaliar o aprendizado de habilidades previstas para a idade. Já a avaliação abrangente é a observação completa do comportamento e desenvolvimento da criança (29).

Para diagnosticar o TEA, faz-se necessário o conhecimento da história pregressa e atual da criança; de sua configuração familiar; da rotina diária da criança e da família e também a observação da criança em atividades desenvolvidas solitariamente e em grupo, dirigidas e não dirigidas. Deve-se considerar, ainda, a grande variação clínica do TEA e a presença de comorbidades para evitar diagnósticos equivocados (6).

Quanto à idade do diagnóstico, costuma ser mais confiável por volta dos dois ou três anos de idade (6,37,38). Quanto mais precocemente realizado, possibilita intervenção mais rápida, favorecendo ganhos significativos e duradouros no desenvolvimento da criança com maior impacto na qualidade de vida e no prognóstico (6,37,39).

Em relação ao rastreamento do TEA, a avaliação quantitativa de sinais e sintomas de pessoas com o transtorno ou fator de risco para ele pode ser feita por alguns instrumentos que permitem a obtenção de informações sobre o desenvolvimento da criança. Alguns desses instrumentos são questionários autoaplicáveis ou aplicados por profissionais aos pais ou cuidadores das crianças (40,41). A importância de tais ferramentas encontra-se na possibilidade de identificação precoce de sinais e sintomas, pois possibilitam a avaliação de pessoas que aparentemente estão bem, mas que possuem sintomas indicativos da ocorrência da doença ou fator de risco para ela (42). Contudo, não podem ser usadas isoladamente para o diagnóstico, sendo que após a identificação do risco de TEA por um instrumento, a criança deve ser encaminhada para um profissional habilitado para avaliação completa (34,40,43).

1.4.1 Instrumentos de rastreio para o TEA

Em relação ao rastreio do TEA, algumas ferramentas propõem questões específicas que podem nortear os profissionais para a identificação precoce de características clínicas (34).

Os instrumentos para rastreio do TEA foram elaborados em diferentes países, sendo que alguns deles foram construídos no Brasil e outros traduzidos e validados para uso neste país. Dentre tais instrumentos estão: *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) (44); o programa *Treatment and Education of Autistic and related Communication handicapped Children* – TEACCH (45); escala de Avaliação de Traços Autísticos (ATA) (46,47); *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT) (48,49,50); *Autism Diagnostic Interview Revised* (ADI-R) (51); *Autism Screening Questionnaire* (ASQ) ou *Social Communication Questionnaire* (SCQ) (52,53,54); o *Autism Behavior Checklist* (ABC) ou Inventário de Comportamentos Autísticos (ICA) (50,54-56); a Ficha de Acompanhamento Infantil (57) e o IRDI – indicadores clínicos de risco para o desenvolvimento infantil (58).

Em relação aos instrumentos supracitados, destaca-se a M-CHAT por ser uma escala padronizada de rastreio rápido do TEA. Ela foi desenvolvida nos Estados Unidos (48) e já foi traduzida para diversos idiomas como islandês, japonês, arábico, chinês, cingalês, holandês, francês, espanhol (de Porto Rico e da Espanha), alemão, hindi, tâmil e turco, e tailandês, sendo

amplamente utilizada (49). Em 2008, foi traduzida para o português (49,50) e nomeada como Escala de Rastreamento Precoce de Autismo.

Essa escala objetiva identificar os traços de autismo por meio de 23 questões de respostas objetivas, tipo sim ou não (40,48,59). Sua aplicação pode ser feita pelo autopreenchimento por pais ou cuidadores de crianças independente do risco para o autismo (47) ou aplicada pelo médico ou outro profissional de saúde a esses pais. A faixa etária da criança para aplicação do M-CHAT varia segundo autores, podendo ser entre 16 e 30 meses (59), de 18 a 24 meses de idade (40,60) e até 20 a 40 meses (61).

A M-CHAT deve ser usada com cautela em crianças que nasceram de muito baixo peso ou prematuros, pois pode indicar caso falso positivo (62). Apresenta ainda como limitações a possibilidade de viés de memória ou a chance de os pais serem influenciados por informações do diagnóstico (63) e risco de banalização do diagnóstico (64).

Devido à complexidade e variabilidade do TEA, os instrumentos de rastreamento não podem ser usados isoladamente para a finalidade diagnóstica (40). Como o diagnóstico deve ser criterioso, no caso de identificação de risco para o TEA durante o rastreamento, a criança deve ser encaminhada para um profissional experiente e com formação clínica aprofundada para avaliação mais completa (34,43,64). Dentre os profissionais especialistas estão, por exemplo, o pediatra, o neurologista, o neuropediatra, o psiquiatra ou o psicólogo (34,43).

Preferencialmente, o diagnóstico cuidadoso e detalhado deve ser feito por equipe multidisciplinar e com o envolvimento dos pais e cuidadores. O processo deve ser ético, pois as ferramentas utilizadas podem ser falhas, bem como podem não captar a complexidade do sentimento humano envolvido em um rótulo classificatório (6,34).

1.5 Tratamento do TEA

O tratamento do TEA baseia-se no desenvolvimento da criança e leva em consideração três fatores determinantes para o desfecho: idade do diagnóstico; início do tratamento e; o grau de comprometimento de aspectos como linguagem, interação social e funcionamento cognitivo.

Quanto maior o comprometimento, pior será o prognóstico (5,65,66) e quanto mais precoces as intervenções maiores as chances de minimizar os comportamentos disruptivos (12,43,65).

Existem diversos tratamentos que empregam métodos terapêuticos variados de forma isolada ou conjunta. Basicamente, eles possuem o intuito de tornar a pessoa o mais funcional possível, pois visam atenuar os comportamentos desadaptativos, como habilidades de interação social e de linguagem (67). Entretanto, os resultados do tratamento variam de criança para criança (68).

Os métodos de intervenção baseados na identificação sintomática - terapias comportamentais, são importantes para independência e reintrodução do indivíduo com TEA na sociedade (69). Dentre tais tratamentos estão: a Análise do Comportamento Aplicado (ABA); o TEACCH – Treinamento e Ensino de Crianças com Autismo e Outras Dificuldades de Comunicação Relacionadas; o Sistema de Comunicação por Troca de Figuras (PECS – *Picture Exchange Communication System*); terapia fonoaudiológica; terapia ocupacional; terapia sob abordagem desenvolvimentista; fisioterapia e o acompanhamento psicopedagógico (70,71).

Em relação ao tratamento medicamentoso, ainda não há um fármaco específico com propriedades comprovadas para tratar o TEA e com atuação direta sobre as dificuldades sociais e de comunicação (4,67,71,72). O tratamento medicamentoso é prescrito pelo médico (11) para atuar em aspectos como irritabilidade, desatenção, hiperatividade, alterações no sono, ansiedade e convulsões. São indicados quando há comorbidades e quando os sintomas interferem na vida cotidiana, visando melhoria no tratamento educacional e comportamental (4,67,71,72).

A definição do método terapêutico para o TEA deve considerar as características, necessidades e habilidades específicas da criança, bem como devem ser pensadas estratégias para incluir a família e a comunidade no projeto terapêutico (6,36).

1.6 Causas e fatores de risco possivelmente relacionadas ao TEA

As causas dos TEA ainda são indefinidas. Contudo, devido à sua complexidade acredita-se que o quadro é resultante de múltiplas razões, com uma combinação intrincada de diferentes genes

com os fatores ambientais e biológicos (3,9,33,34), que não necessariamente se repetem de forma idêntica e que tornam a criança mais propensa a ter TEA (3).

Quanto aos fatores genéticos envolvidos no TEA, embora tenham sido identificados genes de suscetibilidade ao autismo e pesquisas procurem mutações do código genético possivelmente herdadas pelas crianças, ainda não foram distinguidos os genes causadores. Sabe-se que ter um irmão com diagnóstico de TEA aumenta a possibilidade de sua ocorrência no arranjo familiar (34). A chance de ter mais de uma pessoa com autismo na mesma família é de 50 a 200 vezes maior do que na população geral e a ocorrência do transtorno entre gêmeos monozigóticos varia de 36 a 92% e é quase inexistente ou muito baixa para gêmeos dizigóticos (32).

A contribuição dos fatores ambientais no TEA ainda é pouco conhecida, mas acredita-se que fatores pré, peri e pós-natais podem desencadear o transtorno ou potencializar as causas genéticas (73). Dentre tais fatores destacam-se, na literatura, internação em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) (74), convulsões ou epilepsia (75), icterícia (hiperbilirrubinemia), nascimento múltiplo, baixo ou muito baixo peso ao nascer (76), má formação genética (77), prematuridade (78), idade avançada dos pais na concepção e paridade (79).

A internação na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) torna os recém-nascidos, que já necessitam de cuidados especiais, ainda mais suscetíveis a infecções e a outras enfermidades, tal como o TEA (74,80). Dentre as principais causas para a internação em UTIN estão: Prematuridade (77,04%), afecções respiratórias (74,84%), baixo peso ao nascer (63,83%), anóxia perinatal (12,56%), má formações congênitas (11,95%), infecções (8,49%), hiperbilirrubinemia (2,20%) e pós operatório (1,26%) (81).

A convulsão também é incluída nos fatores ambientais identificados como possivelmente associados ao TEA, pois é um distúrbio neurológico comum em pessoas com autismo e com doenças associadas ao transtorno, como síndrome do X frágil e síndrome de Down (82). Esse distúrbio é freqüente no período pós-natal (83) e pode ser definido como manifestações epilépticas motoras positivas com contrações musculares involuntárias, súbitas e intensas (84,85) motivada por patologia orgânica cerebral ou por distúrbios metabólicos (83). A recorrência de crises convulsivas caracteriza a epilepsia, que é um distúrbio cerebral provocado por descargas elétricas anormais - excessivas e desordenadas (86). É uma das doenças

neurológicas mais comuns, graves e crônicas e pode estar presentes, também, em pessoas com TEA (87).

As má formações genéticas e/ou congênitas podem ser detectadas no período peri ou pós-natal (88) ou com o avanço da idade (89). Elas tem origem no período embrionário e as suas causas relacionam-se a fatores genéticos, ambientais e multifatoriais (90-92). Os fatores de risco para as malformações também coincidem com fatores possivelmente associados com a ocorrência do TEA, por exemplo: idade materna avançada, uso de alguns medicamentos, fatores nutricionais e metabólicos (carência nutricional de iodo e ácido fólico, por exemplo), exposição a alguns agentes ambientais (físicos, químicos e biológicos) (93,94).

A icterícia (hiperbilirrubinemia) é um distúrbio comum no período pós-natal (95) e sua possível relação com o TEA tem origem nos prejuízos causados pela hiperbilirrubinemia no Sistema Nervoso Central (SNC) (96). A hiperbilirrubinemia, quando em níveis significativamente elevados (hiperbilirrubinemia grave), pode gerar toxicidade para o SNC, podendo causar anormalidades neurológicas permanentes induzidas pela bilirrubina (a encefalopatia bilirrubínica ou Kernicterus) (95-98).

A possível relação entre a prematuridade e o TEA encontra-se na vulnerabilidade biológica do prematuro que necessita de intervenção no processo terapêutico em unidades de cuidado intensivo neonatal para aumentar a sobrevivência (80). Além disso, o pré-termo demanda uma estrutura assistencial com capacidade técnica e equipamentos disponíveis, pois a fragilidade desses recém-nascidos contribui para a possibilidade de riscos, agravos e sequelas, sendo ainda um dos fatores determinantes da mortalidade infantil (99,100). A etiologia do parto prematuro é multifatorial e possui muitas causas desconhecidas, mas dentre elas estão a idade e infecções maternas que coincidem com as possíveis causas do TEA (99).

Concomitante à prematuridade, ocorre frequentemente o baixo peso ao nascer (abaixo de 2.500g) (88), contribuindo para a ocorrência de variados impactos na saúde da criança, a exemplo da hiperbilirrubinemia (101), da internação em UTIN e da mortalidade infantil (81,102).

Outro fator que está possivelmente associado ao TEA, bem como a outros fatores que a influencia, é a chamada gravidez múltipla ou nascimento múltiplo (88). Em geral, relaciona-se

com a maior idade materna, raça negra, multiparidade, história familiar materna, frequência maior de relações sexuais, técnicas de indução da ovulação ou de fertilização assistida. Esse tipo de gestação está também relacionada à maior mortalidade perinatal, sendo que esta aumenta proporcionalmente com o número de fetos, e está vinculada à prematuridade, restrição do crescimento fetal, malformações fetais, alterações placentárias e do cordão umbilical (102,103).

A paridade, definida como o número de gravidezes finalizadas em idade gestacional acima de 20 semanas (104) pode estar relacionada ao TEA. Contudo, a determinação de tal relação é complexa, devido à dificuldade em separar os efeitos do número de filhos dos efeitos da idade materna sobre o TEA (105). Em relação ao fator paridade, é preciso considerar ainda que os riscos - fatores que aumentam a probabilidade de danos à mãe ou ao bebê - associados a uma gravidez atual podem ter influência do número de gestações e de partos anteriores (106). Além disso, a grande multiparidade (paridade a partir de cinco filhos) está associada a uma maior prevalência de complicações maternas e neonatais, como má apresentação fetal, placenta prévia e baixo escore de Apgar. Entretanto, quando os recursos de saúde são precários, considera-se que todas as gestações são propensas a resultados adversos (107).

Nesse contexto, considerando que: (a) as origens etiológicas do TEA ainda não estão bem elucidadas na literatura; (b) que são escassos estudos que investigaram essa temática na América do Sul, no Brasil e no estado de Minas Gerais; e (c) que se tem observado aumento no número de casos de TEA em escolas e em clínicas especializadas na região norte mineira, é de grande importância, no contexto da saúde pública, a realização de pesquisas que visam identificar os fatores biológicos e ambientais associados a este transtorno. O que poderá contribuir no planejamento de políticas públicas de prevenção e intervenção precoce, bem como no rastreamento e acompanhamento de crianças com maior chance de desenvolver o TEA.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Investigar fatores perinatal e pós-natal associados ao Transtorno do Espectro do Autismo em crianças e adolescentes assistidas no município de Montes Claros, MG.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever a produção científica existente na literatura sobre os fatores pós-natais que podem estar associados ao Transtorno do Espectro do Autismo.
- Avaliar a associação entre o Transtorno do Espectro do Autismo e fatores perinatal e pós-natal em crianças e adolescentes atendidas no município de Montes Claros.

3 PRODUTOS

3.1 Produto 1: *Os fatores pós-natais relacionados ao Transtorno do Espectro do Autismo: uma revisão integrativa da literatura*, enviado para publicação no periódico Paidéia.

3.2 Produto 2: *O Transtorno do Espectro do Autismo e fatores associados: um estudo de caso-controle*, formatado segundo as normas para publicação do periódico Jornal de Pediatria.

3.1 PRODUTO 1

Os Fatores Pós-Natais Relacionados ao Transtorno do Espectro do Autismo: Uma Revisão Integrativa da Literatura

The Postnatal Factors Related to Autism Spectrum Disorder: Integrative Literature Review

Los factores postnatales relacionados con trastorno del espectro autista: revisión integrativa de la literatura

Sugestão de título para cabeçalho: Fatores pós-natais relacionados ao TEA.

RESUMO

A etiologia do Transtorno do Espectro do Autismo ainda é desconhecida, embora a prevalência tenha aumentado ao longo dos anos. O objetivo deste estudo foi reunir e sintetizar resultados da produção científica relacionada aos fatores pós-natais associados ao TEA. Trata-se de revisão integrativa, com publicações dos últimos 15 anos, relacionadas aos fatores pós-natais do TEA e coletadas de agosto a outubro de 2015 nas bases LILACS, MEDLINE e PubMed. Os dados extraídos foram registrados em instrumento padronizado. Dos 619 artigos identificados, apenas 21 satisfizeram os critérios, sendo todos quantitativos e principalmente do tipo caso controle. Evidenciaram-se 12 fatores possivelmente relacionados ao TEA, sendo que deles apenas oito apresentaram associação significativa em pelo menos um estudo: bilirrubina, citomegalovírus, níveis nutricionais do iodo e do DHA, fenilcetonúria, infecções, metais pesados, vacina tríplice viral. Os achados desta revisão mostraram a notória complexidade dos fatores etiológicos pós-natais associados ao TEA.

Palavras chave: transtorno autístico; autismo; pós-natal; fatores de risco.

ABSTRACT

The etiology of Autism Spectrum Disorder is still unknown, although the prevalence has increased over the years. The objective of this study was to gather and synthesize the results of a scientific production about postnatal factors associated with ASD. This is an integrative review, including publications made in the last 15 years related to ASD's postnatal factors, collected from August to October 2015 in LILACS, MEDLINE and PubMed. The extracted data were registered on a standardized instrument. 619 papers were identified, but only 21 met the criteria, all quantitative and mainly case-control studies. Were displayed 12 possibly related factors to ASD, but only eight of them presented a significant association in at least one study: bilirubin, cytomegalovirus, nutritional levels of iodine and DHA, phenylketonuria, infections, heavy metals, MMR. The findings of this review indicated the notorious complexity of the postnatal etiologic factors associated with ASD.

Key words: autistic disorder; autism; postnatal; risk factors.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) envolve um conjunto de distúrbios neurológicos (transtornos globais do desenvolvimento), clinicamente heterogêneos e altamente hereditários - herdabilidade entre 85% e 92%¹. A noção de espectro é um reconhecimento à diversidade dos sintomas, que variam em severidade, conforme a idade e a capacidade, de uma criança para outra ou na mesma criança com o decorrer do tempo^{2,3}. É caracterizado por comportamentos repetitivos de autoestimulação, déficit de reciprocidade social (dificuldade em construir amizades, por exemplo) e de linguagem (interpreta mal as interações não-verbais), interesse restrito em atividades incomuns^{2,4-10}, podendo ser muito dependente de rotinas e sensível a mudanças no seu ambiente³. Os sintomas podem surgir do nascimento até a infância^{5,11} independente de etnia, raça e condição social².

Em relação à prevalência, em 1960, quando se conduziram os primeiros estudos sistemáticos, estimou-se prevalência de quatro casos do TEA por 10.000 crianças⁴. Pesquisa realizada nos Estados Unidos, baseada no sistema de vigilância ativa do TEA em crianças com oito anos de idade, estimou prevalências de um em 150; um em 110 e de um em 88, respectivamente, para os anos 2000-2002, 2006 e 2008. Em 2010, essa prevalência foi de um em 68 (14,7 por 1.000) crianças com 8 anos¹². Em 2012, a prevalência manteve-se como 2010, contudo, foi significativamente maior entre meninos (23,6 por 1.000) que entre meninas de oito anos (5,3 por 1.000)¹³. Hipóteses atribuem esse aumento às mudanças nos critérios e nos meios diagnósticos, ao aumento da conscientização e a maior especialização profissional^{4,14}; já outras, associam a fatores ambientais^{5,11}.

Concernente ao diagnóstico, apesar dos avanços científicos, ainda não há marcador biológico que o possibilite. Assim, a confirmação do caso - tradicionalmente por volta dos três anos de idade^{5,11}, continua sendo por critérios comportamentais e do desenvolvimento³. Quanto

às políticas públicas pertinentes ao TEA, nem sempre acolhem as necessidades particulares das famílias, focando, na maioria das vezes, no tratamento e no familiar autista¹⁰.

Segundo Walsh (2008)⁸, aspectos comportamentais ou neurobiológicos do TEA podem melhorar com substituição de genes ou tratamento farmacológico e, em consequência disso, é possível questionar o período do desenvolvimento do transtorno, hipotetizando a sua ocorrência na fase pós-natal tardia ou mesmo adulta. Para a Organização Mundial de Saúde (OMS)¹⁵, o período pós-natal- primeiras seis semanas pós-parto, é crítico para mães e recém-nascidos, pois ocorrem mudanças possivelmente determinantes na qualidade de vida de ambos. Ainda assim, essa fase é a mais negligenciada no provimento de cuidados, quando comparada a antes e durante a gestação¹⁵.

Nesse contexto, investigar os fatores pós-natais associados ao TEA torna-se importante, já que a etiologia desse transtorno ainda é desconhecida e o número de casos tem aumentado significativamente nos últimos anos. Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi reunir e sintetizar resultados da produção científica relacionada aos fatores pós-natais associados ao TEA.

METODOLOGIA

Trata-se de revisão integrativa da literatura¹⁶ em que após a assimilação do tema e elaboração da questão de pesquisa procedeu-se às etapas: investigação dos descritores temáticos, seleção das pesquisas e delimitação das informações a serem extraídas, definição dos critérios para inclusão e exclusão dos estudos, leitura e análise dos estudos incluídos na revisão, interpretação dos resultados e condensação do conhecimento.

Após definir a questão norteadora: “Quais os fatores pós-natais possivelmente associados ao TEA?”, fez-se busca preliminar, exploratória, na literatura pertinente para rastrear

os descritores a serem usados no levantamento das referências temáticas e, posteriormente, fez-se busca no vocabulário estruturado dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) (<http://decs.bvs.br/>) empregando a ferramenta “descriptor exato”. Selecionaram-se, então, os termos afins: *Autistic disorder, pregnancy, prenatal, perinatal, postnatal, neonatal*. Em um grupo foi incluído o descritor: *Autistic disorder*; e no outro grupo: *pregnancy, prenatal, perinatal, postnatal, neonatal*. Fez-se busca de trabalhos envolvendo todos esses descritores e os arquivos selecionados foram posteriormente separados por fatores pré-natais, perinatais e pós-natais visando a melhor compreensão dos fatores envolvidos no TEA. Por fim, foram incluídos apenas os artigos que relacionados aos fatores pós-natais do TEA.

A coleta de dados ocorreu de agosto a outubro de 2015 por meio da busca *online* em duas bases vinculadas à Biblioteca Virtual em Saúde (BVS): Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE). Utilizou-se, também, a base PubMed, onde foram selecionados arquivos digitais produzidos pela National Library of Medicine (USA) na área das Biociências.

As buscas por trabalhos publicados nos últimos 15 anos foram em etapas. Para a pesquisa no LILACS e no MEDLINE, foi consultado o descritor: *Autistic disorder*, no campo descritor de assunto e associado por meio do operador booleano *AND* com “*pregnancy*” *OR* “*prenatal*” *OR* “*perinatal*” *OR* “*postnatal*” *OR* “*neonatal*” inseridas no campo palavras do resumo.

Para o levantamento na PubMed, no primeiro campo de busca foi selecionada a opção “busca avançada” e depois “All Fields” e digitado como descritor a palavra “autism” e, então, a expressão foi selecionada no campo de índice. No segundo campo foi escolhida a opção “Title/Abstract” e pesquisado os termos: “Pregnancy”, “Postnatal”, “Perinatal”, “Prenatal”, “Neonatal”, sempre com o termo “OR” entre cada um deles. No terceiro campo optou-se por “Date-Publication”, assinalando anos de 2000 a 2014. No quarto campo foi designado

“Language” e escolhidas as seguintes: “English”, “Spanish” e “Portuguese”. No quinto campo foi selecionada a opção NOT, e então “Publication Type” e a partir do índice foram eleitos os tipos de publicação para exclusão da busca: “biography”, “bibliography”, “case reports”, “editorial”, “review” e “scientific integrity review“, com o termo “OR” entre cada um deles. Por fim, no sexto campo selecionou-se “NOT” e “Filter” e a partir dos resultados foi assinalado “Medline”, para excluir artigos em comum nas duas bases.

A seleção dos artigos e a extração dos dados foram realizadas por três revisores, de forma independente. Os dados extraídos dos artigos foram registrados em instrumento padronizado que contemplou as seguintes informações: identificação do artigo, autor, país e local de realização do estudo; ano de publicação; objetivo do estudo; desenho/tipo do estudo; tamanho da amostra; técnica de análise estatística utilizada; variável estudada; tipo de instrumento utilizado; se houve pré-teste e pós-teste; se houve grupo controle e se foi randomizado; principais resultados e limitações relatadas pelos autores.

Quanto aos critérios de inclusão, foram aplicados os seguintes: artigo original publicado no período de 2000 a 2014 em periódicos nacionais e internacionais, nos idiomas inglês, espanhol e português; estudos realizados com humanos e do tipo epidemiológico/observacional; com texto completo ou com resumos disponíveis *on line*.

Foram excluídos os estudos genéticos e os feitos com animais, artigos do tipo *Med Hypotheses*, *Case Reports*, *Short Report*, *Brief Report* e *Report*, aqueles cujos títulos e resumos não contemplavam o eixo temático desta pesquisa e, também, os que, embora os títulos e resumos fizessem referência à temática proposta, não houve avaliação do fator de interesse.

Após seleção, fez-se a análise do conteúdo dos artigos, interpretação dos resultados convergentes e divergentes à luz de diferentes autores.

RESULTADOS

A estratégia de seleção dos artigos gerou um total de 622 publicações (fatores pré-natais, perinatais e pós-natais) distribuídas entre as três bases investigadas, sendo 381 artigos na Medline, três na Lilacs e 238 na Pubmed. Após exclusão das publicações repetidas, restaram 619 artigos.

Dos 619 artigos identificados apenas 431 (69,6 %) cumpriram os critérios de idioma, presença de resumo e não ser de revisão. Ao aplicar o critério de elegibilidade dos títulos e resumos, 321 estudos foram excluídos, resultando em 110 (17,8 %) artigos, dos quais 17 foram dispensados por não ter o texto completo disponível ou por falta de acesso ao mesmo. Assim, dos 93 artigos completos (15,0%) selecionados para análise, apenas 21 (3,39 %) artigos satisfizeram os critérios e foram incluídos nesta revisão integrativa (Figura 1).

Quanto aos locais de realização dos estudos, destacaram-se os seguintes cenários: Estados Unidos (33,3 %), Índia (9,5%) e Polônia (9,5%). O número de autores por artigo variou entre três e treze e quanto ao ano de publicação, observou-se variação no número de artigos entre os anos de 2004 a 2015, sendo que a maioria ocorreu a partir de 2010 (61,9 %) (Quadro 1).

No que concerne ao delineamento de pesquisa e ao método de estudo, todos os artigos foram quantitativos. Os tipos de estudos presentes foram principalmente: caso controle (66,7 %) e coorte (19,0 %) (Quadro 1).

Quanto aos fatores pós-natais elencados neste estudo com possibilidades de estarem relacionados ao TEA: quatro (19,0%) artigos trataram de níveis de bilirrubina; dois (9,5%) de níveis nutricionais - sendo um (4,8%) de iodo e um (4,8%) do ácido docosahexaenóico (DHA); um (4,8%) de fenilcetonúria, cinco (23,8%) de infecções na criança - incluindo um (4,8%) de citomegalovirose e um (4,8%) de sarampo; quatro (19,0%) de exposição a metais pesados, um

(4,8%) de efeito do suporte ventilatório, um (4,8%) de perclorato em água potável; cinco (23,8%) de questões relacionadas à vacinação, sendo um (4,8%) de imunização contra sarampo, três (14,3%) da tríplice viral e um (4,8%) de reações adversas a vacinas com presença de mercúrio; e, por fim, um (4,8%) de exposição à poluição atmosférica (Quadro 1). A distribuição do fator e a descrição de associação com TEA de acordo com os artigos estudados estão apresentados no Quadro 2.

DISCUSSÃO

Nessa revisão emergiram 12 fatores que poderiam estar relacionados ao TEA, sendo os seguintes: níveis de bilirrubina, níveis nutricionais de iodo e do ácido docosahexaenóico (DHA), fenilcetonúria, infecções na criança como citomegalovirose e sarampo, exposição a metais pesados, efeito do suporte ventilatório, presença de perclorato em água potável, questões relacionadas à vacinação e exposição à poluição atmosférica. Destes, apenas oito fatores apresentaram associação significativa com o TEA em pelo menos um estudo analisado: bilirrubina, citomegalovírus, níveis nutricionais do iodo e do DHA, fenilcetonúria, infecções, metais pesados, vacina tríplice viral.

Todavia, cada fator foi pouco estudado, sendo alguns presentes em apenas um artigo. Além disso, nenhuma publicação estava em Português ou havia sido produzida na América Latina, apontando para produção incipiente quanto ao TEA e aos fatores pós-natais relacionados. Por outro lado, a maioria dos estudos foi realizada na América do Norte e Europa, o que pode indicar uma maior preocupação dos pesquisadores desses países quanto ao tema.

Observou-se uma variação na produção de artigos durante o período investigado, apresentando uma tendência ascendente de 2007 a 2010 e de 2012 a 2013. Entre 2000 e 2004 não foi encontrado nenhum artigo referente ao tema, denotando um desinteresse na sua

investigação durante tempo expressivo. Viu-se um particular interesse pelo tema a partir de 2004, mas só a partir de 2010 houve um aumento significativo no número de publicações e esse aumento talvez possa ser atribuído a uma maior visibilidade do TEA.

Muitas pesquisas têm sido feitas no intuito de esclarecer a causa ou causas do TEA e de fundamentar o aumento de casos percebido pelos estudos de prevalência, como o realizado pelo *Centers for Disease Control and Prevention*, nos Estados Unidos¹³. Contudo, apesar das buscas pela determinação das bases neurobiológicas do TEA, a origem ainda mostra-se complexa e enigmática. Estudos de neuroimagem, neuropatologia e epidemiológicos dão suporte a hipótese de que um desenvolvimento cerebral anormal nos períodos pré e pós-natais (ocasiões de mais rápido crescimento cerebral), estaria ligado à patogênese do TEA³³. Com o passar dos anos e o aumento do número de casos e de pesquisas, os fatores ambientais ganharam destaque na etiologia do transtorno, o qual, para ocorrência, acredita-se ser necessária associação entre fatores genéticos e ambientais.

Quanto aos fatores estudados na literatura como possíveis causas do TEA, um deles é o alto nível sérico de bilirrubina (hiperbilirrubinemia), a qual é potencialmente tóxica para o SNC, ocasionando lesões cerebrais³¹. Dentre os quatro estudos referentes ao assunto, apenas um apresentou associação estatística significativa e apontou um risco quase quatro vezes de desenvolvimento do TEA infantil associado à hiperbilirrubinemia. Houve, também, uma frequência maior de hipertonia (sinal de lesão no SNC) em portadores do transtorno, o que pode tanto indicar lesão cerebral pré-existente como evidenciar a neurotoxicidade da hiperbilirrubinemia³¹.

O citomegalovírus (CMV) é outra infecção cuja relação com o TEA tem sido investigada. Estudo retrospectivo recente abordou a hipótese de que essa infecção congênita pode desempenhar papel patológico em pessoas com TEA. Observou-se incidência de citomegalovirose em duas das crianças do grupo caso, representando 7,4% da amostra, em um

país onde a incidência é de 0,31%. Essa alta taxa foi estatisticamente significativa, embora o número de indivíduos seja pequeno. Assim, talvez seja possível assumir que alguns efeitos teratogênicos diretos e indiretos da inflamação cerebral pela citomegalovirose em combinação com susceptibilidade genética tenham influência sobre o desenvolvimento do transtorno¹⁷. Contudo, como foi encontrado apenas um artigo sobre o assunto, acredita-se serem necessários estudos de maior escala para confirmar a hipótese.

Dois fatores relacionados à função da tireoide foram investigados, porém, apenas a condição nutricional do iodo apresentou associação significativa com o TEA. A investigação desses fatores relaciona-se à crença de que o hipotireoidismo altera a migração neuronal, similar ao ocorrido em pessoas com TEA²³. Assim, a falta de nutrientes essenciais (iodo) podem gerar consequências para o feto - desde leve decréscimo no QI até retardo mental grave. Nesse sentido, após relacionar o estado nutricional do iodo na infância com características do transtorno (severidade, QI, anormalidades no eletroencefalograma, comportamento auto-agressivo e disfunção alimentar), as crianças com TEA e suas mães apresentaram menores níveis de iodúria, sendo os níveis ainda menores em casos mais severos²³.

Outro fator associado ao TEA foi a fenilcetonúria, um distúrbio decorrente da disfunção da enzima fenilalanina hidroxilase, levando ao acúmulo do aminoácido fenilalanina no organismo e gerando potenciais danos neurais. A detecção da fenilcetonúria deve ser realizada ainda nos primeiros dias de vida (teste do pezinho), o que pode ser um fator positivo para reduzir o risco de desenvolver o TEA ou de minimizar a gravidade dos sintomas. A associação entre esse distúrbio e o TEA não foi significativa entre pacientes com diagnóstico precoce, mas uma porcentagem de 5,7% pacientes diagnosticados tardiamente preencheu os critérios para o transtorno³⁵. Durante a gestação o organismo da mãe metaboliza a fenilalanina do feto. O acúmulo desse aminoácido ocorre após o nascimento e a lesão neurológica resultante é de gravidade variável.

Distúrbios no sistema imunológico também têm sido amplamente relatados em indivíduos com TEA. Achados incluem desequilíbrio imunológico e a crença de que as infecções no início da infância podem afetar negativamente o desenvolvimento cerebral e resultar em distúrbios neuropsiquiátricos³². Contudo, dos cinco estudos sobre infecções revisados, apenas dois apresentaram associação significativa com TEA, e um deles mostra risco 8,85 vezes de ocorrer infecções prévias na infância no grupo caso²². Embora não tenha ocorrido associação significativa na maioria dos estudos, é importante destacar que o número de infecções não foi relevante para desenvolvimento de TEA e, contrariando as expectativas, crianças com TEA foram menos acometidas por infecções respiratórias superiores. Indivíduos com TEA podem ter taxas ligeiramente mais elevadas de infecções nos 30 primeiros dias de vida e, durante os dois primeiros anos, podem apresentar maior risco para certas infecções (geniturinária e gastrointestinais) e menor para outras (respiratórias e de ouvido). A questão entre TEA e infecções nos 30 primeiros dias de vida sugere que infecções maternas podem ser etiológicamente relevantes³². Estudos não possibilitaram associação entre microorganismos específicos²⁶ e do vírus sarampo³⁴ com o TEA, além disso, ocorreu o mesmo padrão de associação entre diferentes tipos de infecção e o TEA²⁶, indicando que não há uma relação causal.

Mais um fator pesquisado por quatro estudos, foi a exposição a metais pesados, como chumbo, manganês e mercúrio. Tais metais são neurotóxicos devido a capacidade de alterar o desenvolvimento cerebral, dado que nos períodos pré-natal e no início do pós-natal, a barreira hematoencefálica não está totalmente funcional²⁴. Um dos estudos pesquisou um maior número de metais pesados no esmalte de dentes decíduos em crianças com TEA, a concentração de chumbo, mercúrio e manganês e comparou a crianças com desenvolvimento neurotípico, mas os resultados não foram positivos²⁴. Já os demais estudos sobre metais pesados apresentaram resultados estatisticamente significativos. Em um deles, encontraram-se níveis elevados de

chumbo em pessoas com TEA, indicando possível relação do chumbo com sua patogênese. Além disso, revelou que níveis plasmáticos de serotonina, dopamina e GABA, estavam elevados nos casos quando comparados aos controles²⁵. Em panorama diferente, Majewska *et al.*(2010)²⁷ avaliou a concentração de mercúrio capilar de crianças com TEA que, quando comparado aos controles, diferiram de acordo a idade. Enquanto nos controles, a concentração de mercúrio foi maior nos anos iniciais, diminuindo com a idade, nos casos o padrão foi contrário. Esses resultados, confirmam os achados de Holmes *et al.* (2003)³⁷ que formularam a seguinte hipótese: pacientes portadores do TEA, apesar de serem mais expostos ao mercúrio, tem excreção ineficiente deste metal, levando à acumulação nos tecidos corporais, incluindo o nervoso, com possíveis repercussões no desenvolvimento neurológico, sendo considerado, portanto um possível fator etiológico do transtorno.

Outro fator bastante investigado é a administração de vacinas, principalmente as contendo os vírus do sarampo, rubéola e caxumba, sejam separados ou combinados (tríplice viral). Em quatro artigos a relação de causalidade não se comprovou e em apenas um, sobre reações adversas vacinais devido à presença de mercúrio, houve significância estatística e verificaram-se reações adversas mais pronunciadas no gênero masculino, de 3-4 anos, que em seus controles e as vacinas mais associadas aos eventos foram: tríplice bacteriana (DTP), DTP-polio, Tetravalente (DTP-Hib), DTP-polio-Hib, MMR e pneumocócica²⁷. Contrariando as perspectivas, crianças vacinadas com a MMR antes do diagnóstico de TEA tiveram risco menor de desenvolver o transtorno que as não vacinadas. Além disso, o número de não vacinados foi maior entre os casos. E os resultados sugeriram que tanto a vacina MMR quanto a monovalente contra o sarampo possuem um nível de segurança semelhante em relação ao risco de TEA²⁸. Em geral, grupo caso e controle foram expostos a níveis semelhantes de etilmercúrio (vacina com timerosal), portanto a exposição a esse componente no período pré-natal ou durante a infância não pode ser relacionada ao aumento do risco de TEA²⁹.

A nutrição tem mostrado influenciar a etiologia do TEA também em relação ao DHA cuja função é essencial ao SNC, por ser um de seus componentes estruturais, o que pode alterar as funções emocionais, cognitivas e comportamentais. A obtenção do DHA pelos recém-nascidos ocorre via amamentação, conseqüentemente, a dieta materna desprovida desse composto leva ao déficit no lactente, podendo gerar estresse fisiológico e o desenvolvimento do TEA em crianças suscetíveis. Após dosagem plasmática do DHA e avaliação da dieta de crianças e suas respectivas mães comprovou-se uma subnutrição de DHA em crianças com TEA resultante da baixa ingestão pós-natal²¹.

Por fim, outros fatores pós-natais investigados, tais como internação neonatal no berçário, infecção umbilical, icterícia neonatal, hipoglicemia e convulsões, não foram estatisticamente significantes para sugerir risco de desenvolvimento de TEA¹⁸.

A presente revisão apresenta as seguintes limitações: não analisou a qualidade do conteúdo das publicações, portanto, o rigor metodológico dos estudos aqui citados não está sob questionamento; identificou-se apenas o país onde ocorreu o estudo, não verificando a nacionalidade de seus autores, o que pode ter levado a superestimação da concentração regional das publicações. Apesar dessas limitações, considera-se a construção deste artigo como um importante passo para o conhecimento dos fatores pós-natais que podem estar envolvidos na etiologia do TEA.

Os achados desta revisão mostraram a notória complexidade dos fatores pós-natais sobre a etiologia do TEA e os fatores pós-natais que podem estar associados. Desse modo, foram identificados oito fatores que apresentaram associação significativa com o TEA sendo os seguintes: bilirrubina, citomegalovírus, níveis nutricionais do iodo, fenilcetonúria, infecções, metais pesados, vacina tríplice viral, níveis nutricionais do DHA. Já os fatores infecção por sarampo, efeito do suporte ventilatório, presença de perclorato em água potável e exposição à

poluição atmosférica não apresentaram relação associação significativa com o TEA nos estudos analisados.

Não há consenso quanto aos fatores causais do transtorno, o mesmo fator é estudado por diferentes autores e as conclusões são diversas. Assim, vê-se ainda a necessidade de realização de novas pesquisas que gerem evidências relevantes. É preciso considerar que cada país possui diferentes graus de desenvolvimento da saúde e que os fatores sociais, políticos, econômicos e de desenvolvimento das profissões de saúde também devem ser considerados, pois podem influenciar a produção científica.

É importante destacar, ainda, que os fatores pós-natais são modificáveis e preveníveis e o conhecimento dos fatores causais do TEA é essencial para a prevenção do transtorno e para o desenvolvimento de ações que possam reduzir os danos neurológicos causados. Pode, também, contribuir para o desenvolvimento de técnicas laboratoriais ou de imagem para facilitar o diagnóstico, o que ainda é feito por meio comportamental.

Todos os artigos analisados foram referentes a estudos primários e a análise dos mesmos, feita nesta revisão integrativa, pode ser adotada para estudos futuros, estímulo às novas pesquisas sobre fatores pós-natais, criação de políticas públicas relacionadas ao TEA, capacitação de equipes multiprofissionais nas áreas de saúde e educação para identificar os possíveis casos, educação em saúde para profissionais, o que pode contribuir para o diagnóstico e assistência às pessoas com TEA.

REFERÊNCIAS

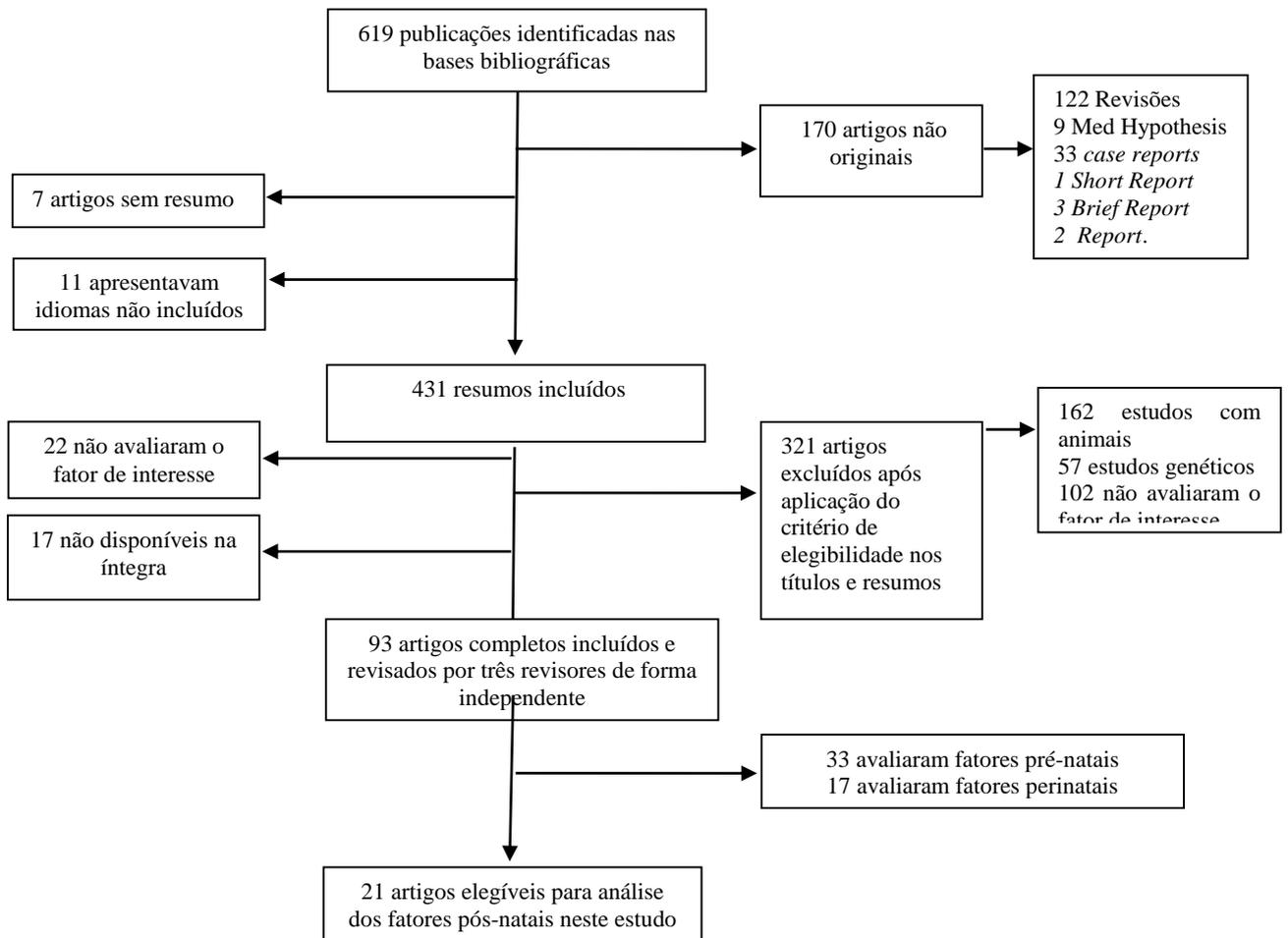
1. Schaaf, C. P., & Zoghbi, H. Y. (2011). Solving the autism puzzle a few pieces at a time. *Neuron*, 70(5), 806-808.
2. Santana, S. A. S. (2013). Meu filho é autista e agora? *Síndromes*, 3(4), 251.
3. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
4. Frith, U., & Happé, F. (2005). Autism spectrum disorder. *Current biology*, 15(19), R786-R790.
5. Stephan, D. A. (2008). Unraveling Autism. *American Journal of Human Genetics*, 82(1), 7-9. <http://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.12.003>
6. Rosen, N. J., Yoshida, C. K., & Croen, L. A. (2007). Infection in the first 2 years of life and autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 119(1), e61-e69.
7. Pellicano, E. (2008). Autism: Face-processing clues to inheritance. *Current Biology*, 18(17), R748-R750.
8. Walsh, C. A., Morrow, E. M., & Rubenstein, J. L. (2008). Autism and brain development. *Cell*, 135(3), 396-400.
9. Acampora, B. (2013). Principais Síndromes, Transtornos e Distúrbios que afetam a aprendizagem. *Síndromes*, 3(1), 36-39.
10. Cezar, P. K., & Smeha, L. N. (2016). Repercussões do autismo no subsistema fraterno na perspectiva de irmãos adultos. *Estud. Psicol. (Campinas)*, 33(1), 51-60.
11. Wolfson, W. (2007). Boston Autism Consortium searches for genetic clues to autism's puzzle. *Chemistry & biology*, 14(2), 117-118.
12. Developmental, D. M. N. S. Y., & 2010 Principal Investigators. (2014). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental

- disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, DC: 2002)*, 63(2), 1.
13. Christensen, D. L. (2016). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2012. *MMWR. Surveillance Summaries*, 65.
 14. Baio, J. (2012). Prevalence of Autism Spectrum Disorders: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries*. Volume 61, Number 3. Centers for Disease Control and Prevention.
 15. World Health Organization. (2013). *WHO recommendations on postnatal care of the mother and newborn*. Geneva, Switzerland: The Author.
 16. Whitemore, R., & Knafl, K. (2005). The integrative review: updated methodology. *Journal of advanced nursing*, 52(5), 546-553.
 17. Sakamoto, A., Moriuchi, H., Matsuzaki, J., Motoyama, K., & Moriuchi, M. (2015). Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder but no other major neurologic deficit. *Brain and Development*, 37(2), 200-205.
 18. George, B., Padmam, M. R., Nair, M. K. C., Leena, M. L., & Russell, P. S. S. (2014). CDC Kerala 13: Antenatal, Natal and Postnatal Factors Among Children (2–6 y) with Autism—A Case Control Study. *The Indian Journal of Pediatrics*, 81(2), 133-137.
 19. Raz, R., Roberts, A. L., Lyall, K., Hart, J. E., Just, A. C., Laden, F., & Weisskopf, M. G. (2014). Autism spectrum disorder and particulate matter air pollution before, during, and after pregnancy: a nested case–control analysis within the Nurses' Health Study II cohort.
 20. Tsai, W. H., Hwang, Y. S., Hung, T. Y., Weng, S. F., Lin, S. J., & Chang, W. T. (2014). Association between mechanical ventilation and neurodevelopmental disorders in a nationwide cohort of extremely low birth weight infants. *Research in developmental disabilities*, 35(7), 1544-1550.

21. Al-Farsi, Y. M., Waly, M. I., Deth, R. C., Al-Sharbati, M. M., Al-Shafae, M., Al-Farsi, O., ... & Ouhtit, A. (2013). Impact of nutrition on serum levels of docosahexaenoic acid among Omani children with autism. *Nutrition*, 29(9), 1142-1146.
22. Hamadé, A., Salameh, P., Medlej-Hashim, M., Hajj-Moussa, E., Saadallah-Zeidan, N., & Rizk, F. (2013). Autism in children and correlates in Lebanon: a pilot case-control study. *Journal of research in healthsciences*, 13(2), 119-124.
23. Hamza, R. T., Hewedi, D. H., & Sallam, M. T. (2013). Iodine deficiency in Egyptian autistic children and their mothers: relation to disease severity. *Archives of medical research*, 44(7), 555-561.
24. Abdullah, M. M., Ly, A. R., Goldberg, W. A., Clarke-Stewart, K. A., Dudgeon, J. V., Mull, C. G., ... & Ericson, J. E. (2012). Heavy metal in children's tooth enamel: related to autism and disruptive behaviors?. *Journal of autism and developmental disorders*, 42(6), 929-936.
25. El-Ansary, A. K., Bacha, A. B., & Al-Ayahdi, L. Y. (2011). Relationship between chronic lead toxicity and plasma neurotransmitters in autistic patients from Saudi Arabia. *Clinical biochemistry*, 44(13), 1116-1120.
26. Atladóttir, H. Ó., Thorsen, P., Schendel, D. E., Østergaard, L., Lemcke, S., & Parner, E. T. (2010). Association of hospitalization for infection in childhood with diagnosis of autism spectrum disorders: a Danish cohort study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 164(5), 470-477.
27. Majewska, M. D., Urbanowicz, E., Rok-Bujko, P., Namysłowska, I., & Mierzejewski, P. (2010). Age-dependent lower or higher levels of hair mercury in autistic children than in healthy controls. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 70(2), 196-208.
28. Mrozek-Budzyn, D., Kieltyka, A., & Majewska, R. (2010). Lack of association between measles-mumps-rubella vaccination and autism in children: A case-control study. *The Pediatric infectious disease journal*, 29(5), 397-400.

29. Price, C. S., Thompson, W. W., Goodson, B., Weintraub, E. S., Croen, L. A., Hinrichsen, V. L., ... & Bernal, P. (2010). Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics*, peds-2010.
30. Jangaard, K. A., Fell, D. B., Dodds, L., & Allen, A. C. (2008). Outcomes in a population of healthy term and near-term infants with serum bilirubin levels of $\geq 325 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 19 \text{ mg/dL}$) who were born in Nova Scotia, Canada, between 1994 and 2000. *Pediatrics*, 122(1), 119-124.
31. Maimburg, R. D., Væth, M., Schendel, D. E., Bech, B. H., Olsen, J., & Thorsen, P. (2008). Neonatal jaundice: a risk factor for infantile autism?. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 22(6), 562-568.
32. Rosen, N. J., Yoshida, C. K., & Croen, L. A. (2007). Infection in the first 2 years of life and autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 119(1), e61-e69.
33. Croen, L. A., Yoshida, C. K., Odouli, R., & Newman, T. B. (2005). Neonatal hyperbilirubinemia and risk of autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 115(2), e135-e138.
34. Chen, W., Landau, S., Sham, P., & Fombonne, E. (2004). No evidence for links between autism, MMR and measles virus. *Psychological medicine*, 34(03), 543-553.
35. Baieli, S., Pavone, L., Meli, C., Fiumara, A., & Coleman, M. (2003). Autism and phenylketonuria. *Journal of autism and developmental disorders*, 33(2), 201-204.
36. Chang, S., Crothers, C., Lai, S., & Lamm, S. (2003). Pediatric neurobehavioral diseases in Nevada counties with respect to perchlorate in drinking water: an ecological inquiry. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 67(10), 886-892.
37. Holmes, A. S., Blaxill, M. F., & Haley, B. E. (2003). Reduced levels of mercury in first baby haircuts of autistic children. *International journal of toxicology*, 22(4), 277-285.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos incluídos na análise



Quadro 1. Características dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Autor/ Ano/ País/ Base/ Periódico	Título do Trabalho	Delineamento/ Tamanho da amostra(n)	Fator pós-natal	Principais resultados	Associação com o TEA
Sakamoto <i>et al</i> ¹⁷ 2015 – Japão PubMed Brain & Development	Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder but no other major neurologic deficit	Caso Controle Retrospectivo $n_{CA}= 27$ $n_{CON}= 3230$ $n_T= 3257$	Citomegalovírus	Controles= 0.31% Casos= 7.4% $p= 0.004$	Presente
George <i>et al</i> ¹⁸ 2014 - Índia PubMed Indian Journal of Pediatrics	CDC Kerala 13: Antenatal, Natal and Postnatal Factors Among Children (2–6 y) with Autism– A Case Control Study	Caso Controle $n_{CA}= 143$ $n_{CON}= 200$ $n_T= 243$	Bilirrubina	Icterícia neonatal: $p= 0.231$ OR= 1.47/ IC _{95%} = 0.780- 2.774	Ausente
Raz <i>et al</i> ¹⁹ 2014 - Estados Unidos Pubmed Environmental Health Perspectives	Autism Spectrum Disorder and Particulate Matter Air Pollution before, during, and after Pregnancy: A Nested Case–control Analysis within the Nurses’ Health Study II Cohort	Caso Controle pareado e aninhado a coorte $n_{CA}= 245$ $n_{CON}= 1522$ $n_T= 1767$	Exposição à Poluição Atmosférica	Exposição ao PM _{2.5} – não mudaram de residência→ associação antes e depois da gestação foi menor que a associação com a exposição durante a gravidez 9 meses pós nascimento OR= 0.96 IC _{95%} =0.65, 1.40	Ausente
Tsai <i>et al</i> ²⁰ 2014 –Taiwan Pubmed Research in Developmental Disabilities	Association between mechanical ventilation and neurodevelopmental disorders in a nationwide cohort of extremely low birth weight infants	Coorte Retrospectiva $n_T= 728$	Suporte ventilatório	HR _{ajustada} extremo baixo peso (<1000 g) tempo de ventilação mecânica em relação ao ASD: - Suporte ≤2 dias →HR _{ajustada} = 1 - Suporte 3–14dias →HR _{ajustada} = 0.43 IC _{95%} = 0.04–4.32 - Suporte ≥ 15 dias →HR _{ajustada} = 2.39 IC _{95%} = 0.55–10.3	Ausente
Al-Farsi <i>et al</i> ²¹ 2013 – Omã Medline Nutricion	Impact of nutrition on serum levels of docosahexaenoic acid among Omani children with autism	Caso Controle pareado $n_{CA}= 40$ $n_{CON}= 40$ $n_T= 80$	Níveis Nutricionais Do Ácido Docosahexaenóico (DHA)	Ingestão média de ácido α -linolênico: - Casos→ 0,8 mg/d - Controles → 1,2 mg/d ($t= 5,66$; $p= 0,001$). Nível sérico de DHA: - Casos → 4,1 ± 0,3 μ g/mL - Controles → 8,7 ± 1,1 μ g/mL ($t= 25,52$; $p= 0,001$). Tempo de Amamentação (meses) Controles: 28.05 ± 4.58 Casos: 14.85 ± 5.26 $t= 11.97$; $p= 0.001$	Presente
Hamadé <i>et al</i> ²² 2013 – Líbano Medline	Autism in Children and Correlates in Lebanon: A Pilot Case-Control Study	Caso Controle $n_{CA}= 86$ $n_{CON}= 172$ $n_T= 258$	Infecções	- Infecção prévia → mais comum em casos ($p = 0,005$). - Tipo de infecção anterior ($p = 0,692$) → sem diferença significativa. Análise multivariada:	Presente

Journal of Research in Health Sciences				- Infecção prévia na infância → associada com TEA (OR = 8,85; IC _{95%} = 1.47-53.39).	
Hamadé <i>et al</i> ²² 2013 – Líbano Medline Journal of Research in Health Sciences	Autism in Children and Correlates in Lebanon: A Pilot Case-Control Study	Caso Controle n _{CA} = 86 n _{CON} =172 n _T = 258	Vacina tríplice viral	- Casos foram menos vacinados contra a caxumba (p= 0,017) e sarampo (p= 0,002). - Vacina contra a rubéola (p= 0,109) → sem diferença significativa. Análise multivariada → vacinação contra sarampo, rubéola e caxumba não fez parte do modelo.	Ausente
Hamza <i>et al</i> ²³ 2013 - Índia Medline Archives of Medical Research	Iodine Deficiency in Egyptian Autistic Children and Their Mothers: Relation to Disease Severity	Caso Controle n _{CA} = 50 n _{CON} = 50 n _T = 100	Nível nutricional de Iodo	Deficiência de iodo: - Criança TEA e mães: 54% e 58%, respectivamente - Controles e mães: nenhuma - Iodúria → menor entre autistas (p<0,001) e suas mães (p< 0,001). Childhood Autism Rating Scale (CARS) e iodúria → correlação negativa (R= -0,94, p< 0,001). Correlações positivas entre autistas e suas mães: - iodúria (r= 0.88, p< 0,001) - T3 Livre (r= 0.79, p= 0.03) - T4 livre (r= 0.91, p< 0.001) - TSH (r= 0.69, p= 0.04). Autismo e risco significativo para associação: - baixa iodúria (OR: 9.5, IC _{95%} : 2.15- 33.8) - ingestão de sal não iodado (OR: 6.82, IC _{95%} = 1.36 - 34.27).	Presente
Abdullah <i>et al</i> ²⁴ 2012 - Estados Unidos Medline Journal of Autism and Developmental Disorders	Heavy Metal in Children's Tooth Enamel: Related to Autism and Disruptive Behaviors?	Caso Controle n _{CA} = 42 n _{CON} = 42 n _T = 84	Metais pesados (chumbo - Pb ²⁺ , mercúrio - Hg e manganês - Mn ²⁺)	Concentração de Pb ²⁺ , Hg e Mn ²⁺ : - Não houve diferença significativa entre casos e controles. Houve diferença marginalmente significante, mostrando nível menor de Mn ²⁺ pós-natal para crianças com TEA em comparação com crianças com DT.	Ausente
El-Ansary <i>et al</i> ²⁵ 2011 - Arábia Saudita Medline Clinical Biochemistry	Relationship between chronic lead toxicity and plasma neurotransmitters in autistic patients from Saudi Arabia	Caso Controle n _{CA} = 25 n _{CON} = 16 n _T = 41	Metais pesados (Chumbo - Pb ²⁺)	- Níveis de Pb ²⁺ , ácido gama-aminobutírico (GABA), serotonina (5HT) e dopamina (DA) → mais elevados em TEA que controles. - Análise ROC → valores satisfatórios de especificidade e sensibilidade dos parâmetros medidos.	Presente
Atladóttir <i>et al</i> ²⁶ 2010 – Dinamarca Medline	Association of Hospitalization for Infection in Childhood With Diagnosis of Autism Spectrum Disorders: A Danish Cohort Study	Coorte n _T = 1.418.152	Infecções	- Diagnósticos de TEA: 7379 - Aumento diagnósticos TEA nas internações por: - Qualquer doença infecciosa (HR= 1.38, IC _{95%} : 1.31-1.45.) - Doença não-infecciosa (HR= 1.76, IC _{95%} : 1.68-1.86).	Ausente

Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine				- Doenças infecciosas: associação semelhante para origem viral e bacteriana.	
Majewska <i>et al</i> ²⁷ 2010 - Polônia Medline Acta Neurobiologiae Experimentalis	Age-dependent lower or higher levels of hair mercury in autistic children than in healthy controls	Caso Controle pareado n _{CA} = 91 n _{CON} = 75 n _T = 166	Metais pesados (Mercúrio - Hg)	Concentração Hg capilar: - Grupo I (3-4 anos)→ níveis menores em TEA. - Grupo II (7-9 anos)→ níveis maiores em TEA. (p = 0,01) - Níveis aumentaram com o avançar da idade nos casos (3-4 para 7-9 anos) e diminuiu nos controles. - Alteração dos níveis de mercúrio capilar não parecia opor às tendências de desenvolvimento da criança, seja caso ou controle.	Presente
Majewska <i>et al</i> ²⁷ 2010 – Polônia Medline Acta Neurobiologiae Experimentalis	Age-dependent lower or higher levels of hair mercury in autistic children than in healthy controls	Caso Controle pareado n _{CA} = 91 n _{CON} =75 n _T = 166	Vacinas – Reações adversas (Mercúrio)	Número vacinas até 24º mês: - meninas autistas grupo II (7-9 anos)→ receberam menos vacinas (p <0,001), pois eventos adversos frequentes. Complicações vacinais: - Mais comuns no grupo combinados I (3-4 anos) e II (20,4%) que nos controles (6,5%) → diferença estatisticamente significativa ($\chi^2 = 6,75$; p = 0,009). - Reações mais pronunciadas no gênero masculino grupo I (38,5%) que nos controles (4,5%) (p= 0,03). Vacinas mais associadas aos eventos: DTP, DTP-pólio, DTP-Hib, DTP-pólio-Hib, MMR, pneumocócica.	Presente
Mrozek-Budzyn <i>et al</i> ²⁸ 2010 – Polônia Medline The Pediatric Infectious Disease Journal	Lack of Association Between Measles-Mumps-Rubella Vaccination and Autism in Children: A Case-Control Study	Caso Controle pareado n _{CA} = 96 n _{CON} =192 n _T = 288	Vacina tríplice viral	Vacinadas (MMR) antes do diagnóstico TEA: - Risco TEA menor que em não vacinados OR: 0.17, IC _{95%} : 0.06–0.52 - Risco TEA menor que vacinados com monovalente contra sarampo OR: 0.44, IC _{95%} : 0.22– 0.91. Risco para vacinados x não vacinados (independente do tipo de vacina): 0.28 (IC _{95%} : 0.10–0.76) Risco da vacinação antecedendo primeiros sintomas: significativamente menor para a MMR em relação a vacina monovalente OR: 0.47, IC _{95%} : 0.22– 0.99.	Ausente
Price <i>et al</i> ²⁹ 2010 - Estados Unidos Medline Pediatrics	Prenatal and Infant Exposure to Thimerosal From Vaccines and Immunoglobulins and Risk of Autism	Caso Controle n _{CA} = 256 n _{CON} = 256 n _T =752	Vacina tríplice viral	Exposição cumulativa ao etilmercúrio: - semelhante para caso e controle. - Exposição ao etilmercúrio (timerosal) pré-natal ou primeiro mês de vida: - não associado significativamente com ASD. Análises ajustadas:	Ausente

				<ul style="list-style-type: none"> - Aumento cumulativo a exposições de zero a 7 meses e nascimento até 20 meses: associado com diminuição do risco de ASD. - Efeitos da exposição entre meninos e meninas: não houve diferenças significativas. - Exposição ao etilmercúrio concorrente e uso de antimicrobianos: Não houve associação com risco de ASDs. 	
Jangaard <i>et al</i> ³⁰ 2008 – Canadá Medline Pediatrics	Outcomes in a Population of Healthy Term and Near-Term Infants With Serum Bilirubin Levels of >325 μ mol/L (>19 mg/dL) Who Were Born in Nova Scotia, Canada, Between 1994 and 2000	Coorte Retrospectiva $n_T= 56.019$	Bilirrubina	<ul style="list-style-type: none"> Atraso do desenvolvimento: hiperbilirrubinemia moderada → RR ajustado: 1,6; IC_{95%}: 1,3-2,0 - Hiperbilirrubinemia grave → sem associação significativa Risco de TEA: Nível de bilirrubina moderada e grave → aumento não significativo RR_{ajustado}= 1,6 IC_{95%}= 1,0-2,5 	Ausente
Maimburg <i>et al</i> ³¹ 2008- Dinamarca Medline Paediatric and Perinatal Epidemiology	Neonatal jaundice: a risk factor for infantile autism?	Estudo de base populacional – caso controle pareado $n_{CA}= 473$ $n_{CON}=473$ $n_T= 946$	Bilirrubina	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperbilirrubinemia → OR= 3,7 IC_{95%}=1,3-10,5. - Bilirrubina sérica → OR= 1,2 IC_{95%}=0,8-1,73. - Sinais neurológicos anormais (hipertonia) → OR= 6,7 IC_{95%} 1,5- 29,7 	Presente
Rosen <i>et al</i> ³² 2007 – EUA (Califórnia) Medline Pediatrics	Infection in the First 2 Years of Life and Autism Spectrum Disorders	Caso Controle pareado e aninhado em coorte $n_{CA}= 403$ $n_{CON}= 2.100$ $n_T= 2.503$	Infecções	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnósticos de infecção até os 2 anos → menos frequentes em casos que em controles (95,0% vs 97,5%). Diagnósticos específicos em TEA: <ul style="list-style-type: none"> - infecções respiratórias superiores → menos frequente. - infecções do trato geniturinário → mais frequente. Frequência infecção até 30 dias de vida → ligeiramente superior entre as crianças TEA (22,6% vs 18,7%). 	Ausente
Croen <i>et al</i> ³³ 2005 - Estados Unidos Medline Pediatrics	Neonatal Hyperbilirubinemia and Risk of Autism Spectrum Disorders	Caso Controle aninhado a coorte $n_{CA}= 338$ $n_{CON}= 1.817$ $n_T= 2.155$	Bilirrubina	<ul style="list-style-type: none"> Níveis: <ul style="list-style-type: none"> - De 15 a 19,9 mg/d → OR= 0,7 IC_{95%}= 0,5-1,2 - De 20 a 24,9 mg/dL → OR= 0,7 IC_{95%}= 0,3-1,6 - ≥ 25 mg/dL → OR: 1,1 IC_{95%}= 0,1-11,2 	Ausente
Chen <i>et al</i> ³⁴ 2004 - Reino Unido Medline	No evidence for links between autism, MMR and measles virus	Caso Controle $n_{CA}= 2407$ $n_{CON}=4640$ $n_T= 7.047$	Sarampo	<ul style="list-style-type: none"> Relação com o TEA: <ul style="list-style-type: none"> - Infecção sarampo (pré e pós-natal até 18 meses de idade): sem associação significativa. - Introdução vacina monovalente Sarampo e MMR e mudança nos 	Ausente

Psychological Medicine				tipos de caxumba: sem aumento intenso nascimentos com TEA. - Redução do TEA → coortes de nascimento pós-1987→ 21% ($p = 0,005$, IC _{95%} = 6,9-33,3%). Após correção Bonferroni: efeitos sem significância estatística.	
Baieli <i>et al</i> ³⁵ 2003 – Itália Medline Journal of Autism and Developmental Disorders	Autism and Phenylketonuria	Coorte Prospectivo $n_T = 243$	Fenilcetonúria	Critérios para TEA: - PKU clássica precoce (62 pacientes): nenhum preencheu - Diagnóstico tardio (35 pacientes): 2 meninos (5,71%) entre 16 e 13 anos preencheram os critérios. Distribuição de Poisson (chance de detectar autismo na amostra PKU) [$P\mu (v) = 0.6\%$] → chance muito baixa. Porcentagem de TEA no estudo= 5,7% (significativamente maior que o previsto)	Presente
Chang <i>et al</i> ³⁶ 2003 - Estados Unidos Medline Birth Defects Research (Part A)	Pediatric Neurobehavioral Diseases in Nevada Counties With Respect to Perchlorate in Drinking Water: An Ecological Inquiry	Estudo ecológico $n_{CA} = 39.084$ $n_{CON} = 16.330$ $n_T = 55.414$	Perclorato em água potável	- Perclorato na água: não alterou taxas de TDAH e de TEA. - Testes padronizados da quarta série: sem diferenças entre área contaminada e o restante do Estado.	Ausente
Holmes <i>et al</i> ³⁷ 2003 - Estados Unidos Medline International Journal of Toxicology	Reduced Levels of Mercury in First Baby Haircuts of Autistic Children	Caso Controle pareado $n_{CA} = 94$ $n_{CON} = 45$ $n_T = 139$	Metais pesados (Mercúrio)	Níveis Capilares (média ±SD) (Casos X controles): 0.47 ppm(±0.28) X 3.63 ppm(±3.56) $p < 0.0000004$ Exposição Materna (número por mãe, média ± SD) Imunoglobulina Rho D (Casos x Controles): 0.53 (±0.67) x 0.09 (±0.29); $p < 0.0000004$ Nº Amálgamas Dentárias (número por mãe, média ± SD): (Casos X controles): 8.35 (±3.43) x 6.60 (±3.55); $p < 0.01$ Gravidade dos sintomas: - Inversamente relacionado ao nível de mercúrio em crianças TEA. Teor médio de mercúrio capilar (ppm) em relação à gravidade dos sintomas: - Grave x moderado: 0,21x 0,46 ($p < 0,000002$) - Moderado x leve: 0,46 x 0,71 ($p < 0,0004$) - Grave x leve: 0,21x 0,71 ($p < 0,0000003$)	Presente

n_{CA} = grupo caso; n_{CON} = grupo controle; n_T = total da amostra; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança; HR = hazard ratio; M= Mean; SEM= standard error of the mean; SD= standard deviation. IRR=incidence rate ratio; RR= Risco Relativo; t= Teste t de Student; PM= Material Particulado (poluição).

Quadro 2. Distribuição dos estudos conforme fator e descrição de associação com o TEA

	Fator	Descrição do fator	Citação dos estudos em que houve associação
1	Bilirrubina	Níveis séricos elevados de bilirrubina são potencialmente tóxicos para o desenvolvimento do SNC, causando lesões cerebrais que podem estar associadas ao TEA	Maimburget <i>al</i> (2008) ³¹ ;
2	Citomegalovírus	A infecção congênita pelo CMV pode desempenhar um papel patológico cerebral em uma proporção de crianças com TEA, mas sem outras manifestações neurológicas óbvias.	Sakamoto <i>et al</i> (2015) ¹⁷
3	Níveis nutricionais do Iodo	Níveis nutricionais de iodo geram disfunção na tireoide e podem estar relacionados a alterações permanentes no funcionamento neuronal podendo ocasionar o TEA.	Hamzaet <i>al</i> (2013) ²³
4	Fenilcetonúria	A fenilcetonúria é um distúrbio genético que causa disfunção da enzima fenilalanina hidroxilase, levando, conseqüentemente, a um acúmulo da fenilalanina com potenciais danos neurais, o que poderia estar relacionado ao TEA.	Baieli <i>et al.</i> (2003) ³⁵
5	Infecções	Infecções no início da infância podem afetar negativamente o desenvolvimento cerebral e resultar em distúrbios neuropsiquiátricos, podendo, assim estar relacionada ao TEA	Hamadé <i>et al</i> (2013) ²²
6	Metais Pesados	Metais como mercúrio, chumbo e manganês são neurotóxicos, possuindo a capacidade de alterar o desenvolvimento típico cerebral	Majewska <i>et al</i> (2010) ²⁷ ; El-Ansary <i>et al</i> (2011) ²⁵ ; Holmes <i>et al.</i> (2003) ³⁷
7	Vacina Tríplice Viral	A exposição à vacina Tríplice Viral, com presença do componente Timerosal (mercúrio) pode estar associada ao TEA	Majewska <i>et al</i> (2010) ²⁷
8	Níveis Nutricionais do Ácido Docosahexaenóico (DHA)	O DHA tem função essencial no SNC, pois é um de seus componentes estruturais, repercutindo em funções emocionais, cognitivas e comportamentais. Este nutriente é obtido pelo recém-nascido através da amamentação. Porém, caso a dieta de suas mães seja desprovida ou insuficiente do DHA, este déficit será transmitido ao lactente, o que pode estar associado ao desenvolvimento do TEA.	Al-Farsi <i>et al.</i> (2013) ²¹

3.2 PRODUTO 2

O TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO E FATORES ASSOCIADOS: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE

Sugestão de título para cabeçalho: **O TEA E FATORES ASSOCIADOS**

RESUMO

Objetivo: Avaliar a associação entre o Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) e fatores perinatal e pós-natal em crianças e adolescentes no norte do estado de Minas Gerais, Brasil. **Métodos:** Estudo de caso controle realizado com 253 indivíduos com diagnóstico de TEA e 886 sem sinais do transtorno. Foi aplicado questionário, semiestruturado, para todas as mães das crianças incluídas no estudo. O *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT) foi também utilizado para rastreamento do TEA no grupo controle. Foram coletados dados sociodemográficos e de eventos ocorridos no período perinatal e pós-natal (prematuridade, baixo peso ao nascer, icterícia neonatal, internação na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), episódio de convulsão, epilepsia, má formação congênita e/ou genética) sendo os resultados obtidos submetidos à análise bivariada e múltipla ($p=0,05$). Na análise múltipla adotou-se o modelo de regressão logística e a *odds ratio* (OR) para estimar a magnitude das associações. Aplicou-se o teste de Hosmer e Lemeshow para verificar a qualidade do modelo ajustado. **Resultados:** Houve predominância do sexo masculino (80,2%) no grupo caso, por lado, no grupo controle constatou-se distribuição semelhante entre o sexo masculino (50,7%) e feminino (49,3%). A média de idade também foi semelhante entre casos e controles ($p=0,464$). A média de idade materna na gestação no grupo com TEA foi de 29,6 anos e no grupo controle foi igual a 27,8 anos, com diferença significativa ($p=0,000$). As variáveis perinatais e pós-natais avaliadas no estudo apresentaram proporções significativamente maiores nas crianças/adolescentes com TEA, a saber: prematuridade (18,2%), baixo peso ao nascer (16,1%), icterícia neonatal (30,5%), internação em UTIN (17,1%), episódio de convulsão (19,9%), epilepsia (7,1%) e má formação congênita e/ou genética (7,9%). Após o ajuste pelas variáveis de confusão (fatores maternos, sexo e idade da criança) os seguintes fatores peri e pós-natais foram associados ao TEA: internação em UTIN (OR 1.74; $p=0,04$), episódio de convulsão (OR 5.76; $p=0,000$) e má formação congênita e/ou genética (OR 3.48; $p=0,004$). **Conclusão:** Os resultados mostram uma maior ocorrência de internação em UTI, convulsão e má formação congênita e/ou genética nas crianças com TEA.

Palavras-chave: Transtorno autístico; Distúrbios do neurodesenvolvimento; Fatores de risco; Crianças; Adolescente.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association between Autism Spectrum Disorder (ASD) and perinatal and postnatal factors in children and adolescents in the northern state of Minas Gerais, Brazil. **Methods:** A case control study was carried out with 253 individuals diagnosed with ASD and 886 with no signs of the disorder. A semistructured questionnaire was administered to all mothers of the children included in the study. The Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) was also used for screening for ASD in the control group. Sociodemographic data and events occurring in the perinatal and postnatal period (prematurity, low birth weight, neonatal jaundice, neonatal intensive care unit (NICU), seizure episode, epilepsy, congenital malformation and / or genetic) And the results were submitted to bivariate and multiple analysis ($p = 0.05$). In the multiple analysis, the logistic regression model and the odds ratio (OR) were used to estimate the magnitude of the associations. The Hosmer and Lemeshow test was applied to verify the quality of the adjusted model. **Results:** There was a predominance of male (80.2%) in the case group, on the other hand, in the control group, a similar distribution was found between male (50.7%) and female (49.3%). Mean age was also similar between cases and controls ($p = 0.464$). The mean maternal age at gestation in the ASD group was 29.6 years and in the control group it was 27.8 years, with a significant difference ($p = 0.000$). The perinatal and postnatal variables evaluated in the study presented significantly higher proportions in children / adolescents with ASD, namely: prematurity (18.2%), low birth weight (16.1%), neonatal jaundice (30.5%), ICU admission (17.1%), seizure episode (19.9%), epilepsy (7.1%) and congenital and / or genetic malformation (7.9%). After adjustment for the confounding variables (maternal factors, gender and age of the child), the following peri and postnatal factors were associated with ASD: hospitalization in NICUs (OR 1.74, $p = 0.04$), seizure episode (OR 5.76, $P = 0.000$) and congenital and / or genetic malformation (OR 3.48, $p = 0.004$). **Conclusion:** The results show a higher occurrence of ICU hospitalization, seizure and congenital and / or genetic malformation in children with ASD.

Keywords: Autistic disorder; Neurodevelopmental disorders; Risk factors; Child; Adolescent.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é um transtorno do desenvolvimento neurológico que envolve a tríade déficit de interação social, déficit de linguagem e movimentos repetitivos e estereotipados ^{1,2,3}, cujos sintomas surgem, em geral, antes dos três anos de idade, podendo causar prejuízos no desenvolvimento infantil e na vida futura da criança ^{2,4}.

Desde o primeiro estudo epidemiológico sobre o TEA, realizado em 1966 no Reino Unido ⁵, até um dos mais recentes, realizado em 2012 nos Estados Unidos ¹, tem sido observado aumento na prevalência desse transtorno na população. No primeiro estudo estimaram-se 4,1 pessoas afetadas para cada 10.000 indivíduos no Reino Unido ^{5,6}, enquanto que no estudo americano observou-se um caso de TEA para cada 68 crianças com oito anos de idade ¹. No Brasil não há uma estimativa oficial da prevalência do TEA, contudo, segundo a estimativa do *Center of Diseases Control and Prevention* (CDC), seriam dois milhões de pessoas com autismo, considerando uma população de 200 milhões de habitantes ⁷.

O Transtorno do Espectro do Autismo está relacionado a interrupções nos estágios iniciais de desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC), cujos fatores etiológicos compreendem influências genéticas e ambientais que atuam nos períodos pré-natal, perinatal e pós-natal ⁴. Contudo, a influência desses fatores no desenvolvimento do TEA ainda é desconhecida ^{8,9}. Acredita-se que os aspectos genéticos respondem por cerca de 30% ¹⁰ a 40% das possíveis causas ¹¹ e o restante seria consequência dos fatores ambientais pré, peri e pós-natais ¹² que podem desencadear o TEA ou potencializar o risco genético ¹³.

Dentre os possíveis fatores ambientes relacionados ao aumento do risco para o TEA, destacam-se idade avançada dos pais na concepção, paridade ¹⁴, nascimento múltiplo, baixo ou muito baixo peso ao nascer, hiperbilirrubinemia (icterícia) ¹⁵, prematuridade ¹⁶, internação em

unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) ¹⁷, episódio de convulsão ou epilepsia ¹⁸ e má formação genética ⁸.

Estudos que investigam os possíveis fatores que influenciam na ocorrência do TEA são importantes, visto que o conhecimento das causas biológicas e ambientais evitáveis e passíveis de prevenção possibilitaria uma redução da incidência e prevalência desse transtorno na população. Entretanto, observa-se que ainda existe uma escassez de estudos que investigaram essa temática, especialmente na América do Sul. Nesse contexto, o presente estudo objetivou avaliar a associação entre o TEA e fatores perinatal e pós-natal em crianças e adolescentes no norte do estado de Minas Gerais, Brasil.

METODOLOGIA

O presente trabalho é um recorte de um estudo de caso-controle, denominado Transtorno do Espectro do Autismo em Montes Claros: um estudo de caso controle, que investigou a associação entre os fatores pré-natal, perinatal e pós-natal e o Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) no município de Montes Claros, MG, Brasil.

O cálculo do tamanho amostral foi planejado para estudo de caso e controle independente, baseado em Wanga & Lemeshow (1991) ¹⁹, visando estimar OR= 1,9 ^{20,21}, dada uma probabilidade 0,18 de exposição entre os controles ²². Por tratar-se de um estudo em que vários fatores de exposição seriam analisados, esses valores foram referentes ao fator de exposição idade materna na gestação maior ou igual a 35 anos, que forneceu o maior tamanho amostral dentre os demais testados (sexo, idade materna na gestação e idade paterna na gestação). Definiu-se um poder do estudo de 80%, nível de significância de 0,05 e quatro controles por caso. Acrescentaram-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 930 controles.

O grupo caso foi constituído por crianças e adolescentes com idade de dois a 15 anos, assistidas em oito clínicas especializadas de Montes Claros e na Associação Norte Mineira de Apoio ao Autista - ANDA, que tiveram o diagnóstico de TEA confirmado por profissionais habilitados. A identificação das clínicas especializadas se deu mediante buscas nos cadastros da Secretaria Municipal de Saúde, nos planos de saúde e nas listas telefônicas.

As clínicas especializadas e a ANDA foram visitadas e sensibilizadas quanto à importância social e científica do estudo. Após a concordância em participar da pesquisa, essas unidades de assistência forneceram os contatos das mães das crianças e adolescentes com diagnóstico confirmado de TEA, totalizando 398 casos. Estas mães foram contatadas, por telefone, para agendamento de uma visita e esclarecimento sobre a pesquisa. Um total de 253 mães concordou em participar desse estudo.

Nesse grupo foram identificadas mães que residiam em Montes Claros, bem como em outras cidades da macrorregião norte de Minas Gerais (Bocaiúva, Pirapora, Janaúba, Januária e Salinas), visto que as clínicas especializadas e a ANDA são referências em atendimento ao TEA nessa região.

O grupo controle foi composto por crianças e adolescentes, neurotípicas, que não apresentavam sinais de TEA, matriculadas em escolas regulares da rede pública e privada da zona urbana de Montes Claros. As escolas em que os controles foram selecionados foram as mesmas dos casos. Entretanto, no grupo caso haviam crianças ($n=14$) que não estavam frequentando a escola, assim, para seus respectivos controles, identificou-se em unidades de Estratégia de Saúde de Família (ESF), crianças neurotípicas que não estavam inseridas em ambiente escolar ($n=66$). Tanto nas escolas quanto nas ESF, buscou-se identificar crianças-

controle na mesma faixa etária dos casos (2 a 5; 6 a 10 e 11 a 15 anos) na razão de 4 controles por 1 caso.

Ressalta-se que, intencionalmente, a variável sexo da criança e adolescente não foi considerada na seleção dos controles, por haver interesse em verificar a sua distribuição nessa população, pois ainda não há estudos publicados com esse dado em população brasileira.

Os gestores das escolas identificadas foram sensibilizados quanto à importância social e científica da pesquisa e 63 concordaram participar. As mães foram identificadas pelos diretores e contatadas por meio de duas estratégias, conforme exigência da escola: carta-convite informando o propósito e importância do estudo, ou em reuniões regulares oferecidas pela escola. As mães que devolveram a carta-convite assinada foram contatadas, via telefone, para agendamento de uma visita e esclarecimento sobre a pesquisa. Um total de 1006 mães de crianças e adolescentes neurotípicas manifestou interesse e aceitou participar do estudo.

As entrevistas para coleta dos dados no grupo caso ocorreram entre agosto de 2015 a janeiro de 2016 e no grupo controle de fevereiro a setembro de 2016. Foram conduzidas de forma presencial e individual, em local e horário previamente agendado, de acordo com a disponibilidade das mães. Uma equipe constituída por uma enfermeira e 10 estudantes de graduação, participantes de um programa de iniciação científica, fizeram os agendamentos e realizaram as entrevistas. Essa equipe recebeu treinamento prévio para padronizar e uniformizar o procedimento.

Nessa etapa, foi utilizado o instrumento “Questionário de fatores pré-natal, perinatal e pós-natal associados ao Transtorno do Espectro do Autismo - TEA”, semiestruturado, elaborado com base em revisão de literatura e revisado por equipe multiprofissional. Esse questionário possui 213 questões subdivididas 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. Aplicou-se também a versão

em português (23) do instrumento *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT) para fazer o rastreamento de crianças do grupo controle com sinais do TEA. As crianças e adolescentes em que as mães responderam como positiva três das seis questões do M-CHAT, específicas para o TEA, foram consideradas com sinais do TEA (24) e excluídas das análises neste estudo.

Ressalta-se que previamente à coleta dos dados foi realizado um estudo-piloto para testar o questionário elaborado, para isso o instrumento foi aplicado em 10 mães de crianças com diagnóstico do TEA e em 100 mães de crianças neurotípicas da população em geral. Os questionários aplicados neste pré-teste não foram incluídos no estudo.

As variáveis relacionadas aos fatores perinatal e pós-natal investigadas foram prematuridade (prematuro - idade gestacional <37 semanas; não prematuro - idade gestacional \geq 37 semanas), baixo peso ao nascer (baixo peso – peso <2500 gramas; peso normal- peso \geq 2500 gramas), ocorrência de icterícia neonatal (sim; não), internação na unidade de terapia intensiva neonatal - UTIN (sim; não), epilepsia (sim; não), ocorrência de episódio de convulsão (sim; não), nascimento com má formação congênita e/ou genética (sim; não).

As características da criança e adolescente analisadas foram sexo (masculino; feminino), idade no momento da entrevista (2 a 5 anos; 6 a 10 anos; 11 a 15 anos), ordem de nascimento (primeiro filho; segundo filho e terceiro filho ou mais) e tipo de escola em que estava matriculado (pública/filantrópica; privada).

As variáveis relacionadas aos fatores maternos investigadas neste estudo foram idade na gestação (<25 anos; 25 a 34 anos; \geq 35 anos), estado civil na gestação (sem companheiro – solteira/divorciada/separada/viúva; com companheiro-casada/união estável), escolaridade (superior, médio, fundamental), classe socioeconômica (A ou B, C, D ou E), que foi avaliada segundo o Critério de Classificação Econômica Brasil (25), cor de pele autodeclarada (branca, não branca), tipo de gravidez (gemelar; única) e paridade (um filho; mais de um filho).

Inicialmente foi realizada análise descritiva das variáveis investigadas por meio de suas distribuições de frequências (variáveis categóricas) e medidas de centro e variabilidade (variáveis numéricas). Foram realizadas análises bivariada e múltipla para avaliar a associação entre o desfecho (caso ou controle) e os fatores perinatal e pós-natal (prematuridade, baixo peso ao nascer, icterícia neonatal, internação na UTIN, episódio de convulsão, epilepsia e formação congênita e/ou genética) que constituíram o grupo de variáveis independentes consideradas como exposições principais neste estudo. As demais características da criança (sexo e ordem de nascimento) e os fatores maternos foram incluídos no modelo múltiplo para controle dos efeitos das variáveis de confusão.

Na análise bivariada utilizou-se o teste do Qui-Quadrado (χ^2) e teste de Mann-Whitney, aquelas variáveis que apresentaram nível descritivo (valor-p) $\leq 0,20$ foram selecionadas para análise múltipla. Na análise múltipla adotou-se o modelo de regressão logística e utilizou-se o teste de Wald para avaliar a significância dos coeficientes estimados, ao nível de 0,05. Para verificar a qualidade do modelo ajustado foi utilizado teste de Hosmer e Lemeshow. A magnitude da associação entre o desfecho e as variáveis independentes foi estimada pela *odds ratio* (OR) bruta e ajustada, com respectivos intervalos de 95% de confiança.

As análises estatísticas dos dados foram realizadas utilizando-se o software estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* - SPSS versão 23.0.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual de Montes Claros (parecer nº 534.000/14), e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS

Das 1006 crianças e adolescentes do grupo controle, 120 foram excluídas das análises uma vez que suas mães responderam positivamente três das seis questões do M-CHAT específicas para o TEA. Assim, a amostra total foi constituída por 1139 indivíduos, dos quais 253 eram do grupo caso e 886 do grupo controle. Destes, 80,2% e 50,7% dos grupos caso e controle, respectivamente, eram do sexo masculino, com diferença significativa ($p < 0,001$).

Observou-se média de idade semelhante entre os grupos ($p = 0,464$), a média de idade foi igual a 6,5 anos (desvio-padrão igual a 3,5 anos) no grupo caso e no grupo controle igual 6,6 anos (desvio-padrão igual a 3,4 anos). A distribuição da faixa etária foi semelhante entre os grupos ($p = 0,323$), sendo que 44,0% pertenciam à faixa etária de dois a cinco anos, 41,4% tinham idade entre seis a 10 anos e 14,7% apresentaram idade superior a 10 anos. Os grupos, também apresentaram distribuição semelhante quanto ao tipo de escola que frequentavam ($p = 0,488$), no qual se constatou que 66,8% dos casos e 63,7% dos controles estudavam em escolas públicas/filantrópicas (Tabela 1).

Quando comparadas com o grupo controle, as proporções de crianças e adolescentes com TEA foram significativamente maiores quanto aos seguintes fatores: prematuridade, baixo peso ao nascer, icterícia neonatal, internação em UTIN, ocorrência de episódio de convulsão, epilepsia, má formação congênita e/ou genética (Tabela 1). Entre as crianças e adolescentes que passaram por episódio de convulsão, a ocorrência desse evento uma única vez na vida foi relatada por 42,4% das mães (18,0% dos casos e 60,0% dos controles) e duas vezes na vida por 14,1% das mães (18,0% dos casos e 9,9% dos controles). Dentre as ocorrências de má formação congênita e/ou genética descritas pelas mães das crianças/adolescentes, destacam-se: síndrome de Down ($n = 2$), síndrome do X frágil ($n = 2$), síndrome de Rett ($n = 1$), síndrome de Kabuk ($n = 1$) e má formação no pé ($n = 7$).

As mães das crianças com TEA apresentaram média de idade na gestação de 29,6 anos (desvio-padrão igual a 5,6), enquanto que no grupo controle essa média foi igual a 27,8 anos (desvio-padrão igual a 6,6), com diferença significativa ($p < 0,001$). Houve predominância de crianças (52,2%) geradas por mães com idade entre 25 e 34 anos em ambos os grupos (59,7% dos casos e 50,0% dos controles), contudo 19,0% dos casos e 33,2% dos controles foram gerados por mães com idade inferior a 25 anos, enquanto que 21,3% das crianças com TEA e 16,8% das crianças neurotípicas foram geradas por mães com 35 anos ou mais ($p < 0,001$). A proporção de mães que autodeclararam ter cor de pele branca foi maior entre os casos (26,3%) que entre os controles (17,2%), com diferença significativa ($p = 0,001$). Os grupos também apresentaram diferença quanto à escolaridade materna ($p = 0,004$), sendo que maior grau de escolaridade (ensino superior) foi mais comum entre as mães do grupo caso (44,3%), enquanto que o menor grau (ensino fundamental) foi mais frequente no grupo controle (16,2%). Os grupos foram semelhantes em relação ao estado civil da mãe durante a gestação ($p = 0,382$) e à classe socioeconômica ($p = 0,481$), sendo que 57,1% das famílias pertenciam às classes A ou B, 38,9% pertenciam a C e 4,0% pertenciam a D ou E (Tabela 1).

Tabela 1: Distribuição dos casos e controles segundo fatores perinatal e pós-natal, características da criança e adolescente e fatores maternos. Montes Claros, MG, 2015-2016.

Variável	n (%)			Valor-p
	Caso (n = 253)	Controle (n = 886)	Total (n = 1139)	
Fatores peri natal e pós-natal				
Prematuridade				0,050
Prematuro (< 37 semanas)	44 (18,2)	111 (13,2)	155 (14,3)	
Não prematuro (\geq 37 semanas)	198 (81,8)	731 (86,8)	929 (85,7)	
Baixo peso ao nascer				0,025
Baixo peso (< 2500 g)	40 (16,1)	92 (10,8)	132 (12,0)	
Peso Normal (\geq 2500 g)	209 (83,9)	759 (89,2)	968 (88,0)	
Icterícia neonatal				0,003
Sim	76 (30,5)	188 (21,5)	264 (23,5)	
Não	173 (69,5)	688 (78,5)	861 (76,5)	

Internação em UTI				< 0,001
Sim	43 (17,1)	62 (7,1)	105 (9,3)	
Não	209 (82,9)	810 (92,9)	1019 (90,7)	
Episódio de convulsão				< 0,001
Sim	50 (19,9)	35 (4,1)	85 (7,6)	
Não	201 (80,1)	826 (95,9)	1027 (92,4)	
Epilepsia				< 0,001
Sim	18 (7,1)	2 (0,2)	20 (1,8)	
Não	235 (92,9)	873 (99,8)	1108 (98,2)	
Má formação congênita e/ou genética				< 0,001
Sim	20 (7,9)	16 (1,8)	36 (3,2)	
Não	233 (92,1)	850 (98,2)	1083 (96,8)	
Características da criança/adolescente				
Sexo				< 0,001
Masculino	203 (80,2)	449 (50,7)	652 (57,2)	
Feminino	50 (19,8)	437 (49,3)	487 (42,8)	
Idade				0,323
2 a 5 anos	123 (48,6)	378 (42,7)	501 (44,0)	
6 a 10 anos	91 (36,0)	380 (42,9)	471 (41,4)	
11 a 15 anos	39 (15,4)	128 (14,4)	167 (14,7)	
Ordem de nascimento				0,007
1º filho	139 (56,3)	422(48,7)	561 (50,4)	
2º filho	87 (35,2)	305 (35,2)	392 (35,2)	
3º filho ou mais	21 (8,5)	139 (16,1)	160 (14,4)	
Tipo de escola				0,488
Pública/filantrópica	169 (66,8)	564 (63,7)	733 (64,4)	
Privada	70 (27,7)	256 (28,9)	326 (28,6)	
Não matriculado	14 (5,5)	66 (7,4)	80 (7,0)	
Fatores Maternos				
Idade na gestação				< 0,001
≥ 35 anos	54 (21,3)	149 (16,8)	203 (17,8)	
25 – 34 anos	151 (59,7)	443 (50,0)	594 (52,2)	
< 25 anos	48 (19,0)	294 (33,2)	342 (30,0)	
Cor de pele autodeclarada				0,001
Branca	66 (26,3)	149 (17,2)	215 (19,3)	
Não branca	185 (73,7)	716 (82,8)	901 (80,7)	
Estado civil durante a gestação				0,382
Sem companheiro	39 (15,5)	154 (17,9)	193 (17,3)	
Com companheiro	213 (84,5)	708 (82,1)	922 (82,7)	
Escolaridade materna				0,004
Superior completo	112 (44,3)	291 (32,9)	403 (35,4)	
Médio	108 (42,7)	450 (50,9)	558 (49,1)	
Fundamental	33 (13,0)	143 (16,2)	176 (15,5)	
Classe socioeconômica				0,481

A ou B	152 (60,1)	493 (56,2)	645 (57,1)	
C	89 (35,2)	351 (40,0)	440 (38,9)	
D ou E	12 (4,7)	33 (3,8)	45 (4,0)	
Tipo de gravidez				0,018
Gemelar (múltipla)	13 (5,1)	20 (2,3)	33 (2,9)	
Única	240 (94,9)	850 (97,7)	1091 (97,1)	
Paridade (nº de filhos)				0,019
1 filho	91 (36,4)	245 (28,7)	336 (30,4)	
> 1 filho	159 (63,6)	610 (71,3)	769 (69,6)	

As estimativas das magnitudes das associações (OR brutas e ajustadas) entre o TEA e os fatores investigados estão apresentadas na Tabela 2. Dentre os fatores perinatal e pós-natal, mantiveram associadas ao TEA após ajuste pelas variáveis de confusão: internação na UTIN (OR= 1.74; p=0,040), ocorrência de episódio de convulsão (OR= 5.076; p<0,001) e má formação congênita e/ou genética (OR = 3.48; p=0,004). A epilepsia foi significativamente associada ao TEA (p<0.001) na análise bivariada, porém dos 20 indivíduos que relataram ter este agravo, 19 também apresentaram convulsão. Assim, para evitar a multicolinearidade, apenas a variável ocorrência de episódio de convulsão foi incluída no modelo ajustado. Do mesmo modo, as variáveis prematuridade e baixo ao nascer mostraram-se significativamente associadas (p<0.001), e a variável baixo peso ao nascer não foi incluída no modelo múltiplo.

As variáveis de confusão que apresentaram associação positiva com o TEA, após ajuste, foram sexo (OR= 4.54; p<0,001), idade materna na gestação (OR= 3.02 e 2.69; p<0,001), cor de pele materna autodeclarada (OR= 1.60; p= 0.020) e paridade (OR= 1.88; p= 0.001) (Tabela 2).

Tabela 2: *Odds Ratio* (OR) bruta e ajustada, com respectivos intervalos de 95% de confiança, para o Transtorno do Espectro do Autismo e os fatores perinatal e pós-natal, sexo da criança e adolescente e fatores maternos. Montes Claros, MG, 2015-2016

Variável	Análise bivariada		Análise múltipla	
	OR _b (IC 95%)	Valor-p	OR _a (IC 95%)	Valor-p
Fatores perinatal e pós-natal				
Prematuridade				
Prematuro (< 37 semanas)	1,46 (1,00-2,15)	0,050	1,00 (0,61-1,66)	0,987
Não prematuro (≥ 37 semanas)	1,00		1,00	
Icterícia neonatal				
Sim	1,61 (1,17 – 2,20)	0,003	1,27 (0,88-1,85)	0,207
Não	1,00		1,00	
Internação em UTIN				
Sim	2,69 (1,77 – 4,08)	0,000	1,74 (1,08-3,05)	0,040
Não	1,00		1,00	
Episódio de convulsão				
Sim	5,87 (3,71-9,29)	0,000	5,76 (3,37-8,58)	< 0,001
Não	1,00		1,00	
Má formação genética/doença genética				
Sim	4,56 (2,32 -8,94)	0,000	3,48 (1,48-8,20)	0,004
Não	1,00		1,00	
Característica da criança/adolescente				
Sexo				
Masculino	3,95 (2,82-5,53)	0,000	4,54 (3,08-6,69)	< 0,001
Feminino	1,00		1,00	
Fatores Maternos				
Idade na gestação				
≥ 35 anos	2,22 (1,44-3,43)	0,000	3,02 (1,75-5,19)	< 0,001
25 – 34 anos	2,09 (1,46-2,98)	0,000	2,69 (1,73-4,18)	< 0,001
< 25 anos	1,00		1,00	
Cor de pele (autodeclarada)				
Branca	1,71 (1,23-2,39)	0,001	1,60 (1,08-2,38)	0,020
Não branca	1,00		1,00	
Escolaridade materna				
Superior	1,67 (1,08-2,58)	0,022	1,06 (0,61-1,85)	0,837
Médio	1,04 (0,68-1,60)	0,859	0,83 (0,49-1,42)	0,500
Fundamental	1,00		1,00	
Tipo de gravidez				
Gemelar (Múltipla)	2,31 (1,13-4,70)	0,018	1,48 (0,57-3,83)	0,421
Única	1,00		1,00	
Paridade (nº de filhos)				
1 filho	1,43 (1,06-1,92)	0,019	1,88 (1,31-2,69)	0,001
> 1 filho	1,00		1,00	

OR_b: odds ratio bruta; OR_a: odds ratio ajustada; IC: intervalo de confiança
 Teste Hosmer & Lemeshow (p=0,893); Pseudo R²_N=0,254

DISCUSSÃO

O presente estudo investigou a associação entre TEA e fatores ocorridos durante os períodos perinatal e pós-natal em crianças e adolescentes com idade entre dois e 15 anos em Montes Claros - MG. Registrou-se associação positiva entre o TEA e os fatores internação em UTIN, ocorrência de episódio de convulsão e má formação congênita e/ou genética. Dentre os fatores estudados, a prematuridade, o baixo peso ao nascer e a icterícia neonatal não apresentaram associação estatisticamente significativa com o TEA, após ajuste pelas variáveis de confusão.

Uma maior ocorrência de TEA parece estar relacionada com o histórico de internação em UTIN¹⁷. Confirmando essa hipótese, os achados do presente estudo revelaram associação entre esse possível fator de risco e o TEA. Segundo a literatura, neurocomportamentos anormais como assimetria visual, déficits de tônus de braço, preferência visual continuada por maiores quantidades de estimulação, diminuição do desempenho mental e motor tendem a persistir em crianças com história de internação em UTIN e diagnosticadas com TEA. Essas crianças são mais propensas a ter, ainda, prejuízo cognitivo e a desenvolverem-se mais lentamente¹⁷. A presença de disfunções precoces do tronco cerebral, como preferência por mais estimulação aos quatro meses e integridade auditiva prejudicada, parecem ser um marcador para o desenvolvimento do TEA em crianças com história de internação em UTIN²⁶.

Observou-se importante associação entre a ocorrência de convulsões e o TEA neste estudo. Corroborando achados de estudo internacional em que as crianças com o transtorno apresentaram 5,27 (IC 95%: 1,51-18,35) vezes chances de terem convulsões não febris em comparação com seus irmãos não afetados²⁷. Escores mais baixos de vida diária e socialização também estão mais presentes em crianças com TEA e que têm convulsões do que naquelas sem convulsões²⁸.

Acredita-se que a relação entre TEA e convulsões esteja na possibilidade de as crises convulsivas gerarem alterações estruturais no córtex pré-frontal ²⁹ levando a alterações na função cerebral ^{18,30}. Consequente a essas transformações funcionais, ocorreriam, a longo prazo, os distúrbios comportamentais como autismo, Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade - TDAH ²⁹ e deficiência intelectual grave ³¹. Além disso, as convulsões poderiam, ainda, afetar os sintomas centrais do autismo ¹⁸. Quando se trata de causas de mortalidade, as convulsões são um dos principais responsáveis por esse desfecho em adultos com TEA ³².

Uma questão importante a considerar sobre as convulsões é que, em geral, sua prevalência eleva-se com a idade em indivíduos com TEA ³². Além disso, a idade de início das convulsões é um fator crítico para o autismo ou disfunção cognitiva, pois quanto mais precoce o início das crises convulsivas, maior parece ser o dano para o déficit social e comportamental ³³ e maior, também, a influência na prevalência de TEA e de anomalias cerebrais congênitas ³⁴.

Embora as crises convulsivas ocupem lugar de destaque em relação ao TEA, os fatores de risco para essa associação ainda não foram determinados ²⁷, bem como são pouco esclarecidas as diferenças no fenótipo de autismo em crianças com e sem convulsões ¹⁸. Também é pouco compreendida a relação entre convulsões, descargas epileptiformes, sintomas cognitivos, linguísticos e comportamentais, pois os sintomas que poderiam explicar tal relação, já estão presentes em crianças com TEA ²⁸.

A associação positiva entre o TEA e a má formação congênita e/ou genética revelada no presente estudo, foi também relatada em estudos de coorte e de caso controle internacionais ^{8,35}. No entanto, as causas dessa associação ainda não foram determinadas, embora hipóteses apontem que haja influências de fatores genéticos e ambientais subjacentes tanto ao TEA quanto às anomalias. Acredita-se que os fatores perinatais poderiam, também, influenciar a ocorrência de má formação congênita e/ou genética predispondo a criança ao TEA ⁸. A presença

de deficiências crônicas intelectuais e do desenvolvimento parecem aumentar o risco de ocorrência de TEA³⁵, bem como interferem diretamente na qualidade de vida da criança e da família³⁶.

Embora tenha sido verificada a ocorrência de icterícia neonatal em uma quantidade considerável de crianças, tanto do grupo caso quanto do controle, este agravo foi um dos abordados neste estudo que não apresentou associação estatisticamente significativa com o TEA na análise múltipla. Tal achado corrobora resultado observado em estudo de caso-controle americano³⁷. Porém, esses resultados divergem de estudos de caso-controle internacionais^{38,39,40}. Por exemplo, estudo realizado com 8751 controles pareados avaliou a relação entre icterícia neonatal e TEA em crianças nascidas entre 2002 e 2009 e, mesmo após o ajuste, manteve-se a associação entre TEA em crianças e diagnóstico de icterícia (OR = 1,18, IC 95% = 1,06-1,31, p = 0,001) e, também, com o tratamento de fototerapia (OR = 1,33, 95% IC = 1,04-1,69, p = 0,008), indicando que as crianças que desenvolvem TEA são mais propensas a terem um diagnóstico de icterícia no período neonatal, bem como são mais suscetíveis a precisarem de tratamento para esta icterícia⁴⁰.

Como já demonstrado, a associação entre o TEA e a icterícia neonatal apresenta divergências na literatura. Contudo, o estudo dessa possível associação é relevante e embasa-se nas conseqüências geradas pelo acúmulo de bilirrubina, seja fisiológico ou patológico, que pode ocasionar danos no SNC e, conseqüentemente, a encefalopatia bilirrubínica^{41,42}. Quando há o desequilíbrio na síntese e degradação da bilirrubina, a criança pode ter graves seqüelas no SNC. Desse modo, faz-se necessário o acompanhamento dos níveis de bilirrubina para avaliar o risco e orientar o manejo clínico da icterícia e das seqüelas resultantes⁴³. A não associação do TEA com a icterícia no presente estudo talvez esteja vinculada à ausência de medidas dos níveis de bilirrubina séricos, ou seja, a presença de icterícia foi relatada pelas mães entrevistadas, podendo ser que as crianças tiveram níveis mais baixos de bilirrubina.

Sobre o ajuste do modelo, as variáveis usadas para essa finalidade (variáveis de confusão) também apresentaram significância estatística em relação ao TEA. São elas: sexo masculino, idade materna maior que 25 anos na gestação, cor de pele branca e gravidez múltipla.

Nesse estudo, o sexo masculino foi predominante entre as crianças com TEA, confirmando os resultados de outros estudos ^{40,44,45,46}. Nesse sentido, um viés masculino foi constatado na literatura, pois as mulheres são menos afetadas pelo TEA e possuem sintomas mais leves do transtorno ^{47,48}. Quanto à explicação para tal predominância masculina, ainda não foram especificados os fatores sexuais que possam aumentar ou diminuir as possibilidades de ocorrência de TEA ^{45,48}. Acredita-se que as diferenças sexuais na apresentação fenotípica estejam nos cromossomos sexuais (X e Y) e/ou nos hormônios sexuais (principalmente testosterona) que podem modular os efeitos da variação genética na apresentação de um fenótipo de TEA ^{47,49}.

Em relação aos fatores maternos, neste estudo, mães mais velhas geraram mais filhos com TEA quando comparadas às mães com idade abaixo de 25 anos. Tal resultado assemelha-se ao encontrado por Mamidala *et al.* (2013) ⁴² e por Golding *et al* (2010) ⁵⁰. Corroborando, ainda, com o estudo realizado em população norte-americana, em que o aumento da idade materna foi associado ao aumento do risco para o TEA ⁵¹. Por outro lado, contradiz, estudo no qual a idade materna avançada no parto foi negativamente associada ao desenvolvimento do autismo ⁴⁵. Embora as faixas etárias do presente estudo e da pesquisa de Yang *et al* (2015) ⁴⁵ não sejam propriamente iguais, compreende-se que os resultados encontrados pelo autor citado apontam que as mães de crianças com suspeita de TEA eram mais jovens (25,54 anos) que as mães de crianças sem suspeita do transtorno (27,17 anos). Ainda nesse sentido, resultado de estudo realizado em população na Pensilvânia indicou serem as mães de crianças com TEA ligeiramente mais jovens que mães de crianças do grupo controle ⁵². Estudo chinês, por sua vez,

não encontrou associação estatisticamente significativa entre idade materna no parto superior a 30 anos e a ocorrência de TEA. Contudo, a maioria das mães do estudo era jovem o que pode justificar a falta de associação ³⁹. Outro estudo também não encontrou associação entre idade materna e um maior risco para o TEA em uma população de gemelares¹².

As investigações sobre a possível relação entre idade materna avançada no parto e o TEA estão fundamentadas na predisposição feminina para anormalidades em mecanismos biológicos, devido às alterações hormonais que ocorrem com o aumento da idade. Tais alterações podem afetar, por exemplo, o sequenciamento genético e o ambiente uterino, podendo levar a alterações cerebrais e, conseqüentemente, à ocorrência do TEA ⁵⁴.

A literatura mostra resultados controversos em relação à idade materna e o TEA. O que se observa é que não há uma padronização da faixa etária a ser usada por diferentes estudos. Assim, a mãe considerada mais velha em um estudo, pode ser vista como mais jovem ou com idade intermediária em outro.

A paridade equivalente a um filho foi associada significativamente ao TEA nesta pesquisa. Este resultado corrobora com o encontrado em outro estudo de caso-controle em que 33,6% das crianças do grupo caso são primogênitos ou filho único contra 31,3% dos controles com esta característica do nascimento ⁴⁰. Em geral, a paridade é estudada juntamente com os efeitos da idade materna, talvez pela dificuldade em separar as influências desses fatores sobre o TEA. Em estudo na população norte-americana, por exemplo, os efeitos da idade materna foram maiores para os primogênitos comparados com as crianças nascidas mais tarde ⁵¹. Acredita-se que a ocorrência de TEA no primeiro filho pode desencorajar as mães a terem outros filhos.

Quanto à associação positiva verificada no presente estudo entre cor de pele materna (branca) e o TEA, observou-se resultado divergente na literatura ^{44,52,53}. Por exemplo, em estudo realizado na Pensilvânia a porcentagem de mães de cor branca foi maior nos controles (96,9%)

que nos casos (8,4%)⁵². E estudo norte-americano identificou que as crianças hispânicas e afro-americanas apresentaram maior probabilidade de serem diagnosticadas com TEA após os quatro anos de idade⁴⁴. Não foram encontradas na literatura justificativas para a possível relação entre cor de pele e o TEA. Nos estudos, em geral, a cor de pele é avaliada juntamente com outras variáveis sociodemográficas, como em estudo norte-americano em que o aumento do risco de TEA foi associado ao aumento da idade materna e, isso, também se manteve nos grupos étnicos ou raciais. Do mesmo modo, os efeitos da idade materna foram maiores para as crianças de menor nível socioeconômico⁵¹. Nesse sentido, acredita-se que há uma interrelação entre o nível socioeconômico e cor de pele quando se trata do TEA. Assim, os diagnósticos de TEA poderiam ser favorecidos por uma maior renda familiar e, historicamente, essa melhor condição socioeconômica tem maior ocorrência entre as pessoas de cor branca.

Além dos fatores possivelmente associados ao TEA e previamente discutidos, existem outros fatores pré, peri e pós-natais que podem interagir ou influenciar fatores ambientais e genéticos, contribuindo para a ocorrência do TEA. Assim, estudos futuros devem aprofundar na investigação de fatores combinados.

Os resultados da presente pesquisa devem ser considerados a partir de algumas limitações. Para as crianças com a idade mais avançada, pode-se considerar a possibilidade de viés de memória na resposta das mães. Assim, como as análises foram fundamentadas nesse relato, pode ter havido prejuízo em algumas inferências. Contudo, no intuito de minimizar esse efeito, foi solicitada às mães a apresentação do cartão de vacina dos filhos no momento da entrevista. Diante dessa solicitação, a maioria das mães apresentou o cartão de vacina dos filhos, entretanto alguns estavam com dados incompletos. As informações presentes no cartão foram checadas e registradas no questionário.

Outra limitação foi o fato de o diagnóstico de todos os membros do grupo caso não ter sido realizado pela equipe de pesquisadores do presente estudo, impossibilitando verificar o

critério adotado para o diagnóstico, bem como a classificação dentro do espectro com maior ou menor grau de comprometimento. Entretanto, todos os casos incluídos nesse estudo estavam em acompanhamento por equipe de profissionais habilitados, o que permitiu assegurar que eles realmente tinham o transtorno.

CONCLUSÃO

A associação entre o TEA e os fatores perinatal e pós-natal como internação em UTIN, ocorrência de episódio de convulsão e má formação congênita e/ou genética foi positiva neste estudo, bem como as variáveis de confusão sexo da criança, idade materna na gestação, cor de pele materna autodeclarada e paridade.

Apesar da importância, para a saúde pública, de se compreender a etiologia do TEA, constatou-se que ainda são poucos os estudos que investigaram essa temática na América do Sul. O presente estudo, com essa magnitude amostral, é pioneiro no Brasil a investigar a associação de fatores peri e pós-natais em população com TEA. Assim acredita-se que seus resultados poderão influenciar políticas públicas que divulguem a associação entre o TEA e os fatores envolvidos em sua causa. Além disso, o conhecimento das causas biológicas e ambientais evitáveis e passíveis de prevenção pode facilitar o diagnóstico e até mesmo a redução da incidência e prevalência do transtorno na população.

Agradecimentos:

À FAPEMIG pelo financiamento da pesquisa e concessão de bolsas de iniciação científica. Ao CNPQ pela concessão de bolsas de iniciação científica. À CAPES, pela concessão e bolsa de doutorado. Aos membros do grupo de pesquisa TEA-CONVIVER. À Associação Norte-Mineira de Apoio ao Autista (ANDA). Às clínicas especializadas: Seer, Conviver, Neurokids, Superar, Desenvolva-Se, Interagir, Suellen e Policlínica Alto São João. Aos gestores das escolas que participaram da pesquisa. A todas as mães que contribuíram para a realização desse projeto.

REFERÊNCIAS

1. Christensen DL, Bilder DA, Zahorodny W, Pettygrove S, Durkin MS, Fitzgerald RT, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among 4-year-old children in the autism and developmental disabilities monitoring network. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2016; 37(1): 1-8.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5*. 5 ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
3. Ruigrok AN, Salimi-Khorshidi G, Lai MC, Baron-Cohen S, Lombardo MV, Tait RJ, Suckling J. A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014; 39:34-50.
4. Rybakowski F, Chojnicka I, Dziechciarz P, Horvath A, Janas-Kozik A, Jeziorek A, et al. The role of genetic factors and pre – and perinatal influences in the etiology of autism spectrum disorders – indications for genetic referral. *Psychiatr Pol*. 2016; 50(3): 543–554.
5. Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1966; 1: 124-135.
6. Gillberg C, Wing L. Autism: not an extremely rare disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1999; 99:399-406.
7. Paiva Junior F. Casos de autismo sobem para 1 a cada 68 crianças. *Revista autismo*. 2014 Março 28. Disponível em: <http://www.revistaautismo.com.br/noticias/casos-de-autismo-sobem-para-1-a-cada-68-criancas>
8. Dawson S, Glasson EJ, Dixon G, Bower C. Birth defects in children with autism spectrum disorders: a population-based, nested case-control study. *American Journal of Epidemiology*. 2009; 169(11): 1296-1303.
9. Spence SJ, Schneider MT. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatric research*. 2009; 65(6):599-606.
10. Schaefer GB. Clinical Genetic Aspects of Autism Spectrum Disorders. *International journal of molecular sciences*. 2016; 17(2):180.
11. 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. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68(11): 1095-1102.
12. 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: 100-108.
13. Volk HE, Kerin T, Lurmann F, Hertz-Picciotto I, McConnell R, Campbell DB. Autism spectrum disorder: interaction of air pollution with the MET receptor tyrosine kinase gene. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*. 2014; 25(1): 44-47.

14. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *The British journal of psychiatry*. 2009; 195(1): 7-14.
15. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*; 2011.
16. Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *ActaObstetGynecol Scand*. 2012; 91:287–300.
17. Karmel BZ, Gardner JM, Meade LS, Cohen IL, London E, Flory MJ, et al. Early medical and behavioral characteristics of NICU infants later classified with ASD. *Pediatrics*; 2010.
18. Viscidi EW, Johnson AL, Spence SJ, Buka SL, Morrow EM, Triche EW. The association between epilepsy and autism symptoms and maladaptive behaviors in children with autism spectrum disorder. *Autism*. 2014; 18(8): 996-1006.
19. Wanga SK, Lemeshow S. Determinación del tamaño de las muestras em los estudios sanitarios – Manual práctico. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1991.
20. Budi LPR, Sitaresmi MN, Windiani IGAT. Paternal and maternal age at pregnancy and a utism spectrum disorders in offspring. 2015; 55:293.
21. Quinlan CA, McVeigh KH, Driver CR, Govind P, Karpati A. Parental Age and Autism S pectrum Disorders among New York City Children 0-36 months of age. *Maternal and child health journal*. 2015; 19:1783-1790.
22. Xavier RB, Jannotti CB, Silva KS, Martins AC. Risco reprodutivo e renda familiar: análise do perfil de gestantes. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2013;18(4):1161-1171.
23. Losapio MF, Pondê MP. Tradução para o português da escala M-CHAT para rastreamento precoce de autismo. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*. 2008; 30(3): 221-229.
24. Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: An Initial Study Investigating the Early Detection of Autism and Pervasive Developmental Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2001; 31(2):131-144.
25. ABEP. Critério Brasil 2015 e atualização da distribuição de classes para 2016. Brasil; 2016. p.6.
26. Cohen IL, Gardner JM, Karmel BZ, Phan HT, Kittler P, Gomez TR, et al. Neonatal Brainstem Function and 4-Month Arousal-Modulated Attention Are Jointly Associated With Autism. *Autism Research*. 2013; 6(1):11-22.
27. McCue LM, Flick LH, Twyman KA, Xian H, Conturo TE. Prevalence of non-febrile seizures in children with idiopathic autism spectrum disorder and their unaffected siblings: a retrospective cohort study. *BMC neurology*. 2016; 16(1):245.
28. Hartley-McAndrew ME, Weinstock A. Autism Spectrum Disorder: Correlation between aberrant behaviors, EEG abnormalities and seizures. *Neurology international*. 2010; 2(1):10.

29. Kleen JK, Sesqué A, Wu EX, Miller FA, Hernan AE, Holmes GL, Scott RC. Early-life seizures produce lasting alterations in the structure and function of the prefrontal cortex. *Epilepsy & behavior*. 2011; 22(2):214-219.
30. Hartley-McAndrew ME, Weinstock A. Autism Spectrum Disorder: Correlation between aberrant behaviors, EEG abnormalities and seizures. *Neurology international*. 2010; 2(1):10.
31. Tuchman R, Cuccaro M. Epilepsy and autism: neurodevelopmental perspective. *Current neurology and neuroscience reports*. 2011; 11(4): 428-434.
32. Valvo G, Baldini S, Brachini F, Apicella F, Cosenza A, Ferrari AR, et al. Somatic overgrowth predisposes to seizures in autism spectrum disorders. *PloS one*. 2013; 8(9):e75015.
33. Frye RE. Prevalence, significance and clinical characteristics of seizures, epilepsy and subclinical electrical activity in autism. *North American Journal of Medicine and Science*. 2016; 8(3):113-122.
34. Lugo JN, Swann JW, Anderson AE. Early-life seizures result in deficits in social behavior and learning. *Experimental neurology*. 2014; 256:74-80.
35. Saemundsen E, Ludvigsson P, Hilmarsdottir I, Rafnsson V. Autism Spectrum Disorders in Children with Seizures in the First Year of Life-A Population-Based Study. *Epilepsia*. 2007; 48(9):1724-1730.
36. Schendel DE, Autry A, Wines R, Moore C. The co-occurrence of autism and birth defects: prevalence and risk in a population-based cohort. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2009; 51(10):779-786.
37. Polita NB, Ferrari RAP, Moraes PSD, Sant'Anna FL, Tacla MTGM. Anomalias congênitas: internações em unidade pediátrica. *Rev Paul Pediatr*. 2013; 31(2):205-210.
38. Croen LA, Yoshida CK, Odouli R, Newman TB. Neonatal hyperbilirubinemia and risk of autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2005;115: 135-138.
39. Maimburg RD, Vaeth M, Schendel DE, Bech BH, Olsen J, Thorsen P. Neonatal jaundice: a risk factor for infantile autism? *Pediatric Perinatal Epidemiol*. 2008; 22:562-568.
40. Zhang X, Lv CC, Tian J, Miao RJ, Xi W, Hertz-Picciotto I, Qi L. Prenatal and perinatal risk factors for autism in China. *Journal of autism and developmental disorders*. 2010; 40(11): 1311-1321.
41. Lozada LE, Nylund CM, Gorman GH, Hisle-Gorman E, Erdie-Lalena CR, Kuehn D. Association of Autism Spectrum Disorders With Neonatal Hyperbilirubinemia. *Global Pediatric Health*. 2015; 2:1-5.
42. Maimburg RD, Vaeth M. Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2006; 114(4):257-264.

43. Mamidala MP, Polinedi A, PTV PK, Rajesh N, Vallamkonda OR, Udani V, et al. Prenatal, perinatal and neonatal risk factors of Autism Spectrum Disorder: a comprehensive epidemiological assessment from India. *Research in developmental disabilities*. 2013; 34(9):3004-3013.
44. Cohen RS, Wong RJ, Stevenson DK. Understanding neonatal jaundice: a perspective on causation. *Pediatrics & Neonatology*. 2010; 51(3):143-148.
45. Valicenti-McDermott M, Hottinger K, Seijo R, Shulman L. Age at diagnosis of autism spectrum disorders. *The Journal of pediatrics*. 2012; 161(3):554-556.
46. Yang W, Xia H, Wen G, Liu L, Fu X, Lu J, et al. Epidemiological investigation of suspected autism in children and implications for healthcare system: A mainstream kindergarten-based population study in Longhua District, Shenzhen. *BMC Pediatrics*. 2015; 15(1):207.
47. Hadjkacem I, Ayadi H, Turki M, Yaich S, Khemekhem K, Walha A, et al. Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder. *Jornal de Pediatria (VersãoemPortuguês)*. 2016; 92(6):595-601.
48. Werling DM, Geschwind DH. Sex differences in autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol*. 2013; 26: 146-153.
49. Werling DM. The role of sex-differential biology in risk for autism spectrum disorder. *Biology of Sex Differences*. 2016; 7(1):58.
50. Baron-Cohen S, Lombardo MV, Auyeung B, Ashwin E, Chakrabarti B, Knickmeyer R. Why are autism spectrum conditions more prevalent in males? *PLoS Biol*. 2011;9(6):e1001081.
51. Grether JK, Anderson MC, Croen LA, Smith D, Windham GC. Risk of autism and increasing maternal and paternal age in a large north American population. *American Journal of Epidemiology*. 2009;170 (9):1118-1126.
52. Talbott EO, Marshall LP, Rager JR, Arena VC, Sharma RK, Stacy SL. Air toxics and the risk of autism spectrum disorder: the results of a population based case-control study in southwestern Pennsylvania. *Environmental Health*. 2015; 14(1):80.
53. Hoffmann TJ, Windham GC, Anderson M, Croen LA, Grether JK, Risch N. Evidence of reproductive stoppage in families with autism spectrum disorder: a large, population-based cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71(8): 943-951.
54. Anello A, Reichenberg A, Luo X, Schmeidler J, Hollander E, Smith CJ, et al. Brief report: parental age and the sex ratio in autism. *Journalofautismanddevelopmentaldisorders*. 2009; 39(10): 1487-1492.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O encerramento desta etapa de estudos, com a compilação dos resultados de uma pesquisa ampla, fez-me refletir sobre a importância de estudar o Transtorno do Espectro do Autismo (TEA). Um transtorno que traz consigo um estigma, que, ao meu ver, pode dificultar ainda mais o desenvolvimento da interação social nos portadores do transtorno.

Os resultados do presente trabalho fazem vislumbrar uma possibilidade de esclarecer os fatores causais do TEA, marcando o princípio de investigações sobre fatores relacionados ao TEA no norte de Minas Gerais. Com um pouco mais de ousadia, diria até que os dados marcam o início de pesquisas de grande porte sobre o tema no Brasil e, quiçá, na América do Sul. Esta idéia parte de resultados de buscas de estudos em bases de dados e que não foram encontrados com grande amostragem.

A participação nas etapas do Projeto TEA-Moc foi uma experiência inesquecível, que deixou marcas profundas em meu ser. Trabalhar com uma equipe multiprofissional, composta por alunos de Iniciação Científica de diversos cursos e por profissionais experientes, foi uma grande oportunidade de aprender. Pude, também, treinar a organização e persistência, pois participar da consolidação de um projeto grandioso não foi tarefa fácil. Não poderia deixar de registrar, ainda, sobre a coleta de dados. Neste momento percebi quão grandes são as dificuldades enfrentadas por pessoas com autismo, suas mães e familiares. O estigma envolvido no transtorno leva mães a terem medo de assumir o diagnóstico do filho, escondendo de outros familiares, e até mesmo negando participar de uma pesquisa ética e compromissada que pode trazer benefícios futuros. As barreiras rompidas durante esta pesquisa me fazem acreditar que lapidei a minha habilidade como pesquisadora e me fazem ter mais vontade de prosseguir nesse caminho.

As informações coletadas geraram um extenso banco de dados. A oportunidade de trabalhar com tais dados, desvendando as informações geradas por eles e aplicando conhecimentos de bioestatística aguçou a minha curiosidade de pesquisadora. A experiência de escrever essa dissertação e artigos durante o mestrado possibilitou-me aprimorar a habilidade da escrita. Habilidade esta que principiei na infância, quando minha mãe colocava a elaboração de redações como tarefa diária a ser seguida rigorosamente. Hoje, agradeço imensamente por ter

tido essa obrigação na infância e que agora se tornou um prazer a ser aperfeiçoado para evoluir melhor no processo de doutoramento. O mestrado proporcionou-me outra nova experiência: a vivência do processo de publicação de artigos, indo desde a escolha da revista até a submissão e, por fim, publicação.

Além disso, este estudo possibilitou-se desvendar mundos até então desconhecidos, o da psicologia, da terapia ocupacional e da fonoaudiologia. Ao conviver com pessoas atuantes nessas áreas foi possível perceber quão grande é essa demanda de atendimento e o quanto podem acrescentar e desenvolver quem tem acesso a esses tratamentos.

Em relação aos resultados dos estudos produzidos durante o processo de mestrado e apresentados nesta dissertação, a pesquisa de revisão integrativa proporcionou uma visão ampla dos fatores pós-natais possivelmente relacionados ao TEA. Ainda há divergências, na literatura, quanto à influência desses fatores como causa do transtorno. Nesse sentido, o que se apurou durante a análise criteriosa dos estudos foi a ocorrência de associação significativa entre o TEA e oito fatores pós-natais: bilirrubina, citomegalovírus, níveis nutricionais do iodo, fenilcetonúria, infecções, metais pesados, vacina tríplice viral, níveis nutricionais do ácido docosahexaenóico (DHA). Não foi evidenciada relação associação significativa entre o TEA os fatores: infecção por sarampo, efeito do suporte ventilatório, presença de perclorato em água potável e exposição à poluição atmosférica. Na prática, este estudo de revisão integrativa permitiu documentar quais os fatores presentes na literatura cuja relação com o TEA é estudada. Viu-se a grande complexidade envolvida na temática e que não há um consenso das causas, sendo que um mesmo fator é estudado por diferentes autores e as conclusões são diversas.

Em relação ao estudo de caso-controle desenvolvido, destaca-se a grande representatividade amostral que possibilitou inferências as quais poderão ser usadas como base para comparações com populações semelhantes. Dentre os fatores perinatal e pós-natal investigados, identificou associação entre o TEA e internação em UTIN, ocorrência de episódio de convulsão e má formação congênita e/ou genética. Houve, ainda, associação do transtorno com as variáveis de confusão sexo da criança, idade materna na gestação, cor de pele materna autodeclarada e paridade.

Diante dos resultados desses estudos, faz-se necessário o aprofundamento na investigação de causas biológicas e ambientais evitáveis e passíveis de prevenção relacionados ao TEA, cujo conhecimento pode contribuir para a redução da incidência e da prevalência deste transtorno.

REFERÊNCIAS

1. Hocchman J. Histoire de l'autisme. Paris: Odile Jacob, 2009. 27p.
2. Artigas-Pallares J, Paula I. El autismo 70 años después de Leo Kanner y Hans Asperger. Rev Asoc Esp Neuropsiq (Madrid). 2012; 32(115): 567-587.
3. Untoiglich G. As oportunidades clínicas com crianças com sinais de autismo e seus pais. Estilos da Clinica. 2013; 18(3):543-558.
4. Oliveira L, Aragão C. O autismo e a pulsão invocante [dissertation]. Rio de Janeiro: Universidade Veiga de Almeida; 2011.
5. Klin A. Autismo e síndrome de Asperger: uma visão geral. Rev Bras Psiquiatr (Rio J). 2006; 28(Supl 1): 3-11.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Linha de cuidado para a atenção às pessoas com transtornos do espectro do autismo e suas famílias na Rede de Atenção Psicossocial do Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 156 p.
7. Souza L. Considerações psicanalíticas sobre o tratamento do outro no autismo. Estilos clin. (São Paulo). 2011; 16: 52-65.
8. Volkmar FR, Reichow B, McPartland J. Classification of autism and related conditions: progress, challenges, and opportunities. Dialogues in clinical neuroscience (Paris). 2012; 14(3):229-237.
9. Rutter ML. Progress in understanding autism: 2007–2010. Journal of Autism and Developmental Disorders. 2011; 41:395- 404.
10. Mello AM, Andrade MA, Chen HH, Souza ID. Retratos do autismo no Brasil. São Paulo: Associação dos Amigos do Autismo de São Paulo; 2013.
11. Mello AMS. Autismo: guia prático. 5 ed. São Paulo: AMA; 2001.104 p.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (TEA). Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 86 p.
13. Volkmar FR, State M, Klin A. Autism and autism spectrum disorders: diagnostic issues for the coming decade. Journal of Child Psychology and Psychiatry. 2009; 50(1-2):108-115.
14. Autismo e Realidade [Internet]. Autismo [acesso em 10 jan 2017]. Disponível em: <http://autismoerealidade.org/informe-se/sobre-o-autismo/>
15. Lima RC. A cerebralização do Autismo. In: Couto MCV; Martinez, R. G. M. Saúde mental e saúde pública: questões para a agenda da reforma psiquiátrica. Rio de Janeiro: NUPPSAM/IPUB/UFRJ; 2007.

16. Ritvo ER, Ornitz EM. Autism: diagnosis, current research and management. New York: Spectrum; 1976.
17. Burack JA. Debate and argument: clarifying developmental issues in the study of autism. *J Child Psychol Psychiatr*. 1992;33(3):617-621.
18. Gadia CA, Tuchman R, Rotta NT. Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento. *J. Pediatr. (Rio J.)* [Internet]. 2004 Apr [cited 2017 Apr 10]; 80(Supl 2): 83-94.
19. Araújo AC, Lotufo NF. A nova classificação Americana para os Transtornos Mentais: o DSM-5. *Rev bras ter comport cogn*. [Internet]. 2014 Abr [citado 2017 Abr 10]; 16(1): 67-82.
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5. 5 ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
21. Gillberg C, Wing L. Autism: not an extremely rare disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1999; 99: 399-406.
22. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Research*. 2009; 65(6):591-598.
23. Baird G, Simonoff E, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, Charman T. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *The lancet*. 2006;368(9531):210-215.
24. Christensen DL, Bilder DA, Zahorodny W, Pettygrove S, Durkin MS, Fitzgerald RT, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among 4-year-old children in the autism and developmental disabilities monitoring network. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2016; 37(1):1-8.
25. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators. 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(No. SS-2).
26. Junior FP. Casos de autismo sobem para 1 a cada 68 crianças. *Revista autismo*. 2014 Março 28. [acesso 15 fev 2017] Disponível em: <http://www.revistaautismo.com.br/noticias/casos-de-autismo-sobem-para-1-a-cada-68-criancas>
27. Silva M, Mulick JA. Diagnóstico o Transtorno Autista: Aspectos Fundamentais e Considerações Práticas. *Psicologia Ciência e Profissão*. 2009; 29(1):116-131.
28. Mecca TP, Bravo RB, Velloso RL, Schwartzman JS, Brunoni D, Teixeira MCTV. Rastreamento de sinais e sintomas de transtornos do espectro do autismo em irmãos. *Rev Psiq do Rio Grande do Sul*. 2011; 33(2): 116-120.

29. Center for Disease Control and Prevention [Internet]. Autism Spectrum Disorder (ASD). USA: U.S. Department of Health & Human Services; 2015 [acesso 10 jan 2017]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/index.html>
30. Surós J. *Semiologia Médica e Técnica Exploratória*. Guanabara: Koogan; 2009.
31. Noterdaeme M, Hutzelmeyer-Nickels A. Early symptoms and recognition of pervasive developmental disorders in Germany. *Autism*. 2010; 14(6): 575-588.
32. Carvalheira G, Vergani N, Brunoni D. Genética do autismo. *Rev. Bras. Psiquiatria*. 2004; 26(4): 270-272.
33. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. *Autism*. *Lancet*. 2009; 374(9701):1627-1638.
34. Autism Speaks Inc. *Kit de ferramentas para Síndrome de Asperger e Autismo de alta funcionalidade*. Nova York; 2010.
35. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5*. 5 ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
36. Barbaro J. Autism Spectrum Disorders in infancy and toddlerhood: A review of the evidence on early signs, early identification tool, and early diagnosis. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2009; 30(5):447-459.
37. Valicenti-McDermott M, Hottinger K, Seijo R, Shulman L. Age at diagnosis of autism spectrum disorders. *J Pediatr*. 2012; 161(3):554-556.
38. Palomo R, Belinchón M, Ozonoff S. Autism and family home movies: a comprehensive review. *J Dev Behav Pediatr*. 2006; 27(2Suppl):59-68.
39. Reichow B. Overview of meta-analyses on early intensive behavioral intervention for young children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Development Disorders*. 2011; 42(4): 512-520.
40. Gonçalves TM, Pedruzzi CM. Survey protocols and diagnostic methods applicable in the autism speech therapy clinic: a literature review. *Rev. CEFAC*. 2013; 15(4):1011-1018.
41. Pereira AR, Riesgo RS, Wagner MB. Childhood autism: translation and validation of the Childhood Autism Rating Scale for use in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2008; 84(6):487-494.
42. Georg AE, Duncan BB, Toscano CM, Schmidt MI, Mengue S, Duarte C, et al. Análise econômica de programa para rastreamento do diabetes mellitus no Brasil. *Rev Saude Publ*. 2005; 39(3):452-460.
43. Visani P, Rabello S. Considerações sobre o diagnóstico precoce na clínica do autismo e das psicoses infantis. *Rev Latinoam Psicopat Fund (S Paulo)*. 2012; 15(2): 293-308.
44. Schopler E, Reichler R, Renner BR. *The Childhood Autism Rating Scale (CARS)*. 10th ed. Los Angeles, CA:Western Psychological Services;1988.

45. Kwee CS, Sampaio TMM, Atherino CCT. Autismo: Uma avaliação transdisciplinar baseada no programa TEACCH. *Rev CEFAC*. 2009;11(Supl2):217-226.
46. Assumpção Jr FB, et al. Escala de Avaliação de Traços Autísticos (ATA): validade e confiabilidade de uma escala para a detecção de condutas autísticas. *Arq Neuro Psiquiatria (São Paulo)*. 1999; 57(1): 23-29.
47. Assumpção Jr FB, Baptista F, Gonçalves JDM, Cuccolichio S, Amorim LCD, Rego F, et al. Escala de Avaliação de Traços Autísticos (ATA): segundo estudo de validade. *Medreabil*. 2008; 27(2):41-44.
48. Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 2001; 31(2):131-144.
49. Losapio MF, Pondé MP. Tradução para o português da escala M-CHAT para rastreamento precoce de autismo. *Rev. psiquiatr. (Rio Gd. Sul)*. 2008; 30(3):221-229.
50. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com transtorno do espectro do autismo (TEA). Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014.
51. Becker MM, Wagner MB, Riesgo RS. Tradução e validação da entrevista Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) para diagnóstico do Autismo no Brasil. *Arq neuropsiquiatr*. 2012;70(3):185-190.
52. Rutter M, Bailet A, Lord C. Social Communication Questionnaire. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 2003.
53. Berument SK, Rutter M, Lord C, Pickles A, Bailey A. Autism screening questionnaire: diagnostic validity. *The British Journal of Psychiatry*. 1999; 175(5):444-451.
54. Krug DA, Arick JR, Almond P. Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. *J Child Psychol Psychiatry*. 1980; 21(3):221-229.
55. Marteleto MRF, Pedremônico MRM. Validade do Inventário de Comportamentos Autísticos (Ica): estudo preliminar. *Revista Brasileira de Psiquiatria (São Paulo)*. 2005; 27:295-330.
56. Marteleto MRF, Menezes CGL, Tamanaha AC, Chiari BM, Perissinoto J. Administration of the Autism Behavior Checklist: Agreement between parents and professionals' observations in two intervention contexts. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008; 30(3):203-208.
57. Paravidini JLL. A identificação e o diagnóstico precoce de sinais de risco de autismo infantil. [Tese]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas/ UNICAMP; 2002.
58. Pesaro ME, Kupfer MCM. O lugar da psicanálise na pesquisa IRDI. *Coloquio Lepsi/Fe*; 2011.

59. Kleinman JM, Robins DL, Ventola PE, Pandey J, Boorstein HC, Esser EL, et al. The modified checklist for autism in toddlers: a follow-up study investigating the early detection of autism spectrum disorders. *J of Autism Develop Disorders*. 2008; 38(5):827-839.
60. Wright K, Poulin-Dubois D. Modified checklist for autism in toddlers (M-CHAT) screening at 18 months of age predicts concurrent understanding of desires, word learning and expressive vocabulary. *Res Autism Spectr Disord*. 2012;6(1):184-192.
61. Yama B, Freeman T, Graves E, Yuan S, Karen Campbell M. Examination of the properties of the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in a population sample. *J Autism Dev Disord*. 2012; 42(1):23-34.
62. Kuban KC, O'Shea TM, Allred EN, Tager-Flusberg H, Goldstein DJ, Levito A. Positive screening on the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in extremely low gestational age newborns. *The Journal of pediatrics*. 2009; 154(4): 535-540.
63. Machado FP, Palladino RRR, Barnabé LMW, Cunha MC. Respostas parentais aos sinais clássicos de autismo em dois instrumentos de rastreamento. *Audiology - Communication Research*. 2016; 21:e1659.
64. Guillberg C. Diagnostic Systems. In: MATSON, J. L.; STURMEY, P. *International Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. London: Springer; 2011.
65. Bosa CA. Autismo: intervenções psicoeducacionais. *Rev bras psiquiatr*. 2006; 28(Supl I): 47-53.
66. Lampreia C. A perspectiva desenvolvimentista para a intervenção precoce no autismo. *Est. Psicol. (Campinas)*. 2007; 24(1): 105-114.
67. Nikolov R, Jonker J, Scahill L. Autismo: tratamentos psicofarmacológicos e áreas de interesse para desenvolvimentos futuros. *Rev. Bras. Psiquiatr*. 2006; 28(Supl 1): 39-46.
68. Figueiredo J. O autismo infantil: uma revisão bibliográfica. Cofen. 2015. [acesso 15 fev 2017]. Disponível em: <http://apps.cofen.gov.br/cbconf/sistemainscricoes/arquivosTrabalhos/I65168.E3.T12231.D9AP.pdf>
69. Borges HCM, Boeckel MG. O impacto do transtorno autista na vida das mães dos portadores. São Paulo: Ciência Médica; 2010.
70. Mesquita WS, Pegoraro RF. Diagnóstico e tratamento do transtorno autístico em publicações brasileiras: revisão de literatura. *J Health Sci Inst*. 2013;31(3):324-329.
71. Silva ABB, Gaiato MB, Reveles LT. *Mundo singular, entenda o autismo*. Rio de Janeiro: Fontanar; 2012.
72. Ho H. et al. *Retratos do Autismo no Brasil*. SÃO Paulo: Ed. Trevo; 2013.

73. Volk HE, Kerin T, Lurmann F, Hertz-Picciotto I, McConnell R, Campbell DB. Autism spectrum disorder: interaction of air pollution with the MET receptor tyrosine kinase gene. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*. 2014; 25(1): 44-47.
74. Karmel BZ, Gardner JM, Meade LS, Cohen IL, London E, Flory MJ, et al. Early medical and behavioral characteristics of NICU infants later classified with ASD. *Pediatrics*; 2010.
75. Viscidi EW, Johnson AL, Spence SJ, Buka SL, Morrow EM, Triche EW. The association between epilepsy and autism symptoms and maladaptive behaviors in children with autism spectrum disorder. *Autism*. 2014; 18(8): 996-1006.
76. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*; 2011.
77. Dawson S, Glasson EJ, Dixon G, Bower C. Birth defects in children with autism spectrum disorders: a population-based, nested case-control study. *American Journal of Epidemiology*. 2009; 169(11):1296-1303.
78. Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012; 91: 287-300.
79. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *The British journal of psychiatry*. 2009; 195(1): 7-14.
80. Chagas RIA, Ventura CM, Lemos GMJ, Santos DFM, Silva JJ. Análise dos fatores obstétricos, socioeconômicos e comportamentais que determinam a frequência de recém-nascidos pré-termos em UTI neonatal. *Rev Soc Bras Enferm Ped*. 2009; 9(1): 7-11.
81. Lima SS, da Silva SM, Avila PES, Nicolau MV, das Neves PFM. Aspectos clínicos de recém-nascidos admitidos em Unidade de Terapia Intensiva de hospital de referência da Região Norte do Brasil. *ABCS Health Sciences*. 2015; 40(2):62-68.
82. Westmark CJ. Soy infant formula and seizures in children with autism: a retrospective study. *PLoSOne*. 2014; 9(3):e80488.
83. Lopes A, Vilan A, Guedes MB, Guimarães H. Convulsões Neonatais numa Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais Terciária. *Acta Médica Portuguesa*. 2012; 25(6):368-374.
84. Adams RD, Victor M, Ropper AH, Daroff RB. *Principles of neurology*; 1997.220 p.
85. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde - Problemas respiratórios, cardiocirculatórios, metabólicos, neurológicos, ortopédicos e dermatológicos. Brasília: Ministério da Saúde. 2012; 3: 205. (Série A. Normas e Manuais Técnicas).
86. Costa AR, Corrêa PC, Partata AK. Epilepsia e os fármacos mais utilizados no seu tratamento; 2012.

87. Guerra FAR. Avaliação das Informações sobre Defeitos Congênitos no Município do Rio de Janeiro através do SINASC [Dissertação de Doutorado]. Rio de Janeiro: Pós- Graduação em Saúde da Criança e da Mulher, Instituto Fernandes Figueira, FIOCRUZ; 2006.
88. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, De Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. Glossário revisado da Terminologia das Técnicas de Reprodução Assistida (TRA), 2009, Comitê Internacional para Monitorização da Tecnologia Reprodutiva Assistida (ICMART) e Organização Mundial da Saúde (OMS). *JBRA Assist. Reprod.* 2010;14:14-23.
89. Bianco MHBC. Monitorização de malformações congênitas. v. 1. São Paulo: Cadernos de Divulgação Cultural; 1996. 105 p.
90. Castro MLSD, Cunha CDJD, Moreira PB, Fernández RR, Garcias GL, Martino-Röth MDG. Frequency of multiple neonatal malformations in Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil, and associated socio-demographic factors. *Cadernos de Saúde Pública.* 2006; 22(5): 1009-1015.
91. Geremias AL, Almeida MF, Flores LP. Evaluation of birth certificates as a source of information on birth defects. *Rev Bras Epidemiol.* 2009;12:60-68.
92. Santos RS, Dias IMV. Refletindo sobre a malformação congênita. *Rev Bras Enferm.* 2005; 58(5): 592-596.
93. Guiller CA, Dupas G, Pettengill MAM. Criança com anomalia congênita: estudo bibliográfico de publicações na área de enfermagem pediátrica. *Acta paul. enferm.* 2007; 20(1):18-23.
94. Horovitz DDG, Llerena Junior JC, Mattos RA. Atenção aos Defeitos Congênitos no Brasil: Panorama Atual. *Cad Saúde Pública.* 2005; 21(4): 1055-1064.
95. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde - Intervenções comuns, icterícia e infecções. Brasília: Ministério da Saúde. 2011; 2: 167. (Série A. Normas e Manuais Técnicas).
96. Mazzi GPE. Hiperbilirrubinemia neonatal. *Rev. bol. ped.* 2005;44(1): 26-35.
97. Almeida MFB, Nader PJN, Draque CM. Icterícia neonatal. In: Campos Jr D, Lopez FA, editores. *Tratado de Pediatria da Sociedade Brasileira de Pediatria.* 2ª ed. Barueri: Manole; 2010. 1513-1526 p.
98. Maimburg RD, Væth M, Schendel DE, Bech BH, Olsen J, Thorsen P. Neonatal jaundice: a risk factor for infantile autism? *Pediatric and perinatal epidemiology.* 2008; 22(6): 562-568.
99. Ramos HAC, Cuman RKN. Fatores de risco para prematuridade: pesquisa documental. *Esc Anna Nery Rev Enferm.* 2009; 13(2): 297-304.
100. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde - Cuidados gerais. Brasília: Ministério da Saúde. 2012; 1: 195. (Série A. Normas e Manuais Técnicas).

101. Almeida TSO, Lins RP, Lima A.C, Mello DCCL. Investigação sobre os fatores de risco da prematuridade: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*. 2013; 17(3): 301-308.
102. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
103. São Paulo (Estado). Secretaria da Saúde. Coordenadoria de Planejamento em Saúde. Assessoria Técnica em Saúde da Mulher. Atenção à gestante e à puérpera no SUS – SP: manual técnico do pré-natal e puerpério. São Paulo: SES/SP; 2010. 234 p.
104. Toy EC, Baker IIIB; Ross PJ; Jennings JC. Casos clínicos em ginecologia e obstetrícia. 4 ed. Porto Alegre: AMGH; 2014. 568 p.
105. Juul-Dam N, Townsend J, Courchesne E. Prenatal, Perinatal, and Neonatal Factors in Autism, Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified, and the General Population. *Pediatrics*. 2001; 107(4): 63.
106. Borton C. Gravity and Parity Definitions (and their Implications in Risk Assessment). Patient. 03 fev 2014. [acesso 15 fev 2017] Disponível em: patient.info/doctor/gravidity-and-parity-definitions-and-their-implications-in-riskassessment
107. Mgaya AH, Massawe SN, Kidanto HL, Mgaya HN. Grand multiparity: is it still a risk in pregnancy? *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2013; 13: 241.

APÊNDICES

APÊNDICE 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 TEA (grupo caso), serão selecionadas duas mães de crianças/adolescentes que não apresentam características do TEA (grupo controle). As crianças/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 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

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.TIPOSANPAI I__I
30. Fator RH do PAI: 0. Positivo 1. Negativo 2. Não sei/Não lembro	30.FATORRHPAI 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 3º científico) 6. Ensino médio completo (terminou o 3º científico) 7. Superior incompleto 8. Superior completo 9. Pós-graduação 10. Não sei	31. ESCOLPAII__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.PRODTOXPAII__I
34. Com QUAL produto?	34.QUALPRODTOXIPAI__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.TIPOGRAV 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.SEXDIFGI__I
39. A CONCEPÇÃO foi realizada: 0. Naturalmente/tradicionalmente 3. Fertilização <i>in vitro</i>	39.CONCEPÇÃO I__I

1. Estimuladores da ovulação 2. Inseminação intra uterina	4. Outros, qual (is)?	
40. Realizou o PRÉ-NATAL em que local? 0. Público (inclui o SUS) 1. Privado (inclui plano de saúde/convênio) 2. Público/privado (ambos)	3. Não realizou pré-natal	40.LOCALPREI__I
41. NÚMERO de consultas pré-natais:		41.NCONSPRENAT I __I__I
42. PARIDADE (nº de filhos nascidos vivos):		42.NFILHO 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.ORDNASCRI__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.QUANTABORTI__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.GRAPLANI__I
48. Gravidez foi bem ACEITA ? 0. Sim 1. Não		48.GRAACEII__I
49. Teve algum tipo de ESTRESSE durante gestação? 0. Sim 1. Não		49.STRESGRA I__I
50. Teve DEPRESSÃO e/ou TRISTEZA e/ou ANSIEDADE durante a gestação? 0. Sim 1. Não		50.DEPTRISANSI__I
51. Quantas HORAS diárias trabalhadas (fora de casa) durante a gestação?		51.HORASTRMAE I __I__I
52. Teve AJUDA de alguém nos trabalhos DOMÉSTICOS durante a gestação? 0. Sim 1. Não		52.ATRDOMGESI__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.SAUDEANTGESI__I
54. Apresentou DIABETES GESTACIONAL ? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/não lembro		54.DIABETEGESI__I
55. Apresentou PRÉ-ECLAMPسيا/ ECLAMPسيا ? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/não lembro		55.ECLAGESI__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.NAUSPREJ 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.USOREMANTGESI__I
59. Usou MEDICAMENTOS durante a gestação? 0. Sim 1. Não (se NÃO vá para a QUESTÃO 63)		59.MEDDURGES I__I
60. Em que PERÍODO da gestação? 0. Primeiro trimestre 1. Segundo trimestre 2. Terceiro trimestre		60.PERUSOMEDI__I
61. QUAL classe de medicamento DURANTE a gestação? 0. Antitérmicos/ Analgésicos 4. Anti-inflamatórios		61.QUALMEDGES I__I

1. Antibióticos 2. Anticonvulsivantes 3. Antidepressivo 8. Outros, qual (is)?	5. Hormônios 6. Antieméticos (enjoo, náusea, vômitos) 7. Corticoides	
62. Com qual FREQUÊNCIA ?		62.FREQMEDGESI__I
0. Esporadicamente 1. Continuamente		
63. Você PINTAVA ou ALISAVA o cabelo nos 10 anos que ANTECEDERAM a gravidez?		63.PINTAALISAANTI__I
0. Sim 1. Não 2. Não sei/não lembro		
64. Você PINTOU ou ALISOU o cabelo DURANTE da gestação?		64.PINTOUALISODURI__I
1. Sim 1. Não 2. Não sei/não lembro		
65. Você recebeu VACINA durante a gestação?		65.VACINAGESI__I
0. Sim 1. Não (se NÃO vá para a QUESTÃO 67) 2. Não sei/Não lembro		
66. QUANTAS doses?		66.QUANDOSEVACII__I
0. Uma 1. Duas 2. Três 3. Quatro 4. Mais de quatro 5. Não sei/não lembro		
67. Realizou tratamento DENTÁRIO durante a gestação?		67.TRADENTEGESI__I
0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro		
68. Teve uso de ANESTESIA durante o tratamento DENTÁRIO ?		68.ANESTESIADENTEI__I
0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro		
69. Realizou RX durante a gestação?		69.RXGEST I__I
0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro		
70. Você teve INTERNAÇÕES durante a gestação?		70.INTERMAE I__I
0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 73) 2. Não sei/não lembro		
71. QUANTAS internações durante a gestação?		71.NUMINTERGES I__I__I
72. Qual o MOTIVO ?		72.MOTINTER I__I
0. Sangramento 1. Infecção 2. Hipertensão 3. Outros, qual (is)?		
73. Você teve SANGRAMENTO durante gestação?		73.SANGGEST I__I
0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 75) 2. Não sei/não lembro		
74. Em QUAL período?		74.PERSANGESI__I
0. Primeiro trimestre 1. Segundo trimestre 2. Terceiro trimestre 3. Não sei/não lembro		
75. Teve INFECÇÕES durante gestação?		75.INFECGES I__I
0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 77)		
76. QUAL ?		76.QUALINFEC I__I
0. Urinária 1. Ouvido 2. Influenza A 3. Garganta 4. Intestinal 5. Sinusite 6. Vaginal 7. Bronquite 8. Asma 9.Outro, qual (is)?		
77. Você teve FEBRE durante a gestação?		77.FEBREGESI__I
0. Sim 1. Não 2. Não sei/ Não lembro		

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.MAETABG I__I
80. Hábito de FUMAR durante a GESTAÇÃO : 0. Sim (se SIM , vá para a QUESTÃO 83) 1. Não	80.FUMOGES I__I
81. Parou de fumar ANTES da gestação? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 84)	81.FUMANTGE I__I
82. Quanto TEMPO ANTES da gestação (meses)?	82.PAROUANTGESI__I__I
83. QUANTOS cigarros por dia DURANTE a gestação?	83.QTCIGDIAGES I__I__I
84. Fumou por quanto TEMPO (meses) durante a gestação?	84.TEMPUGES I__I
85. PAROU de fumar durante a gestação? 0. Sim 1. Não (Se NÃO vá para a QUESTÃO 87)	85.PAROUDURGES I__I
86. Em qual MÊS de gestação parou?	86.MESPARFU I__I
87. Você faz uso de bebida alcoólica ATUALMENTE ? 0. Sim 1. Não	87.USOALCATMAEI__I
88. Você FEZ USO de BEBIDA alcoólica durante a gestação? 0. Sim 1. Não (Se NÃO , vá para a QUESTÃO 93)	88.ALCOLGEST 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.QUALBEBDAMAE 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.TEMPALMAEI__I__I
93. Você já FEZ/FAZ uso de DROGAS ILÍCITAS ? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 96)	93.DROGAMAEGES I__I
94. QUAL ? 0. Maconha 3. Cocaína 1. Crack 4. Não sei/não quis responder 2. Heroína 5. Outros, qual (is)?	94.QUALDROGMÂE I__I
95. Por quanto TEMPO (anos) foi usuário (antes da gestação)?	95.TEMPUSDROMAE I__I__I
96. O PAI 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	96.PAIFUMAI__I
97. O PAI fazia uso de BEBIDA ALCOÓLICA antes da gestação? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/não lembro	97.PAIALCOOGESI__I
98. O PAI fez uso de DROGAS ILÍCITAS antes da gestação?	98.PAIDROGESI__I

0. Sim	1. Não	2. Não sei/não lembro	
99. O PAI RESIDIU/CONVIVEU com você durante a GESTAÇÃO ?			99.PAIRESMAEGESI__I
0. Sim	1. Não (Se NÃO , vá para a QUESTÃO 112)		
100. O PAI tinha hábito de FUMAR durante a gestação?			100.PAIFUMOGES I__I
0. Sim (Se SIM , vá para a QUESTÃO 103)	1. Não	2. Não sei/não lembro	
101. Se NÃO , pai parou de fumar ANTES da gestação?			101.PAIPAROFUMANTES I__I
0. Sim	1. Não (Se NÃO vá para a QUESTÃO 104)		
102. Quanto TEMPO antes da gestação (meses)?			102.QTTEMPFUMOPAI__I
103. QUANTOS cigarros por dia durante a gestação?			103.CIGARROPAIDIA I__I__I
104. PAI fez uso de BEBIDA alcoólica durante a GESTAÇÃO ?			104.ALCOLPAIGES I__I
0. Sim	1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 109)		
105. QUAL bebida?			105.BEBIDAPAI I__I
0. Cerveja	3. Pinga		
1. Whisky	4. Vinho		
2. Vodca	5. Outros, qual (is)?		
106. QUANTOS episódios (vezes) por semana?			106.QTOEPIPAI__I
107. 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.)			107.DOSEPAI__I
108. Por quanto TEMPO (anos) o pai faz ou fez uso de bebida alcoólica?			108.TMPALCOOLPAI__I
109. PAI fez uso de DROGAS ilícitas durante a GESTAÇÃO :			109.DROGAPAIGES I__I
0. Sim	1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 112)		
110. QUAL ?			110.QUALDROGPAI I__I
0. Maconha	3. Cocaína		
1. Crack	4. Não sei/não quis responder		
2. Heroína	5. Outros, qual (is)?		
111. Quanto TEMPO (anos) foi usuário antes da gestação?			111.TEMUSDROPAI I__I__I
112. Qual a quantidade de LÍQUIDO AMNIÓTICO durante a gestação?			112.LIQAMNIOTICOI__I
0. Normal	1. Pouco (oligoidrâmnio)	3. Muito (polidrâmnio)	4. Não sei/não lembro
113. Fez uso de SULFATO FERROSO ?			113.SULFATOFERRO I__I
0. Sim	1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 115)		2. Não sei/não lembro
114. Em QUAL período?			114.PERIODOSULFATOI__I
0. Alguns meses antes da gestação	1. Durante gestação	2. Antes e durante gestação	
3. Após o parto			4. Não sei/não lembro
115. Fez uso de ÁCIDO FÓLICO ?			115.USOACFOLICO I__I
0. Sim	1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 117)		2. Não sei/não lembro
116. Em QUAL período?			116.PERIODOACFOLICOI__I
0. Alguns meses antes da gestação	1. Durante gestação		2. Antes e durante gestação
3. Não sei/não lembro			
117. Você teve DEPRESSÃO PÓS-PARTO ?			117.DEPRESAOPOSPA RTOI__I
0. Sim	1. Não	2. Não sei/não lembro	

EVENTOS OCORRIDOS NO PARTO

118. Entrou em TRABALHO de PARTO naturalmente? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/não lembro	118.TRABPARTO 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.TRABPARTODEMI__I
120. Houve indução por OCITOCINA (medicamento para aumentar as contrações)? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/não lembro	120.OCITOCINAPARTOI__I
121. Qual foi o tipo de PARTO ? 0. Cesárea 1. Normal (se normal vá para a QUESTÃO 123) 2. Outro, qual(is)?	121.TIPOPARTO I__I
122. Se CESÁREO : 0. Planejado 1. Forçado induzido/Urgência	122.PARTOCESAR I__I
123. Foi aplicada ANESTESIA no parto? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 125) 2. Não sei/não lembro	123.ANESTPARTO I__I
124. QUAL ? 0. Peridural 3. Raquidiana 6. Local 1. Geral 4. Combinada (peridural + Raquidiana) 2. Não sei/não lembro 5. Outros, qual (is)?	124.QUALANESTESIAI__I
125. ROMPEU precocemente a bolsa (após 20 semanas de gestação e antes do início das contrações que indicam o trabalho de parto)? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/não lembro	125.RUPTURAMEM I__I

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.ESTATRNI__I__I
130. APGAR 1. 1º min _____ 2. 5º min _____	130.APGAR1 I__I__I 130.1APGAR5 I__I__I
131. Circunferência da CABEÇA : Ao nascer: _____ cm 1 ano: _____ cm 5 anos _____ cm	131.CIRCUNCABNI__I__I 131.1.CIRCUNCABUMI__I__I 131.2.CIRCUNCABDOI__I__I
132. Apresentação FETAL normal (cabeça estava encaixada)? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro	132.APRESFETAL I__I
133. PRESENÇA de CHORO ao nascer? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro	133.PRESCHORO I__I
134. O recém-nascido teve SOFRIMENTO FETAL , lesão ou trauma no nascimento? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro	134.SOFRIFETALI__I
135. O recém-nascido teve HIPÓXIA (faltou oxigênio) fetal? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro	135.HIPOXIAFETAL I__I
136. O recém-nascido teve dificuldade de iniciar RESPIRAÇÃO ao nascer? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro	136.DIFRESPIRAR I__I

3. Avó/avô Materno	7. Primo (a) de primeiro grau	
188. Há casos de HIPERATIVIDADE diagnosticados na família?		188.FAMHIPERI__I
0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 190) 2. Não sei/Não lembro		
189. QUEM (em relação à criança)?		189. QUEMHIPERI__I
0. Mãe	4. Pai	8. Outros, qual (is)?
1. Irmã/irmão	5. Tio (a) Paterno	
2. Tio (a) Materna	6. Avó/avô Paterno	
3. Avó/avô Materno	7. Primo (a) de primeiro grau	
190. Há casos de RETARDO MENTAL diagnosticados na família?		190.RMENTFAM I__I
0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 192) 2. Não sei/Não lembro		
191. QUEM (em relação à criança)?		191.QUEMRMFAM I__I
0. Mãe	4. Pai	8. Outros, qual (is)?
1. Irmã/irmão	5. Tio (a) Paterno	
2. Tio (a) Materna	6. Avó/avô Paterno	
3. Avó/avô Materno	7. Primo (a) de primeiro grau	
192. Há casos de MALFORMAÇÃO e/ou DOENÇA GENÉTICA diagnosticado na família?		192.MALFAM I__I
0. Sim 2. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 195) 2. Não sei/Não lembro		
193. QUAL?		193.QUALMALFAMI__I
0. Síndrome de Down	3. Síndrome de Rett	
1. X frágil	4. Outros, qual (is)?	
2. Não identificada		
194. QUEM (em relação à criança)?		194.QUEMMALFAM I__I
0. Mãe	4. Pai	8. Outros, qual (is)?
1. Irmã/irmão	5. Tio (a) Paterno	
2. Tio (a) Materna	6. Avó/avô Paterno	
3. Avó/avô Materno	7. Primo (a) de primeiro grau	
195. Há casos de EPILEPSIA diagnosticados na família?		195.EPLEPSIFAM I__I
0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 197) 2. Não sei/Não lembro		
196. QUEM (em relação à criança)?		196.QUEMEPILFAM I__I
0. Mãe	4. Pai	8. Outros, qual (is)?
1. Irmã/irmão	5. Tio (a) Paterno	
2. Tio (a) Materna	6. Avó/avô Paterno	
3. Avó/avô Materno	7. Primo (a) de primeiro grau	
197. Há casos de DIABETES diagnosticados na família?		197.DIABETEFAM I__I
0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 199) 2. Não sei/Não lembro		
198. QUEM (em relação à criança)?		198.QUEMDIABFAM I__I
0. Mãe	4. Pai	8. Outros, qual (is)?
1. Irmã/irmão	5. Tio (a) Paterno	
2. Tio (a) Materna	6. Avó/avô Paterno	
3. Avó/avô Materno	7. Primo (a) de primeiro grau	
199. Há casos de HIPERTENSÃO diagnosticados na família?		199.HIPERTENSAOFAMI__I
0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 201) 2. Não sei/Não lembro		
200. QUEM (em relação à criança)?		200.QUEMHIPERTFAMI__I
0. Mãe	4. Pai	8. Outros, qual (is)?
1. Irmã/irmão	5. Tio (a) Paterno	
2. Tio (a) Materna	6. Avó/avô Paterno	
3. Avó/avô Materno	7. Primo (a) de primeiro grau	

201. Há casos de CÂNCER diagnosticados na família? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 203) 2. Não sei/Não lembro	201.CANCERFAM I__I
202. QUEM (em relação à criança)? 0. Mãe 4. Pai 8. Outros, qual (is)? 1. Irmã/irmão 5.Tio (a) Paterno 2. Tio (a) Materna 6. Avó/avô Paterno 3. Avó/avô Materno 7. Primo (a) de primeiro grau	202.QUEMCANCERFAM I__I
203. Há casos de doença AUTOIMUNE diagnosticados na família? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 205) 2. Não sei/Não lembro	203.AUTOIMUNEFAMI__I
204. QUEM (em relação à criança)? 0. Mãe 4. Pai 8. Outros, qual (is)? 1. Irmã/irmão 5.Tio (a) Paterno 2. Tio (a) Materna 6. Avó/avô Paterno 3. Avó/avô Materno 7. Primo (a) de primeiro grau	204.QUEMAUTOIMUNEFAMI__I
205. Há história de MORTE de crianças na família por MALFORMAÇÕES ? 0. Sim 1. Não (se NÃO , vá para a QUESTÃO 207) 2. Não sei/Não lembro	205.OBMALFAM I__I
206. QUEM (em relação à criança)? 0. Mãe 4. Pai 8. Outros, qual (is)? 1. Irmã/irmão 5.Tio (a) Paterno 2. Tio (a) Materna 6. Avó/avô Paterno 3. Avó/avô Materno 7. Primo (a) de primeiro grau	206.QUEMOBMALFAMI__I
207. As avós ou algum parente próximo tiveram ABORTOS ? 0. Aborto único 1. Aborto repetidos 2. Não	207.ABORTOFAM I__I
208. Você e o pai da criança são PARENTES ? 0. Sim 1. Não	208.CONSANGUEPAIS I__I
209. Há CONSANGUINIDADE (filhos entre parentes) na família? 0. Sim 1. Não 2. Não sei/Não lembro	209.CONSANGUEFAM I__I
210. QUEM (refere ao parente da criança)? 0. Mãe 4. Pai 8. Outros, qual (is)? 1. Irmã/irmão 5.Tio (a) Paterno 2. Tio (a) Materna 6. Avó/avô Paterno 3. Avó/avô Materno 7. Primo (a) de primeiro grau	210.QUEMCONSANGUE I__I

DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS

211. A ÁGUA utilizada no seu domicílio é PROVENIENTE de? 0. Rede geral de distribuição 1. Poço ou nascente 2. Outro meio	
212. Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a RUA é: 0. Asfaltada/Pavimentada 1. Terra/Cascalho	
213. Qual é o GRAU de INSTRUÇÃO do CHEFE da família? Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio. 0. Analfabeto / Fundamental I incompleto 1. Fundamental I completo / fundamental II incompleto 2. Fundamental completo/médio incompleto 3. Médio completo / superior incompleto 4. Superior completo	

APOIO:



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

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 ouvido)?	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