



**PROGRAMA PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM MEDICINA E SAÚDE  
HUMANA**

**EVELYN DE ANDRADE SANTIAGO FERRARI**

**FATORES DE RISCO PERINATAIS E O TRANSTORNO DO ESPECTRO DO  
AUTISMO**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**SALVADOR**

**2020**

EVELYN DE ANDRADE SANTIAGO FERRARI

**FATORES DE RISCO PERINATAIS E O TRANSTORNO DO ESPECTRO DO  
AUTISMO**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Orientadora: Profa. Dr.<sup>a</sup> Milena Pereira Pondé

**SALVADOR**

**2020**

**EVELYN DE ANDRADE SANTIAGO FERRARI**

**“FATORES DE RISCO PERINATAIS E O TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO”**

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

Salvador, 28 de setembro de 2020.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Nayara Silva Argollo Vieira  
Doutora em Medicina e Saúde  
Universidade Federal da Bahia

---

Prof. Dr. Gustavo Marcelino Siquara  
Doutor em Psicologia  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Humana

---

Profa. Dra. Maria Thaís de Andrade Calasans  
Doutora em Medicina e Saúde Humana  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Humana

A Deus, que sempre me sustentou.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao finalizar esta importante etapa da minha vida, não poderia deixar de expressar o mais profundo agradecimento a todos aqueles que me apoiaram nessa longa caminhada e contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao meu amado marido, Vitor, pelo apoio incondicional para essa realização pessoal e profissional.

Ao meu filho, Pedro, que me apresentou o autismo de maneira suave e doce.

Aos meus queridos pais, Quirino e Isaura, obrigada pelo investimento na minha formação, cuidado e pelo amor incondicional.

À minha orientadora, Dra. Milena Pereira Pondé, pela disponibilidade e orientação prestada, pelo apoio incondicional e incentivo que sempre manifestou.

Aos professores e funcionários da pós-graduação da Escola Bahiana de Medicina, pelo apoio e profissionalismo durante todos esses anos.

À Rita Brazil, aos colaboradores e aos pais da Associação dos Amigos do Autista da Bahia (AMA-BA), que tornaram possível a produção do presente trabalho.

À CAPES, pelo apoio financeiro.

“Não há lugar para a sabedoria onde não há paciência.”

(Agostinho de Hipona)

## RESUMO

**Introdução:** o transtorno do espectro do autismo (TEA) emergiu como uma grande preocupação de saúde pública devido à sua prevalência em rápido crescimento nas últimas décadas, entretanto, as causas do autismo são múltiplas e não conclusivas. **Objetivo:** avaliar a associação do TEA com os fatores de risco perinatais, descrevendo a sua frequência e testar a hipótese de que eles, em crianças cursando com TEA, são diferentes em relação aos seus controles. **Método:** estudo de caso-controle, constando de 53 casos e 51 parentes, selecionados numa amostra de conveniência. Foi aplicado um questionário em que solicitava informações sociais, econômicas e clínicas da gestação, parto e período neonatal e, para a seleção dos parentes da amostra-controle, foi aplicado um questionário baseado no instrumento *The Childhood Autism Rating Scale* (CARS) com o objetivo de confirmar a ausência do transtorno. **Resultado:** a idade média dos participantes foi 8,8 (4,2) de caso e 11,5 (8,0) ( $p=0,032$ ) de controle, havendo uma maior frequência de crianças do sexo masculino no grupo caso ( $p<0,001$ ). Nas variáveis do pré-natal, a idade materna e paterna ao nascimento apresentou diferença estatisticamente significativa, no grupo caso. A média das idades foi maior quando comparada ao grupo controle ( $p= 0,024$  e  $p=0,021$ , respectivamente). Não houve diferença estatística entre os grupos nas demais variáveis sociodemográficas, pré-natais, perinatais e neonatais. **Conclusões:** os resultados deste estudo sugerem que a idade parental elevada e o sexo masculino estão independentemente associados ao risco de TEA.

**Palavras-chave:** Transtorno do espectro autista. Fatores de risco. Perinatologia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Autism spectrum disorder (ASD) has emerged as a major public health concern due to its rapidly growing prevalence in recent decades, however, the causes of autism are multiple and inconclusive. **Objective:** to assess the association of ASD with perinatal risk factors, describing their frequency and testing the hypothesis that they, in children with ASD, are different in relation to their controls. **Method:** case-control study, consisting of 53 cases and 51 relatives, selected in a convenience sample. A questionnaire was applied asking for social, economic and clinical information on pregnancy, childbirth and the neonatal period and, for the selection of relatives from the control sample, a questionnaire based on the instrument The Childhood Autism Rating Scale (CARS) was applied with the objective to confirm the absence of the disorder. **Result:** the average age of the participants was 8.8 (4.2) of the case and 11.5 (8.0) ( $p = 0.032$ ) of control, with a higher frequency of male children in the case group ( $p < 0.001$ ). In the prenatal variables, maternal and paternal age at birth showed a statistically significant difference in the case group. The mean age was higher when compared to the control group ( $p = 0.024$  and  $p = 0.021$ , respectively). There was no statistical difference between the groups in the other sociodemographic, prenatal, perinatal and neonatal variables. **Conclusions:** the results of this study suggest that high parental age and male gender are independently associated with the risk of ASD.

**Keywords:** Autism spectrum disorder. Risk factors. Perinatology.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Revisão sistemática de artigos.....	<b>18</b>
<b>Tabela 1</b> - Resumo das características dos estudos incluídos.....	<b>19</b>
<b>Tabela 2</b> - Fatores de risco pré-natal, perinatal e pós-natal para o autismo.....	<b>20</b>
<b>Tabela 3</b> - Comparação das variáveis sociodemográficas.....	<b>37</b>
<b>Tabela 4</b> - Descrição do parentesco do grupo controle .....	<b>38</b>
<b>Tabela 5</b> - Comparação das variáveis do pré-natal .....	<b>39</b>
<b>Tabela 6</b> - Comparação das variáveis do parto e neonatais.....	<b>40</b>
<b>Tabela 7</b> - Descrição do parentesco do grupo caso e do grupo controle .....	<b>41</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TEA	Transtorno do Espectro Autista
DSM-V	Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DI	Deficiência Intelectual
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade
CARS	The Childhood Autism Rating Scale
HSV	Herpes Simplex Viruses
AINES	Anti-inflamatórios não esteroides
PBDE	Éteres Difenílicos Polibromados
SciELO	Eletronic Library Online
BIREME	Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em
PubMed	US National Library of Medicine / National Institutes of Health
DeCS	Descritores de Ciências e Saúde
MeSH	Medical Subject Headings
IG	Idade Gestacional
DPP	Descolamento Prematuro da Placenta
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
OR	Razão de Chances ou Odds ratio
ORa	Razão de Chances ajustada ou Odds ratio ajustada
RR	Risco Relativo
HR	Hazard Ratio ou Razão de Risco
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
IC	Intervalo de Confiança
$\beta$ 2AA	Agonista dos Receptores $\beta$ 2-Adrenérgicos
ISRSs	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina
IgG	Imunoglobulina G
HSV-2	Herpes Simplex Viruses 2
PT	Prematuridade
MBP	Muito baixo peso ao nascer
ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b> .....	<b>13</b>
2.1	Objetivo primário .....	13
2.2	Objetivo secundário.....	13
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>14</b>
3.1	Fatores de riscos do TEA no Pré-natal .....	16
3.2	Fatores de riscos do TEA no parto.....	21
3.3	Fatores de riscos do TEA na fase neonatal .....	23
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>16</b>
4.1	Desenho do estudo .....	24
4.2	Campo de investigação.....	24
4.3	População .....	24
4.3.1	População alvo: .....	24
4.3.2	População acessível: .....	24
4.4	Critérios de inclusão e exclusão. ....	24
4.5	Definição das variáveis .....	25
4.5.1	Variável desfecho: .....	25
4.5.2	Variáveis explanatórias: .....	25
4.6	Técnica de coleta dos dados.....	24

4.6.1	Cálculo amostral.....	27
4.7	Hipótese da pesquisa.....	27
4.7.1	Hipótese Nula: .....	27
4.7.2	Hipótese Alternativa: .....	27
4.8	Análise estatística .....	27
4.9	Aspectos éticos .....	26
<b>5</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>29</b>
5.1	Característica da amostra .....	29
5.2	Fatores de risco do pré-natal .....	30
5.3	Variáveis do perinatal e neonatal .....	32
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>34</b>
<b>7</b>	<b>LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....</b>	<b>40</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>41</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>42</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>50</b>
	<b>APÊNDICES .....</b>	<b>56</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro do autismo (TEA) emergiu como uma grande preocupação de saúde pública devido à sua prevalência em rápido crescimento nas últimas décadas. Na 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V), ele é classificado como um transtorno do neurodesenvolvimento, caracterizado por prejuízo persistente na comunicação social recíproca e na interação social, nos padrões restritivos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades.<sup>(1)</sup> Não há biomarcadores definitivos para o transtorno, portanto, o diagnóstico baseia-se em critérios clínicos.<sup>(2)</sup>

A maioria absoluta de dados populacionais sobre TEA procede de países desenvolvidos, implicando em um desconhecimento acerca da realidade dos países em desenvolvimento, gerando uma dificuldade para a identificação de fatores de risco para o autismo nessas regiões. Nos Estados Unidos, a sua prevalência passou de 1,47%, em 2012, para 1,69%, em 2014<sup>(3,4)</sup>, enquanto no Brasil, existem poucos estudos epidemiológicos<sup>(5)</sup>, destacando-se, o estudo realizado em Atibaia, no estado de São Paulo, que teve como objetivo estimar a prevalência de transtorno invasivo do desenvolvimento (TID) em crianças matriculadas no fundamental 1, que foi de 0,88%.<sup>(6)</sup> Vale ressaltar que esses dados referem-se a um estudo realizado com uma amostra pequena e a coleta de dados feita apenas com parte da população estudantil do distrito de uma cidade do Sudeste brasileiro.<sup>(6)</sup>

As causas do autismo são múltiplas e não conclusivas, assim como são diversas as manifestações do transtorno do espectro do autismo. As várias patologias associadas com o TEA suportam a explicação de que as manifestações comportamentais que definem esse complexo de sintomas devem ser secundárias a uma grande variedade de danos ao cérebro. A heterogeneidade desses distúrbios pode ser devida a etiologias distintas ou a uma combinação de fatores, tais como etiologia, predisposição genética e causas ambientais.<sup>(7)</sup> Nas três décadas passadas, os estudos estavam focados em fatores genéticos, entretanto, nos últimos dez anos, há uma crescente investigação da contribuição das influências ambientais na sua etiologia do TEA. São desconhecidos os mecanismos exatos que levam ao seu

desenvolvimento, no entanto, fatores genéticos (35% – 50%) e ambientais interagem e revelam um transtorno multifatorial, assim como, causas obstétricas e perinatais.<sup>(2,3,6,8,9)</sup> Com base no estudo realizado na Suécia em famílias com crianças afetadas pelo transtorno autístico e TEA, foi estimado que 50% dos casos eram por fator genético e que o risco de autismo é aumentado em 10 vezes se um irmão completo for diagnosticado e, cerca de duas vezes, se um for um primo.<sup>(8)</sup>

A associação entre os fatores de risco do pré-natal e o TEA foi descrita primeiro por Deykin e MacMahon, em 1980,<sup>(10)</sup> com a comparação entre crianças que cursavam com autismo e irmãos não afetados, mostrando que os autistas eram mais propensas do que seus irmãos a terem, pelo menos, um evento indesejável durante as gestações, partos de suas mães e seu período neonatal, evidenciando que o autismo pode ser produto de diversos eventos deletérios experimentados no útero, durante o parto ou no período neonatal precoce.<sup>(10)</sup> Corroborando com esse achado, em metanálise realizada por Wang e colegas (2017), cujo objetivo foi investigar os fatores de risco do pré-natal, revelou que a hipertensão gestacional, a diabetes gestacional e a ameaça de aborto estiveram associadas ao risco do TEA.<sup>(11)</sup>

A descrição de causas ambientais perinatais propiciou a definição etiológica em cerca de 40% dos indivíduos com diagnóstico de TEA. Entre as causas ambientais, admite-se que agentes que acarretam agressões cerebrais nas áreas envolvidas com a patogênese dos TEAs podem ser determinantes no desenvolvimento do transtorno, entre as quais, infecções perinatais, prematuridade e asfixia são as mais importantes.<sup>(9)</sup> Um estudo realizado na Índia evidenciou que o parto não institucional, história de asfixia perinatal, doença neonatal, infecções neurológicas e cerebrais pós-natais, baixa estatura, baixo peso ao nascer, prematuridade estiveram significativamente associados aos distúrbios do neurodesenvolvimento, incluindo o TEA.<sup>(12)</sup> Bolte, Girdler e Maeschik (2019), em uma revisão dos fatores de risco ambientais associados ao TEA, alertam que tanto os ambientais como os genéticos contribuem para a etiologia do TEA, entretanto, são poucos os estudos que realizam essa investigação simultaneamente, afirmando a necessidade de uma maior exploração sobre o papel da desregulação epigenética, a exemplo da metilação do DNA.<sup>(13)</sup>

A identificação de fatores de risco perinatais é um ponto de destaque na prevenção do TEA, uma vez que a sua minimização pode ser realizada no pré-natal. No nordeste do Brasil, não existem publicações que investiguem fatores de risco perinatais e TEA, o que justifica uma investigação nesse sentido.

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 Objetivo primário**

Analisar a associação do TEA com a exposição a fatores de risco perinatais.

### **2.2 Objetivo secundário**

- Testar a hipótese de que fatores de risco perinatais são mais frequentes em crianças cursando com TEA do que em crianças neurotípicas.
- Descrever a frequência dos fatores de risco perinatais em crianças com TEA.



### 3 REVISÃO DA LITERATURA

Para composição da revisão da literatura, foi realizada uma pesquisa integrativa da literatura no Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (Bireme) e US National Library of Medicine / National Institutes of Health (Pubmed), de janeiro de 2014 a junho de 2019. A estratégia de busca incluiu as seguintes palavras: transtorno do espectro autista, perinatologia e fatores de risco, as quais foram consultadas também nos idiomas inglês e espanhol. As palavras-chave foram pesquisadas nos descritores de ciências e saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH).

A Tabela 1 apresenta as características dos estudos incluídos, ordenados por ano de publicação, de janeiro de 2014 a junho de 2019, três deles na língua portuguesa e 21 em língua inglesa. A diversidade de artigos incluídos abrange estudos realizados em locais diferentes.

**Tabela 01** - Resumo das características dos estudos incluídos.

ESTUDO	LOCAL	ANO	DESENHO DO ESTUDO	CASO (N)	CONTROLE (N)
Fezer <sup>(9)</sup>	Brasil	2016	Caso-controle	75	2.904.027
Hadjkacem <sup>(48)</sup>	Tunísia	2016	Caso-controle	50	51
Maia <sup>(15)</sup>	Brasil	2018	Caso-controle	243	886
Von Ehrenstein <sup>(20)</sup>	EUA	2019	Caso-controle	2.961	35.370
Gong <sup>(28)</sup>	Suécia	2019	Caso-controle	22.894	228.940
Kong <sup>(35)</sup>	Finlândia	2018	Caso-controle	2.346	649.043
Ran <sup>(53)</sup>	Israel	2018	Caso-controle	1.152	223.446
Curran <sup>(36)</sup>	R. Unido	2018	Caso-controle	199	13.198
Rai <sup>(31)</sup>	Suécia	2019	Caso-controle	5.378	249.232
Hornig <sup>(39)</sup>	Noruega	2017	Caso-controle	583	95.171
Su <sup>(29)</sup>	Dinamarca	2017	Caso-controle	9.098	742.790
Mahic <sup>(43)</sup>	Noruega	2017	Caso-controle	442	462
Zerbo <sup>(33)</sup>	EUA	2017	Caso-controle	3.101	46.631
Wang <sup>(11)</sup>	-	2017	Metanálise	-	-
Joseph <sup>(42)</sup>	EUA	2016	Caso-controle	59	840

Joseph <sup>(47)</sup>	EUA	2017	Caso-controle	61	889
Schieve <sup>(49)</sup>	EUA	2016	Caso-controle	1.416	73.149
Kuban <sup>(29)</sup>	EUA	2016	Caso-controle	61	889
Linsell <sup>(46)</sup>	-	2016	Metanálise	-	-
Oerlemans <sup>(40)</sup>	Holanda	2016	Caso-controle	288	408
Schieve <sup>(50)</sup>	EUA	2015	Caso-controle	4312	6.690.717
Say <sup>(45)</sup>	Turquia	2016	Caso-controle	100	80
Modabbernia <sup>(51)</sup>	-	2016	Metanálise	-	-
Khaiman <sup>(16)</sup>	Tailândia	2015	Caso-controle	235	235

Fonte: Elaborado pela autora com base de dados bibliográficos, (2019).

A partir dos artigos selecionados, surgiram três categorias: Fatores de risco do TEA no pré-natal; Fatores de risco do TEA no parto; Fatores de risco do TEA na fase neonatal (Tabela 2).

**Tabela 2** - Fatores de risco pré-natal, perinatal e pós-natal para o autismo.

FATOR DE RISCO PERINATAIS	ESTUDO	ODDS RATIO (OR)
<b>: Fatores de risco do Pré-Natal</b>		
Idade materna ≥ 35 anos	71%	1,29 - 2,27
Idade paterna ≥ 35 anos	25%	1,32 - 3,49
Escolaridade/socioeconômica	71%	1,54 - 2,11
Antecedentes doenças neuropsiquiátricas	21%	1,13 - 2,74
Sangramento gestacional	8%	1,49 - 2,39
Diabetes gestacional	29%	1,49 - 1,34
Diabetes pré-gestacional	17%	0,44 - 1,74
Obesidade materna (IMC)	17%	3,08 - 13,69
Infecções materna	33%	0,95 - 3,97
Ameaça de aborto	17%	1,01 - 2,28
Eclampsia ou pré-eclâmpsia	29%	1,33 - 2,10
Uso de substâncias psicoativa	8%	0,72 - 1,62
Uso de etílicos na gestação	4%	0,63 - 1,43
Uso de cigarros na gestação	46%	0,85 - 2,59
Uso de medicamentos na gravidez	29%	0,93 - 1,38

Febre	4%	2,9 - 3,60
<b>Fatores de risco do Parto</b>		
Idade gestacional	71%	0,72 - 15
Peso nascimento	67%	0,86 - 9,9
Apgar	33%	0,6 - 5,09
Tipo de parto	21%	1,04 - 1,31
Apresentação ao nascer	12%	1,44 - 1,81
<b>Fatores de risco Neonatais</b>		
Sexo	71%	1,39 - 4,16
Convulsão	4%	1,49
Infecções respiratória	12%	0,35 - 2,64
Infecções urinária	4%	0,35 - 5,7
Anormalias congênita	8%	2,4 - 5,3

Fonte: Elaborado pela autora com base de dados bibliográficos, (2019).

### 3.1 Fatores de riscos do TEA no Pré-natal

#### Idade dos pais

Com relação à idade dos pais, verifica-se o aumento de risco quando a idade parental é  $\geq 35$  anos em 16 estudos, variando o risco relativo (RR), razão de risco (HR) e OR de 1,62 a 9,61 e IC de 0,96 a 4,63.<sup>(11-20,35-36,39-43)</sup> Em estudo de caso-controle realizado no Brasil com 243 crianças cursando como TEA, as associações entre o TEA e as idades paterna de 35 a 44 anos de 1,62 (IC95%, 0,96- 2,73),  $\geq 45$  anos 2,44 (IC95%, 1,14-5,00) e materna de 25 a 34 anos OR de 2,38 (IC95%, 1,54-3,37) e  $\geq 35$  anos 2,09 (IC95%, 1,29-3,39) foram significativas quando avaliadas em modelos independentes, tendo maior associação quando ambos tinham idade avançadas de 4,87 (IC95%, 1,71 – 13,80).<sup>(15)</sup> Uma metanálise publicada em 2017 mostrou que a idade materna ou paterna avançada, ou seja,  $\geq 35$  anos, foi associada ao risco na prole, sendo que, na idade materna  $\geq 35$  anos, o RR foi de 1,29 (IC95%, 1,14 – 1,45) com idade paterna  $\geq 35$  anos 1,32 (IC 95%, 1,20 – 1,45)  $p < 0,001$ .<sup>(11)</sup> Em contrapartida, um estudo de caso-controle realizado por tailandeses, em 2015, foi encontrado significância estatística apenas para idade avançada nos pais com OR 2.75 (IC95%, 1,72 – 4,39) e não nas mães.<sup>(16)</sup> Esses achados refletem a hipótese de

que os gametas de pais e mães mais velhos podem ter maior possibilidade de mutações epigenéticas e mulheres em idade avançada estão mais propensas a complicações obstétricas, como DPP, prematuridade e hipóxia cerebral, devido à maior prevalência de doenças crônicas.<sup>(11)</sup>

## **Toxinas**

As chances de distúrbio com deficiência intelectual e comorbidades aumentaram em até 50% para algumas substâncias pesticidas, quando a exposição aconteceu no primeiro ano de vida.<sup>(17,18)</sup> Estudos sugeriram mudanças nos níveis de neuroproteínas, expressão gênica alterada e anormalidades neurocomportamentais depois da exposição a certos pesticidas.<sup>(18,19)</sup> O risco de transtorno do espectro do autismo foi associado à exposição pré-natal a pesticida com OR para o glifosato 1,16 (IC95%, 1,06 – 1,27), clorpirifós 1,13 (IC95%, 1,05 – 1,23), diazin 1,11 (IC95%, 1,01 – 1,21), malação 1,11 (IC95%, 1,01 – 1,22), avermectina 1,12 (IC95%, 1,04 – 1,22) e permetrina 1,10 (IC95%, 1,01 – 1,20). Os resultados sugerem que o risco de um transtorno do espectro autista aumenta após a exposição pré-natal a pesticidas ambientais a 2.000 m da residência de sua mãe, durante a gravidez, em comparação com filhos de mulheres da mesma região agrícola sem essa exposição. A exposição infantil pode aumentar ainda mais os riscos para esse transtorno com deficiência intelectual comórbida.<sup>(20)</sup> Além dos pesticidas, outros compostos químicos têm sido estudado na tentativa de identificar possíveis agentes causadores, como o PBDE e as dioxinas.<sup>(21,22)</sup>

Em uma revisão narrativa, cujo objetivo foi avaliar se as associações apresentadas em estudos anteriores que relacionavam a exposição perinatal à poluição do ar ambiente e o risco do transtorno eram um fator causal ou confundidor, mostraram consistência para a associação. Entretanto, ainda restam dúvidas sobre qual componente específico da poluição do ar seja o mais relevante, embora possa haver vários. Acredita-se que a evidência geral de uma associação causal entre exposição à poluição do ar e risco de TEA é, cada vez, mais convincente.<sup>(23)</sup>

## **Cigarro**

A metanálise publicada por Wang e colegas (2017)<sup>(11)</sup> mostrou que a exposição ao cigarro não foi considerada um fator de risco aumentado de autismo. Esse

resultado foi observado na maioria dos estudos incluídos. Apesar da relação entre tabagismo e autismo permanecer controversa entre outros estudos, alguns autores sugeriram que o materno, durante a gravidez, pode ter um impacto comutativo na linhagem de suas células reprodutivas e aumentar o risco de abortos espontâneos, parto prematuro, peso ao nascer reduzido e TDAH. <sup>(24,25)</sup>

### **Medicamento durante a gestação**

Croen e colegas (2011)<sup>(26)</sup> e Gidaya e colegas(2016)<sup>(27)</sup> sugeriram uma ligação entre a exposição pré-natal a  $\beta$ 2-agonistase TEA, causada pelo excesso de estimulação do receptor  $\beta$ 2-adrenérgico durante a gestação e alteração do neurodesenvolvimento fetal. Gong e colaboradores (2019)<sup>(28)</sup> concluíram que a asma materna foi associada com maior risco de ASD filhos com OR 1,43 (IC 95%, 1,38 – 1,49), houve uma associação mais fraca para asma paterna de 1,17 (IC95%, 1,11 – 1,23). Nesse grande estudo observacional, a asma dos pais foi associada com um risco ligeiramente elevado de ASD nos filhos. Não houve evidência da relação entre medicamentos para a asma durante a gravidez e TEA nos filhos.<sup>(28)</sup>

Su e colegas (2017)<sup>(29)</sup> realizaram um estudo de coorte e encontraram aumento do risco de TEA nas crianças expostas ao agonista dos receptores  $\beta$ 2 –adrenérgicos ( $\beta$ 2AA) com razão da taxa de incidência de 1,28 (IC95%, 1,11 – 1,47), especialmente para aqueles que foram expostos durante o segundo trimestre 1,38(IC95%, 1,14 – 1,67), sugerindo que filhos de mulheres que usaram  $\beta$ 2AA durante a gravidez têm um risco aumentado de TEA. Entretanto, os autores entendem que é mais provável o acontecimento ocorrer devido à doença asmática em si do que ao uso do medicamento.

Foi realizado um estudo por Davidovitch e colaboradores (2018) com tratamentos de infertilidade que incluíram fertilização in vitro (FIV) e cinco tratamentos hormonais: tratamentos hormonais com FSH / LH, citrato de clomifeno, coriônica humana gonadotrofina e hormônios liberadores de gonadotrofinas. A exposição à progesterona, no início da gestação, elevou o risco de TEA co RR de 1,51 (IC 95%, 1,22 – 1,86), possivelmente causado pela modificação epigenética.<sup>(30)</sup>

Todos os antidepressivos atravessam a barreira placentária e estão disponíveis para o feto em desenvolvimento.<sup>(31,32)</sup> A maioria dos antidepressivos comumente

usados, como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs), aumenta a disponibilidade de serotonina na fenda sináptica. O sistema serotoninérgico surge precocemente na embriogênese e é crítico para o neurodesenvolvimento.<sup>(32)</sup> No estudo prospectivo de coorte, realizado na Suécia com 3.342 crianças expostas a antidepressivos durante a gravidez, 4,1% delas tinham diagnóstico de autismo comparado com uma prevalência de 2,9% em 12.325 crianças não expostas a antidepressivos cujas mães tinham histórico de transtorno psiquiátrico com OR a 1,45 (IC95%, 1,13 – 1,85), enquanto nenhuma associação foi observada com a exposição. Eles concluíram que a associação entre o uso de antidepressivos no pré-natal e o autismo, particularmente o autismo sem deficiência intelectual, pode não ser apenas um subproduto da confusão, entretanto, eles ressaltam que o risco absoluto é pequeno.<sup>(31)</sup>

### **Doenças gestacionais**

A diabetes gestacional e diabetes pré-gestacional é conhecida por aumentar o risco de embriopatia, presente em 5% a 10% dos nascidos vivos e por causar malformações cardiovasculares e morbidade neuropsiquiátrica, sendo mais comuns os defeitos do tubo neural. A hiperglicemia durante períodos críticos de morfogênese parece ser um importante causador de eventos adversos, sendo a hipoxia e o stress oxidativo um dos mais importantes.<sup>(33,34)</sup> Em estudo populacional realizado por Kong e colegas (2018), na Finlândia, evidenciou que a diabetes pré-gestacional combinada com a obesidade materna grave aumenta, acentuadamente, o risco de vários distúrbios psiquiátricos e do desenvolvimento neurológico leve de várias crianças, sendo que para o TEA e a diabetes pré-gestacional uma OR de 6,49 (IC95%, 3,08-13,69).<sup>(35)</sup> No estudo metanalítico realizado por Wang et al. (2017), a diabetes gestacional foi considerada um fator de risco para o TEA com o risco relativo de 1,49 (IC95%, 1,18 – 1,89).<sup>(11)</sup>

Mulheres que tiveram distúrbios hipertensivos da gravidez apresentaram aumento do risco de TEA nos filhos quando foram avaliados com sete anos no estudo de coorte realizado com 13.192 crianças nascidas no Reino Unido com a OR de 2.10 (IC95%, 1.20 – 3.70).<sup>(36)</sup> Além disso, uma pesquisa realizada por Stoner e colegas (2014)<sup>(37)</sup> constatou manchas focais de citoarquitetura laminar anormal e desorganização cortical de neurônios, no tecido cortical pré-frontal e temporal, em

crianças com TEA, presumindo-se uma desregulação do desenvolvimento do cérebro nos estágios de desenvolvimento pré-natal.<sup>(38)</sup>

### **Infecção materna**

Uma coorte prospectiva, na Noruega, realizada por Hornige e colaboradores (2018), testou a hipótese de uma associação da ocorrência pré-natal de febre, uma manifestação comum de infecção, com risco de TEA. As respostas maternas à infecção, portanto, incluindo o momento dos episódios de febre em relação ao desenvolvimento cerebral fetal e medidas para atenuar a febre, podem influenciar o risco de TEA.<sup>(38)</sup> O estudo concluiu que a presença de febre no pré-natal foi associada ao aumento do risco de TEA entre os filhos. Os efeitos foram mais fortes no segundo trimestre do OR a 1,40 (IC95%, 1,09 – 1,79). O risco aumentou, acentuadamente, com a exposição a três ou mais episódios de febre depois de 12 semanas de gestação do OR a 3,12 (IC95%, 1,28 – 7,63).<sup>(39)</sup>

Um estudo de coorte sueco, usando a base nacionalidade de nascimentos no período de 1984 a 2007, com acompanhamento até 2011 de 2.371.403 pessoas, das quais 24.414 eram casos de TEA, identificou um aumento de 30% para casos de TEA associado a qualquer diagnóstico de infecção materna, cujo aumento do seu risco foi associado a infecção em todos os trimestres da gravidez, sugerindo nenhum efeito do tempo de gestação, em concordância com outra pesquisa.<sup>(40)</sup> Esses resultados contrastam com estudos anteriores, que indicavam que infecção durante a gravidez foi relevante apenas no segundo semestre da gestação.<sup>(39)</sup> Há também evidências de que as infecções aumentam o risco de TEA com deficiência intelectual simultânea.<sup>(41)</sup>

O estudo de caso-controle, realizado por Oerlemans e colaboradores (2016), concluiu que indivíduos cursando com TEA tiveram quase quatro vezes mais chances de ter uma infecção grave durante a gravidez de 3,97 (IC 95% 1,00 – 15,82) e uma vez e meia mais probabilidades de ter experimentado, pelo menos, uma condição abaixo do ideal, ou seja, baixa pontuação no APGAR aos cinco min. (<8), dificuldade respiratória, líquido amniótico meconial, circular de cordão umbilical e lesão física, em relação aos controles de 1,52 (IC 95% 1,00 – 2,31).<sup>(40)</sup>

Uma pesquisa realizada com o objetivo de identificar os fatores perinatais associados ao aumento do risco para o transtorno do espectro do autismo com e sem deficiência intelectual DI em crianças nascidas com extremo pré-termo, estudo

realizado por Joseph e colegas (2017), identificou aumento de TEA com DI quando a genitora declarar uma infecção cérvico-vaginal, durante a gravidez, com OR 2,7 (IC95%, 1,2-6,4).<sup>(42)</sup>

Com relação à infecção por influenza, um estudo de coorte feito na Califórnia (2017) indica que não houve associação estatisticamente significativa entre a infecção materna por influenza durante a gravidez e o aumento do risco de TEA.<sup>(33)</sup>

Níveis elevados de anticorpos IgG para herpes simplex vírus 2 (HSV-2) em plasma materno, durante a gravidez, foram associados a um risco aumentado de autismo em descendentes do sexo masculino. Um aumento nos níveis de HSV-2 de 240 a 640 unidades/ml foi associado a um OR de 2,07 (IC95%, 1,06 – 4,06; P = 0,03) quando ajustado para paridade e ano de nascimento da criança.<sup>(43)</sup> Sabe-se que o vírus VSH-2 causa, frequentemente, infecções persistentes ou latentes<sup>(44)</sup> e a infecção materna, antes da gravidez, pode ser seguida por reativação, resultando em sequelas fetais.

### **Estressores psicológicos**

Um estudo de caso-controle, realizado na Tunísia, comparou os fatores de risco perinatais compartilhados e não compartilhados para TEA e TDAH e comparou esses grupos quanto ao estresse materno pré e pós-parto e a duração da amamentação em uma amostra clínica. Os grupos de TEA e TDAH têm características perinatais comuns, sendo que os distúrbios de estresse materno devido ao conflito familiar e humor depressivo na gravidez foram similarmente maiores nos grupos com TEA e TDAH, em comparação aos controles.<sup>(45)</sup>

## **3.2 Fatores de riscos do TEA no parto**

### **Idade gestacional e peso**

Uma revisão integrativa da literatura sobre prematuros nascidos com menos de 32 semanas de idade gestacional ou com peso inferior a 1.250 g, indicou carência de evidências sobre os fatores de risco para problemas de comportamento e distúrbios psiquiátricos entre os muitos sobreviventes de prematuros e de baixo peso.<sup>(46)</sup> Estudo realizado com o objetivo de identificar os fatores perinatais associados ao aumento do risco para o TEA com e sem DI em crianças nascidas com extremo pré-termo



identificou que as crianças apresentavam risco aumentado de TEA sem DI se tivessem nascido com idade gestacional (IG) de 23 a 24 semanas OR de 4,4 (IC95%, 1,7 – 11).<sup>(47)</sup> Fezer e colegas (2017) identificaram uma diferença estatisticamente significativa entre a prevalência de prematuridade e em crianças com TEA (18,6%).<sup>(9)</sup> ELGAN (2016) verificou que fatores perinatais foram representados por prematuridade em 18% dos casos e sofrimento fetal agudo em 26% dos casos ( $p=0,001$ ). Acredita-se que esses fatores de riscos poderão levar ao sofrimento fetal e à asfixia, assim como causar dano cerebral fetal. Foi proposto que a privação de oxigênio fetal aumenta o risco de TEA.

Anteriormente, pesquisas destacaram a ocorrência de TEA em bebês muito prematuros, além de outros transtornos do neurodesenvolvimento já terem sido identificados.<sup>(48)</sup> Joseph e colaboradores (2017) encontraram um aumento da prevalência de TEA entre crianças extremamente prematuras (< de 26 semanas), pelo menos, quatro vezes mais altas do que na população geral. Além disso, o risco de TEA aumentou com a diminuição da idade gestacional. A frequência do transtorno foi de 15 (IC95%, 10 – 21,2) entre as crianças nascidas na 23ª e 24ª semana de gestação e de 6,5 (IC95% = 4,2 – 9,4) entre as nascidas na 25ª e 26ª semanas.<sup>(47)</sup> No estudo realizado por Schieve e colaboradores (2016), nos Estados Unidos, com o objetivo de estimar associações entre fatores de risco relacionados ao peso, à idade gestacional e aos fatores de risco para distúrbios do neurodesenvolvimento, incluindo TEA, mostrou que existe associação de aumento de risco para os prematuros com moderado baixo peso ( $P \geq 1500g$  e  $\leq 2499g$ ) com RR de 1.9 (IC95%, 1.3-2.7) e, no prematuro, com peso normal ( $P \geq 2.500g$ ) RR de 2.0 (IC95%, 1.3-3.0).<sup>(49)</sup>

Schieve e colaboradores (2015) analisaram possíveis associações entre indicadores perinatais TEA e DI, separadamente e em comorbidade. Esse estudo apontou que o ambiente perinatal inadequado, definido a partir de taxas mais altas de parto prematuro, baixo peso ao nascer, pequeno para a idade gestacional e baixo índice de Apgar menor do que o esperado, estão associados, tanto ao TEA quanto à DI.<sup>(50)</sup>

### **Asfixia perinatal**

As complicações durante o parto afetam, tanto o neurodesenvolvimento do feto quanto do neonato em estágios posteriores e se constitui em um fator de risco para o TEA. O sofrimento fetal agudo esteve representado em 26% dos casos de TEA, aos quais foi atribuído o valor do Apgar menor que sete.<sup>(48)</sup> Foi proposto que a privação de oxigênio fetal aumenta o risco de TEA.<sup>(48)</sup> No Brasil, estimou-se que a prevalência de asfixia perinatal foi maior entre crianças com TEA.<sup>(9)</sup>

Um estudo de metanálise indica que a acidose neonatal foi associada com OR de 1,10 (IC95%, 0,91–1,31) para TEA. Em crianças com pontuação de Apgar aos cinco min <7, a OR foi de 1,67 (IC95%, 1,34 – 2,09) e, naquelas que necessitaram do tratamento com oxigenioterapia, foi de 2,02 (IC95%, 1,45 – 2,83), demonstrando um risco de TEA em crianças com hipoxia neonatal.<sup>(51)</sup>

### **3.3 Fatores de riscos do TEA na fase neonatal**

#### **Infecção neonatal**

Hadjkacem e colaboradores (2016) estimaram uma associação entre infecções dos tratos urinário e respiratório ao TEA, apoiada na hipótese de que a liberação de citocinas como respostas imunes do bebê a essas infecções podem afetar a multiplicação e a diferenciação das células neuronais.<sup>(48)</sup>

#### **Malformação congênita**

Os andrógenos também desempenham papéis fundamentais no desenvolvimento da uretra e da genitália externa nos homens. A deficiência androgênica leva ao desenvolvimento de criptorquidia (testículos que não desceram) e hipospádia (posicionamento anormal da abertura uretral no lado ventral do pênis).<sup>(52)</sup> O estudo de Rotem e colegas (2018) indica que o risco de TEA em crianças com criptorquidismo foi de 1,55 (IC95%, 1,34 – 1,78) em relação àquelas sem o problema. No tocante à hipospádia, foi de 1,65 (IC 95%: 1,38, 1,98), sendo que com qualquer das duas condições foi de 1,62 (IC95%1,44 – 1,82).<sup>(53)</sup> Estudos anteriores ao de Rotem mostram que os andrógenos afetam o neurodesenvolvimento fetal. A participação desses hormônios na regulação dos domínios neurais envolvidos na comunicação e na interação social tem sido indicada como relevante para o TEA.<sup>(54,55)</sup>

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Desenho do estudo**

O delineamento do estudo utilizado foi de caso-controle retrospectivo. Nesse sentido, buscamos identificar as exposições a fatores de risco perinatais em crianças com e sem TEA (desfecho clínico).

Partimos de casos diagnosticados com o TEA e de controles com desenvolvimento sem o TEA ou neurotípico. As vantagens desse tipo de estudo é a rapidez de sua execução e seu custo relativamente baixo necessita menos indivíduos para detectar diferenças entre grupos que apresentem outros desenhos, além de permitir, de forma prática, explorar, simultaneamente, múltiplas exposições com possível associação com a doença em estudo. Uma das principais desvantagens pode ser o viés de memória.<sup>(56)</sup>

### **4.2 Campo de investigação**

A pesquisa foi realizada na Associação de Amigos do Autista da Bahia (AMA/BA), com sede em Salvador, no bairro de Pituaçu. A instituição foi fundada como Organização não Governamental (ONG) com seu estatuto registrado em cartório, sob nº 13.452, folha 279, livro A-10, em 21 de março de 2003. Posteriormente, obteve a certificação da União, do estado da Bahia e do município do Salvador, passando a ser reconhecida como uma Organização da Sociedade Civil de Interesse Público (OSCIP), sem fins lucrativos, com sede e foro na cidade de Salvador – Bahia.

### **4.3 População**

#### **4.3.1 População-alvo**

Indivíduos com e sem diagnóstico do TEA.

#### **4.3.2 População acessível**

Indivíduos com diagnóstico do TEA preestabelecido em prontuário da instituição e confirmado pela pesquisadora. Os controles serão irmãos e primos em primeiro grau que não tenham diagnóstico de TEA.

### **4.4 Critérios de inclusão e exclusão**

Como critério de inclusão, foram aceitos crianças e adolescentes com idade a partir de três anos, atendidas na AMA, com diagnóstico de TEA, conforme seu prontuário na instituição e irmãos completos, meio irmãos e primos de pessoas com TEA cursando sem o TEA é, confirmados pela pesquisadora através do questionário. Foram excluídos aqueles que tinham informações incompletas no prontuário.

## **4.5 Definição das variáveis**

### **4.5.1 Variável desfecho**

A presença ou não do diagnóstico de TEA foi considerada a variável dependente, conforme consta no prontuário dos participantes do grupo caso, na instituição. O diagnóstico fornecido por psiquiatra, seguido de critérios diagnósticos vigentes no país (CID-10, DSM-IV ou DSN-5). Para o grupo controle, com o intuito de descartar o TEA, foram feitas algumas perguntas baseadas no instrumento The Childhood Autism Rating Scale (CARS) (ANEXO A). O CARS é uma escala que foi validada no Brasil por Pereira, Riesgo e Wagner, em 2008.<sup>(57)</sup> O instrumento é composto por 15 itens que avaliam o comportamento em 14 domínios, geralmente afetados no autismo, mais uma categoria geral de impressão de autismo. Os escores de cada domínio variam de um (dentro dos limites da normalidade) a quatro (sintomas autistas graves) e, a pontuação, de 15 a 60, sendo 30 o ponto de corte para autismo.

### **4.5.2 Variáveis explanatórias**

São avaliadas por meio de um questionário estruturado.

#### **4.5.2.1 Variáveis sociodemográficas**

Para a composição dessas variáveis, foram incluídos a idade (descrita em anos), o sexo (categorizado como feminino e masculino), a cor da pele autorrelatada (branco, negro, pardo, amarela e indígena) e a classe econômica (A, B1, B2, C1, C2 e D) que foram identificados com base no instrumento de classificação da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) do ano 2018, anexado ao questionário elaborado pela autora (APÊNDICE A).

#### **4.5.2.2 Variáveis clínicas**

São consideradas variáveis clínicas: idade dos pais ao nascimento da criança; consanguinidade; sangramento gestacional; diabetes gestacional; eclâmpsia ou pré-

eclâmpsia; infecções maternas; ameaça de aborto; uso de substâncias psicoativas na gestação; uso de etílicos na gestação; uso de cigarros na gestação; antecedentes familiares; apresentação anômala; prematuridade (idade gestacional inferior a 37 semanas ao nascer); baixo peso ao nascer (<2.500 g); baixo perímetro cefálico ao nascer (< 32 cm); asfixia perinatal, (escore de Apgar menor que sete no quinto minuto após o nascimento); sexo; sangramento intracraniano; convulsões; icterícia e período de hospitalização em unidade de terapia intensiva neonatal.

#### 4.6 Técnica de coleta dos dados

Foi realizada uma busca em todos os prontuários da instituição, a fim de selecionar as crianças com diagnóstico exclusivamente do TEA, sem comorbidades neuropsiquiátricas associadas. Depois da escolha dos prontuários, os responsáveis pelos indivíduos que ficaram na sala de espera da instituição aguardando o atendimento, foram convidados a participar da pesquisa, quando foi lido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE B) e solicitado o seu consentimento. Dessa forma, cabe ressaltar que a abordagem aos responsáveis só foi feita mediante a apresentação do TCLE para leitura e consentimento prévio do voluntário, momento em que a pesquisadora assumiu a responsabilidade para com as informações coletadas e pelo total sigilo da identidade dos participantes. Foi lido o Termo de Assentimento (TA) (APÊNDICE C) para as crianças e os adolescentes com capacidade de compreensão, visto que eles estão no espectro autista e podem não compreender; Caso haja compreensão, a idade deveria variar de 7 a 18 anos. **As variáveis clínicas perinatais do grupo caso foram coletadas nos prontuários da AMA e confirmadas nas suas cadernetas de saúde. Observou-se que os indivíduos atendidos na AMA/BA possuem quadro de autismo moderado à grave**

Para compor o grupo controle, foi questionado aos responsáveis pelos seus participantes se eles tinham irmãos completos, meios-irmãos maternos e paternos, assim como primos de primeiro grau. No caso de irmãos completos e meios-irmãos maternos, eles foram convidados a participar da pesquisa, foi lido o TCLE e solicitado o seu consentimento. Aos irmãos paternos e aos primos foi pedido o telefone dos responsáveis por esses indivíduos, feito contato com eles e requisitado o seu comparecimento à associação. Uma visita domiciliar foi feita àqueles que não

puderam comparecer à instituição. Com o propósito de excluir o TEA no grupo controle, foram feitas algumas perguntas, baseadas no instrumento CARS, porém não foi necessária a utilização do instrumento completo e foram selecionadas algumas perguntas a serem feitas aos responsáveis. As variáveis clínicas perinatais do grupo controle foram coletadas através das informações relatadas pelos responsáveis e confirmadas na caderneta de saúde entregue por eles. Os dados sociodemográficos de ambos os grupos foram coletados por meio da aplicação do questionário aos responsáveis. Vale ressaltar que, nos dois grupos, casos e controles, todos os responsáveis eram as mães.

#### **4.6.1 Cálculo amostral**

O cálculo do tamanho amostral foi realizado através da calculadora WINPEPI (<http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>). Os dados para elaboração do cálculo foram extraídos do estudo de Hadjkacem et al. (2016),<sup>(48)</sup> no qual foi evidenciada uma proporção de 26% de sofrimento fetal agudo relacionado a crianças com TEA. Foi utilizado o comando “estimar proporção”, com uma diferença aceitável de 0.01 e um nível de confiança de 95%, totalizando um tamanho amostral calculado de 50 participantes (50 casos e 50 controles).

#### **4.7 Hipótese da pesquisa**

##### **4.7.1 Hipótese nula**

A prevalência de fatores de risco perinatais é a mesma em indivíduos com TEA em relação aos controles.

##### **4.7.2 Hipótese alternativa**

A prevalência de fatores de risco perinatais é maior em indivíduos com TEA em relação aos controles.

#### **4.8 Análise estatística**

Para elaboração do banco de dados, análise descritiva e analítica, foi utilizado o software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 14.0 para *Windows*. A normalidade das variáveis numéricas foi verificada através do teste *Kolmogorov-*

*Smirnov*, estatística descritiva e análise gráfica. Os resultados estão apresentados por meio de tabelas. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média e desvio padrão ( $\pm$ DP) e, aquelas com distribuição assimétrica, em mediana e quartis (Q).

Para comparação das variáveis numéricas, com distribuição simétrica, como idade da criança, idade materna e paterna no momento do nascimento, foi utilizado o *Teste T de Student Independente* e a variável dias de internação na unidade de terapia intensiva, que apresentou distribuição assimétrica, foi comparada através do teste *Mann-Whitney*.

Para comparar as variáveis categóricas como as sociodemográficas e as perinatais, foi utilizado o teste *Qui-quadrado* ou *Exato de Fisher's*. Para todas as análises, foi estabelecido o valor de  $p \leq 0,05$ . Para as variáveis sociodemográficas e perinatais, foram calculadas as ORs considerando o IC de 95% e, para tal, foi utilizado o modelo de regressão logística condicional. **A OR é igual à interpretação do RR. Se a exposição não estiver relacionada com a doença, OR = 1; se a exposição estiver relacionada positivamente com a doença, OR > 1; se a exposição estiver negativamente relacionada com a doença, OR < 1.**

#### **4.9 Aspectos éticos**

A pesquisa foi desenvolvida dentro dos padrões éticos. Para tanto, seguimos as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas com seres humanos, estabelecidas pela Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (BAHIANA), sob nº CAAE 99334818.7.0000.5544 (ANEXO B).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Característica da amostra

A idade média dos participantes entre os 53 casos e 51 controles foi de  $8,8 \pm 4,2$  e  $11,5 \pm 8,0$ , respectivamente. A idade média do grupo controle foi maior quando comparado ao grupo caso ( $p=0,032$ ). Houve uma maior frequência de crianças do sexo masculino no grupo caso ( $p<0,001$ ). Não houve diferença estatística entre os grupos nas variáveis raça e classe econômica (Tabela 3).

Tabela 3 – Comparação das variáveis sociodemográficas

Variáveis	Grupo caso (n=53)	Grupo controle (n=51)	Valor de p	OR (IC 95%)
<b>Idade (média±DP)</b>	8,8±4,2	11,5±8,0	0,032*	—****
<b>Sexo</b>				
Feminino	12 (22,6%)	31 (60,8%)	<0,001**	0,18 (0,07-0,48)
Masculino	41 (77,4%)	20 (39,2%)		
<b>Raça</b>				
Pardo	27 (50,9%)	26 (53,1%)	0,649**	1,52 (0,42-5,80)
Negro	20 (37,7%)	15 (30,6%)		
Branco	06 (11,3%)	08 (16,3%)		
<b>Classe econômica</b>				
A	01 (1,9%)	01 (2,0%)	0,918**	1,04 (0,01-83,18)
B1	02 (3,8%)	03 (5,9%)		
B2	04 (7,5%)	02 (3,9%)		
C1	10 (18,9%)	09 (17,6%)		
C2	26 (49,1%)	23 (45,1%)		
D-E	10 (18,9%)	13 (25,2%)		



n= número de participantes; DP= Desvio padrão;\* Teste T independente; \*\* Teste Qui-quadrado; \*\*\*\* OR não estimada dada a distribuição dos dados.

O grupo controle foi composto pelos parentes dos participantes eleitos do estudo e encontram-se divididos na Tabela 4.

Tabela 4 - Descrição do parentesco do grupo controle

Parentesco	Grupo controle (n=51)
<b>Irmão Completo</b>	29 (59%)
<b>Irmão Materno</b>	15 (31%)
<b>Irmão Paterno</b>	1 (2%)
<b>Primo Materno</b>	4 (8%)

n= número de participantes.

## 5.2 Fatores de risco do pré-natal

Entre as variáveis do pré-natal, as idades materna e paterna ao nascimento apresentaram diferença estatisticamente significativa e, no grupo caso, a média das idades foi maior quando comparada ao grupo controle (Tabela 5).

Tabela 5 – Comparação das variáveis do pré-natal

Variáveis	Grupo caso (n=53)	Grupo controle (n=51)	Valor de p	OR (IC95%)
<b>Idade materna ao nascimento</b>				
≤ 35 anos	40 (75,5%)	48 (94,1%)	0,013***	5,2 (1,28-2,98)
> 36 anos	13 (24,5%)	03 (5,9%)		
<b>Idade paterna ao nascimento</b>				
≤ 35 anos	33 (62,3%)	41 (80,4%)	0,041**	2,48 (0,95-6,76)
> 36 anos	20 (37,3%)	10 (19,6%)		
<b>Consanguinidade</b>				

Não	52 (98,1%)	50 (98,0%)	1,000***	0,96(0,01-76,97)
Sim	01 (1,9%)	01 (2,0%)		
<b>Sangramento gestacional</b>				
Não	42 (79,2%)	41 (80,4%)	0,884**	1,07 (0,37-3,15)
Sim	11 (20,8%)	10 (19,6%)		
<b>Diabetes gestacional</b>				
Não	47 (88,7%)	50 (98,0%)	0,113***	6,38(0,72-299,3)
Sim	06 (11,3%)	01 (2,0%)		
<b>Infecções maternas</b>				
Não	44 (83,0%)	44 (86,3%)	0,646**	1,28 (0,38-4,44)
Sim	09 (17,0%)	07 (13,7%)		
<b>Ameaça de aborto</b>				
Não	46 (86,8%)	45 (88,2%)	0,824**	1,14 (0,30-4,45)
Sim	07 (13,2%)	06 (11,8%)		
<b>Eclampsia ou pré-eclâmpsia</b>				
Não	50 (94,3%)	46 (90,2%)	0,484***	0,55 (0,08-3,04)
Sim	03 (5,7%)	05 (9,8%)		
<b>Uso de substâncias psicoativas</b>				
Não	51 (96,2%)	51 (100,0%)	0,495***	-****
Sim	02 (3,8%)	00 (00,0%)		
<b>Uso de etílicos na gestação</b>				
Não	45 (84,9%)	43 (84,3%)	0,933**	0,96 (0,28-3,21)
Sim	08 (15,1%)	08 (15,7%)		
<b>Uso de cigarro na gestação</b>				
Não	52 (98,1%)	49 (96,1%)	0,614**	0,47 (0,00-9,38)
Sim	01 (1,9%)	02 (3,9%)		
<b>Outros familiares com TEA</b>				
Não	37 (69,8%)	43 (84,3%)	0,079**	2,32 (0,82-6,98)
Sim	16 (30,2%)	08 (15,7%)		
<b>Média (DP)</b>				

<b>Idade materna ao nascimento</b>	29,4 (6,3)	26,6 (6,0)	0,024*	****
<b>Idade paterna ao nascimento</b>	33,5 (8,5)	29,7(8,5)	0,021*	****

n= número de participantes.

\* Teste T independente; \*\* Teste Qui-quadrado; \*\*\* Teste exato de Fisher; \*\*\*\* OR não estimada dada a distribuição dos dados.

### 5.3 Variáveis do perinatal e neonatal

Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparadas as variáveis do perinatal e neonatais entre os grupos.

Tabela 6 – Comparação das variáveis do parto e neonatais

<b>Variáveis</b>	<b>Grupo caso (n=53)</b>	<b>Grupo controle (n=51)</b>	<b>Valor de p</b>	<b>OR IC (95%)</b>
<b>Tipo de parto</b>				
Normal/Fórceps	20 (37,7%)	25 (49,0)	0,246**	1,57 (0,68-3,73)
Cesárea	33 (62,3%)	26 (51,0)		
<b>Apresentação ao nascimento</b>				
Cefálico	43 (81,1%)	41 (80,4%)	0,924**	0,95 (0,31-2,85)
Pélvico/transverso	10 (18,9%)	10 (19,6%)		
<b>Peso ao nascer &lt; 2.500g</b>				
Não	47 (88,7%)	45 (88,2%)	0,944**	0,95 (0,24-3,87)
Sim	06 (11,3%)	06 (11,8%)		
<b>Perímetro cefálico &lt; 32 cm</b>				
Não	48 (90,6%)	49 (96,1%)	0,437***	2,55 (0,39-27,78)
Sim	05 (9,4%)	02 (3,9%)		
<b>APGAR &lt; 7</b>				
Não	49 (92,5%)	50 (98,0%)	0,363***	4,08(0,38-204,92)

Sim	04 (7,5%)	01 (2,0%)		
<b>Prematuridade</b>				
Não	47 (90,4%)	47 (92,2%)	1,000***	1,25 (0,25-6,70)
Sim	05 (9,6%)	04 (7,8%)		
<b>Sangramento intracraniano</b>				
Não	53 (100,0%)	51 (100,0%)	-	-.****
<b>Convulsão</b>				
Não	50 (94,3%)	50 (98,0%)	0,618**	3,00(0,23-160,56)
Sim	03 (5,7%)	01 (2,0%)		
<b>Icterícia</b>				
Não	39 (75,0%)	39 (76,5%)	0,862**	1,08 (0,40-2,96)
Sim	13 (25,0%)	12 (23,5%)		
<b>Internação em UTI</b>				
Não	42 (79,2%)	44 (88,0%)	0,232**	1,92 (0,58-6,88)
Sim	11 (20,8%)	06 (12,0%)		
<b>Mediana (IQ)</b>				-.****
<b>Duração (dias) da internação</b>	27,0 (1,75 – 30)	7,0(2,5– 4,0)	0,300*	

n= número de participantes; IQ= intervalo interquartil.

\* Teste Mann-Whitney; \*\* Teste Qui-quadrado; \*\*\* Teste exato de Fisher; \*\*\*\* OR não estimada dada a distribuição dos dados.

A variável antecedente familiar que buscou conhecer se havia, além da criança afetada, outro indivíduo cursando com o TEA, mostrou que, tanto no grupo TEA quanto no grupo controle havia mais indivíduos afetados nos familiares maternos, entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa quando eles foram comparados.

Tabela 7 - Descrição da frequência do grupo caso e do grupo controle.

Parentesco	Grupo caso (n=53)	Grupo controle (n=51)
Materno	29 (53,8%)	31 (60%)
Paterno	24(46,2%)	20 (40%)

n= número de participantes.

## 6 DISCUSSÃO

A despeito do aumento das consultas no pré-natal, nos últimos anos, mulheres de nível econômico mais baixo, as mais jovens e as menos escolarizadas, estão mais vulneráveis, apesar da maior oferta dos programas de saúde voltados ao pré-natal, parto e fase neonatal.<sup>(58,59)</sup> Essas fragilidades também se expressam no aumento do parto prematuro e pelo número elevado de práticas inadequadas ao recém-nascido em sala de parto.<sup>(60,61)</sup> Outro dado preocupante é a tendência de as mulheres brasileiras serem mães mais tarde.<sup>(62)</sup> Diante desse cenário e, conhecendo o impacto social e nas famílias que o TEA proporciona, este é o primeiro estudo de caso controle entre indivíduos com TEA e seus parentes que avalia a associação entre alguns fatores de risco do pré-natal, perinatal e neonatal e o TEA em uma amostra brasileira.

Este estudo, envolvendo 53 casos e 51 controles, indica que idade materna e paterna mais elevadas ao nascimento estão associadas, positivamente, a uma maior frequência do TEA. Esses achados estão em consonância com a literatura científica, em publicações feitas nos vários países, como: EUA, Suécia, Finlândia, Israel, Noruega, Dinamarca e países do Reino Unido.<sup>(11-20,35-36,39-43)</sup> Um estudo realizado no Brasil, em Montes Claros, também descreveu uma associação entre o TEA e a idade avançada dos genitores, o qual evidenciou que as idades maternas de 25 a 34 e  $\geq 35$  se mantiveram associadas com um risco de mais de duas vezes e, quando ambos os genitores apresentavam idades avançadas, quase cinco vezes esse risco.<sup>(15)</sup> Em outro estudo brasileiro, realizado no Rio de Janeiro, não foi presumida essa associação.<sup>(9)</sup> No estudo da Tunísia, publicado no Brasil, observou-se maior prevalência dos pais acima de 35 anos no grupo afetado, entretanto, essa relação não foi estatisticamente significativa.<sup>(48)</sup>

Várias hipóteses sustentam a relação entre a idade avançada dos pais e o TEA, entre elas: probabilidade de mutações durante a espermatogênese, com alterações de metilação do DNA;<sup>(63,64)</sup> associação entre a diminuição do volume da substância cinzenta no córtex cingulado posterior bilateral em ventrículo direito presentes quando a idade paterna era avançada afetando o neurodesenvolvimento;<sup>(65)</sup> maior prevalência de doenças crônicas nas mulheres, favorecendo um ambiente deletério;<sup>(11)</sup> predisposição genética, de modo que pais com psicopatologias ou traços comportamentais do TEA geram filhos tardiamente.<sup>(66)</sup> Outra possível explicação para

o aumento do TEA entre os filhos de pais mais velhos é que, comparados aos pais mais jovens, os mais velhos podem estar mais conscientes das anormalidades do neurodesenvolvimento e mais capazes de acessar diagnósticos e educação especial.<sup>(67,68)</sup>

A amostra do grupo caso foi composta, predominantemente, pelo sexo masculino, na qual 71,4% eram meninos. No estudo realizado no Brasil também foi observada a prevalência do sexo masculino no grupo caso.<sup>(9)</sup> Tal ocorrência foi observada igualmente em outros estudos, tais como nos estudos ELGAN.<sup>(42,47,49,50)</sup> Uma metanálise realizada por Lai e colaboradores (2015), com o objetivo de estimar a diferença entre o sexo/gênero e o autismo, alerta que, enquanto o diagnóstico nos homens excede em três vezes o das mulheres, a taxa de TEA entre as mulheres é provavelmente subestimada pelo estereótipo do autismo centrado nos homens e na aceitação do comportamento feminino mais internalizado, não sendo percebidos, socialmente, traços de TEA.<sup>(69)</sup> Em estudo posterior, Lai e colaboradores (2017), em uma revisão com associação entre neuroimagens e o transtorno autístico, sugerem que as características cerebrais do autismo são diferentes entre os sexos de forma subjetiva e que aspectos como o da cognição social e da percepção social, incluindo processos subjacentes à empatia, presumem que a vantagem feminina na população em geral nesses domínios seja parte dos mecanismos de proteção feminina do autismo.<sup>(70)</sup>

Analisando as variáveis que compõem o cálculo para raça relatada e classe econômica, ambas não apresentaram diferença entre os casos e controles no presente estudo, evidenciando homogeneidade entre os grupos. Corroborando com esse achado, um estudo recém-publicado nos Estados Unidos, realizado por Matthew e colaboradores (2020), não encontrou nenhuma diferença estatisticamente significativa na prevalência geral de TEA entre crianças negras e brancas.<sup>(71)</sup> Essa homogeneidade não foi observada no estudo brasileiro conduzido por Maia e colaboradores (2018), no qual foi observado que crianças e adolescentes com o TEA apresentaram maior chance de ter mães com a cor da pele branca.<sup>(15)</sup> O presente estudo foi realizado na cidade de Salvador que tem o maior número de pessoas negras do Brasil e onde 82% dos moradores se declaram negros, ou seja, se autodeclaram de cor preta ou parda de acordo com a Pesquisa Nacional por Amostra

de Domicílios Contínua (PNAD), do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (2020).<sup>(72)</sup>

O uso de substâncias psicoativas durante a gestação não foi estatisticamente significativo comparando os grupos, entretanto, foi mais frequente no grupo controle. Na publicação feita na Suécia (2017), foi sugerido que não há evidência de aumento do risco de TEA em crianças cujas mães tivessem recebido antidepressivos na gravidez.<sup>(31)</sup> A metanálise feita por Morales (2015) indicou que o assunto precisa ainda ser aprofundado.<sup>(74)</sup>

Apesar de não ter havido significância estatística nos fatores de risco do pré-natal para o TEA, na variável diabetes gestacional, houve uma tendência a ser mais prevalente no grupo TEA em relação aos controles. O estudo finlandês de coorte prospectivo de base populacional, publicado em 2018, também não encontrou aumento do risco para a diabetes gestacional. O estudo associou ao risco do TEA a diabetes pré-gestacional materna tratada com insulina e a obesidade.<sup>(35)</sup>

A tendência a ser mais prevalente no grupo TEA em relação aos controles também foi observada na variável infecção materna, apesar de não ter havido significância estatística. Essa tendência foi vista no estudo da Tunísia, em que a ocorrência de infecção materna foi mais alta entre casos, 12% de TEA em comparação com o grupo controle.<sup>(48)</sup> Nos Estados Unidos, o estudo ELGAN (2017) observou que, nas mulheres que relataram infecção cérvico-vaginal, o risco de TEA foi duas vezes maior em relação ao grupo de comparação.<sup>(42)</sup> No estudo holandês, também foi encontrado fator de risco para infecção em irmãos afetados em relação aos irmãos não afetados.<sup>(40)</sup> O risco aumentou três vezes com a exposição a três ou mais episódios de febre após 12 semanas de gestação no estudo de coorte norueguês.<sup>(39)</sup> Nesse estudo, não foi encontrada associação para a presença de anticorpos imunoglobulina G (IgG) para toxoplasma *godii*, vírus da rubéola, citomegalovírus e HSV-1.<sup>(43)</sup> A ativação imune perinatal aumenta o risco de distúrbios neuropsiquiátricos em geral.<sup>(75)</sup> Infecções maternas e na fase neonatal podem levar à produção de proteínas capazes de modular a função imunológica, podendo criar desequilíbrio no sistema imunológico, em que níveis alterados de citocinas, quimiocinas e imunoglobulinas foram demonstrados em indivíduos com TEA, principalmente os mediadores pró-inflamatórios.<sup>(76)</sup>

Outro fator de risco para TEA que não mostrou associação no presente estudo foi a exposição ao cigarro, sendo a evidência de relação do tabagismo materno com o TEA ainda controversa. Um estudo de caso controle com mais de quatro mil indivíduos cursando com TEA aninhada a uma base populacional, na Finlândia, realizada por Tran e colaboradores (2013), indicou associação entre o tabagismo materno e o risco de autismo.<sup>(77)</sup> Uma pesquisa de revisão metanalítica, realizada por Tang e colegas (2015), em que foram pesquisados 15 estudos observacionais, sugeriu que o tabagismo materno durante a gravidez não está ligado ao risco de TEA, com OR 1,02 (IC95%, 0,93 – 1,13).<sup>(78)</sup> Outra metanálise mais recente, realizada por Jung e colaboradores (2017), usou uma abordagem para investigar as métricas de tabagismo baseadas na população como moderadores e apontou para a importância de se investigar a exposição ao tabagismo paterno e passivo, além do tabagismo materno.<sup>(79)</sup> Vale ressaltar que o presente estudo e os estudos citados trabalham com dados adquiridos pelo autorrelato das mães, em que não foi possível mensurar as quantidades de tabaco fumadas durante a gravidez.

Apesar de não ter havido significância estatística nos fatores de risco do parto e tipo de parto, observou-se que no grupo caso houve uma tendência a ser mais prevalente o tipo de parto cesáreo, enquanto no grupo controle, o parto normal. Um estudo chinês (ZHANG et al., 2010), um estudo australiano (GLASSON et al., 2004) e um estudo sueco (HULTMAN et al., 2002) relatam que as cesáreas estavam associadas ao aumento do risco de TEA.<sup>(80,81,82)</sup> Nas últimas décadas, o número de nascimentos por parto cesáreo aumentou acentuadamente no Brasil, os dados de 2016, publicados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), mostram que 55,6% dos partos no país foram cesáreas.<sup>(83)</sup> As causas da cesárea no Brasil ainda precisam ser estudadas. Acredita-se que as ações governamentais brasileiras não estão surtindo efeito significativo quanto à redução do número de cesáreas em seus hospitais, nos quais o desejo da mãe, da família ou do médico parecem ainda prevalecer sobre a indicação estritamente obstétrica da via de parto.<sup>(84)</sup>

O baixo perímetro cefálico ao nascer foi mais frequente no grupo TEA em relação aos controles, entretanto, não houve significância estatística. Um estudo publicado na Suécia (2002) encontrou associação duas vezes aumentada em crianças nascidas com malformação congênita, particularmente a elevada taxa de anomalias craniofaciais menores, sustentada na hipótese de que as aberrações de crescimento



e malformações congênitas podem ser o resultado de fatores semelhantes, como variações nos níveis de fatores de crescimento específicos em estágios embrionários críticos, aumento da suscetibilidade a lesões ou uma diminuição na capacidade do embrião de se recuperar de um dano.<sup>(82)</sup>

Não houve significância estatística para a asfixia perinatal, caracterizada pelo valor de Apgar < 7 no quinto minuto, no presente estudo, porém esse fator de risco teve uma tendência a ser mais prevalente no grupo TEA em relação aos controles. No estudo brasileiro realizado por Fezer et al. (2016), no estudo com famílias holandesas (2016) e no estudo de coorte norte-americano (2015) houve associação de risco para asfixia perinatal.<sup>(9,40,50)</sup> A metanálise publicada recentemente (2019) encontrou uma relação ao maior risco de TEA em crianças com baixo valor de Apgar. Foi ressaltado que, apesar do aumento do risco relativo de TEA em crianças com baixo índice de Apgar, o risco absoluto é muito pequeno. Os estudos discutem que vários mecanismos potenciais podem estar subjacentes à associação observada, destacando-se o compartilhamento genético entre fatores que reduzem a vitalidade do recém-nascido; a presença de comorbidades subjacentes anteriores e, pelo fato de o TEA ter causas multifatoriais, essa associação pode refletir o efeito de fatores ambientais, como as complicações no nascimento.<sup>(85)</sup>

A prematuridade foi mais frequente no grupo TEA em relação aos controles, entretanto, não houve significância estatística. No estudo brasileiro realizado por Fezer e colaboradores (2016), a prevalência da prematuridade entre crianças com TEA foi maior do que a do grupo controle, com diferença estatisticamente expressiva em ambos os casos. A prevalência de TEA na coorte ELGAN (2017) foi maior do que na população em geral e foi fortemente associada à idade gestacional. O risco diminuiu com o aumento da idade gestacional e manteve-se mais prevalente nos meninos.<sup>(47)</sup> Os estudos sugerem que quanto menor a idade gestacional as chances de ocorrer lesão cerebral aumentam e esse dano cerebral precoce pode estar envolvido na patogênese dessa doença, entretanto, novas pesquisas precisam ser direcionadas a essa temática, pois ainda não está claro se o TEA está relacionado à prematuridade em si ou às comorbidades ligadas a ela.<sup>(9,42-46,50,45)</sup>

Não houve significância estatística para a convulsão no presente estudo, porém esse fator de risco teve uma tendência a ser mais prevalente no grupo TEA em relação

aos controles. O estudo italiano realizado por Trivisano et al. (2018) e, a metanálise, por Strasser et al. (2018), concluíram que a idade mais precoce no início das crises está relacionada a um risco significativo ao TEA.<sup>(86,87)</sup> As crises podem causar plasticidade sináptica inadequada, levando a desequilíbrios dos sistemas de excitação e de inibição de neurotransmissores que prejudicam o aprendizado e o desenvolvimento comportamental, condição clínica que ocorre no TEA.<sup>(88-90)</sup>

O tempo de hospitalização em unidade de terapia intensiva neonatal foi mais frequente no grupo TEA em relação aos controles, entretanto, não houve significância estatística. A prematuridade e o baixo peso ao nascer são os principais fatores que levam à mortalidade neonatal sendo também uma das principais causas da internação na unidade de terapia intensiva neonatal. O baixo peso está largamente associado ao TEA nos estudos publicados disponíveis.<sup>(47,49,66,46,50,45)</sup> No estudo ELGAN (2017), o risco foi de quase 10 vezes a mais quando o recém-nascido apresentou um escore de peso abaixo do esperado para a idade gestacional.<sup>(42)</sup>

## 7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Entre as limitações deste trabalho, encontram-se a fonte dos dados, constituída por meio da busca de informações nos prontuários da AMA-BA, caderneta de saúde e pelos relatos das mães; o diagnóstico dos membros do grupo, pelo fato de ter sido realizado por diferentes equipes, não sendo possível verificar o critério utilizado nem a classificação dentro do espectro; devido ao viés de memória e a amostra de conveniência que não traduz toda a população da cidade de Salvador.

Nenhuma dessas limitações impacta de forma importante nos resultados. Para amenizá-las, algumas medidas foram tomadas, tais com: solicitação do cartão de pré-natal e a caderneta de saúde da criança no momento da entrevista, visando à confirmação dos dados, relatando que se pôde verificar congruência entre as informações nos prontuários; foi assegurado que todos os indivíduos do grupo caso tivessem o diagnóstico de TEA confirmado em prontuário, além de estarem sendo acompanhados pela equipe multidisciplinar especializada em TEA da associação.

Devido ao estudo ter sido realizado com informações coletadas no prontuário e na caderneta de saúde, as variáveis clínicas foram dicotomizadas para melhor compreensão.

Não foram investigadas características autísticas dos genitores neste estudo. O estudo realizado por Piver e colaboradores (1997) afirma que autistas adultos, pela inabilidade social, podem gerar filhos geneticamente suscetíveis em idades mais avançadas.<sup>(91)</sup>

## 8 CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo sugerem que a idade parental elevada e o sexo masculino estão independentemente associados ao risco de TEA. Pesquisas focadas nos fatores genéticos e ambientais serão necessárias, em vez de se concentrarem em um único aspecto e estudos futuros devem investigar a interação entre eles.

Faz-se necessário o aconselhamento dos pais gerando filhos com idades avançadas. A sensibilização dos profissionais de saúde que atuam na gestação, parto e nascimento é importante, pois, apesar do presente estudo não trazer significância estatística para os outros fatores de risco perinatais investigados, estudos anteriores são enfáticos nessa associação.

## REFERÊNCIAS

1. Associação Americana de Psiquiatria. Transtornos do neurodesenvolvimento. In: Associação Americana de Psiquiatria. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (DSM-5). Porto Alegre: Artmed; 2014. p. 50-9.
2. Ozonoff S, Goodlin-Jones BL, Solomon M. 2005. Evidence-based assessment of autism spectrum disorders in children and adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol* 34:523–540.
3. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. “Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014.” Morbidity and mortality weekly report. *Surveillance summaries* (Washington, D.C. 2002) vol. 67,6 1-23. 27.
4. Christensen DL, Baio J, Braun KVN, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ*. 2016;65(3):1-23.
5. Teixeira MCTV, Mecca TP, Velloso RL, Bravo RB, Ribeiro SHB, Mercadante MT, et al. Literatura científica brasileira sobre transtornos do espectro autista. *Rev. Assoc. Med. Bras.* Oct. 2010; 56( 5 ): 607-614.
6. Lederman, VRG. Rastreamento de sinais sugestivos de transtorno do espectro do autismo em prematuros de muito baixo peso ao nascer utilizando o M-CHAT e ABC/ICA. 2016. 112 f. Tese (Distúrbios do Desenvolvimento) - Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo.
7. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of general psychiatry*. 2011; 68(11), 1095–1102.
8. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman C M, Reichenberg A. The familial risk of autism. *JAMA*, 2014; 311(17), 1770–1777.
9. Fezer M, Nau MB, Zeigelboim AL, Marques BS, Liberalesso JM, Noronha PB. Perinatal Features Of Children With Autism Spectrum Disorder. *Revista Paulista de Pediatria*. Jun. 2017; 35(2), 130-135.
10. Jónsson H, Sulem P, Kehr B, Kristmundsdottir S, Zink F, Hjartarson E, et al. Parental influence on human germline de novo mutations in 1,548 trios from Iceland .Jonasdottir A, Rafnar T, Frigge M, Stacey SN, Th Magnusson O, Thorsteinsdottir U, Masson G. *Natureza*. Sep 2017:549:519-522.

11. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. May 2017;96(18):e6696.
12. Arora NK, Nair MKC, Gulati S, Deshmukh V, Mohapatra A, Mishra D, et al. Neurodevelopmental disorders in children aged 2-9 years: Population-based burden estimates across five regions in India. *PLoS Med*. 2018 Jul 24;15(7):e1002615.
13. Bölte S, Girdler S, Marschik PB. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2019; 76(7), 1275–1297.
14. Araújo AC, Lotufo NF. A nova classificação Americana para os Transtornos Mentais: o DSM-5. *Rev. bras. ter. comport. cogn*. Abr 2014; 16(1): 67-82.
15. Maia FA, Almeida MTC, Alves MR, Bandeira LVS, Silva VB, Nunes NF, et al. Transtorno do espectro do autismo e idade dos genitores: estudo de caso-controle no Brasil. *Cad. Saúde Pública*. Jul 2019; 34( 8 ): e00109917.
16. Khaiman C, Onnuam K, Photchanakaew S, Chonchaiya W, Suphapeetiporn K. Risk factors for autism spectrum disorder in the Thai population. *European Journal of Pediatrics*. Apr 2015;174(10), 1365–1372.
17. Joseph RM, Korzeniewski SJ, Allred EN, O'Shea TM, Heeren T, Frazier JA, et al. Extremely low gestational age and very low birthweight for gestational age are risk factors for autism spectrum disorder in a large cohort study of 10-year-old children born at 23-27 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. Mar 2017;216 (3):304.e1-304.e16.
18. Lee I, Eriksson P, Fredriksson A, Buratovic S, Viberg H. Developmental neurotoxic effects of two pesticides: behavior and neuroprotein studies on endosulfan and cypermethrin. *Toxicology*. Sep 2015;335:1-10.
19. Pearson BL, Simon JM, McCoy ES, Salazar G, Fragola G, Zylka MJ. Identification of chemicals that mimic transcriptional changes associated with autism, brain aging and neurodegeneration. *Nat Commun*. Mar 2016;7:11173.
20. Von Ehrenstein OS, Ling C, Cui X, Cockburn M, Park AS, Yu F, et al. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study [published correction appears in *BMJ*. Jun 2019; 25;365:l4032]. *BMJ*. 2019;364:l962.
21. Guo Z, Xie HQ, Zhang P, Luo Y, Xu T, Liu Y, et al. Dioxins as potential risk factors for autism spectrum disorder. *Environment International*. Dec 2018;121, 906–915.
22. Wong S, Giulivi C. Autism, Mitochondria and Polybrominated Diphenyl Ether Exposure. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. Jan 2016;15(5):614-23.
23. Weisskopf MG, Kioumourtzoglou MA, ROBERTS AL. Air Pollution and Autism Spectrum Disorders: Causal or Confounded. *Current environmental health reports*. Dec 2015;2(4), 430–439.

24. Lee BK, Gardner RM, Dal H, Svensson A, Galanti MR, Rai D, et al. Brief report: maternal smoking during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. Sep 2012;42:2000–5.
25. Ylijoki MK, Ekholm E, Ekblad M, Lehtonen L. Prenatal Risk Factors for Adverse Developmental Outcome in Preterm Infants-Systematic Review. *Front Psychol*. Mar 2019;26;10:595.
26. Croen LA, Connors SL, Matevia M, Qian Y, Newschaffer C, Zimmerman AW. Prenatal exposure to  $\beta$ 2-adrenergic receptor agonists and risk of autism spectrum disorders. *J NeurodevDisord*. Dec 2011;3(4):307-15.
27. Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I, Michael Y, Newschaffer CJ, Mortensen EL. In utero exposure to  $\beta$ -2-adrenergic receptor agonist drugs and risk for autism spectrum disorders. *Pediatrics*. Feb 2016;137(2):e20151316.
28. Gong T, Lundholm C, Rejnö G, Bölte S, Larsson H, D'Onofrio BM, et al. Parental asthma and risk of autism spectrum disorder in offspring: a population and family based case-control study. *Clinical & Experimental Allergy*. Jun 2019;49(6):883-891.
29. Su X, Yuan W, Chen J, Miao M, Olsen J, Pedersen LH, et al. Prenatal exposure to  $\beta$ 2-adrenoreceptor agonists and the risk of autism spectrum disorders in offspring. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, Jun 2017;26(7):812-818.
30. Davidovitch M, Chodick G, Shalev V, Eisenberg VH, Dan U, Reichenberg A, et al. Infertility treatments during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Aug 2018;86, 175–179.
31. Rai D, Lee BK, Dalman C, Newschaffer C, Lewis G, Magnusson C. Antidepressants during pregnancy and autism in offspring: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, Jun 2017; 358, j2811.
32. Malm H, Brown AS, Gissler M, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, et al. Gestational Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Offspring Psychiatric Disorders: A National Register-Based Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. May 2016;55:359-66. 10.1016/j.jaac.2016.02.013.
33. Zerbo O, Qian Y, Yoshida C, Fireman BH, Klein NP, Croen LA. Association Between Influenza Infection and Vaccination During Pregnancy and Risk of Autism Spectrum Disorder. *JAMA Pediatrics*. Jan 2017; 171(1), e163609.
34. Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, Kappen C, Miller RK. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Res C Embryo Today*. Mar 2015;105(1):53–72.
35. Kong L, Norstedt G, Schalling M, Gissler M, Lavebratt C. The Risk of Offspring Psychiatric Disorders in the Setting of Maternal Obesity and Diabetes. *Pediatrics*, Sep 2018;142(3). pii: e20180776.

36. Curran EA, O'Keeffe GW, Looney AM, Moloney G, Hegarty SV, Murray DM. Exposure to Hypertensive Disorders of Pregnancy Increases the Risk of Autism Spectrum Disorder in Affected Offspring. *Molecular Neurobiology*. Jul 2018;55(7):5557-5564.
37. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*. Jul 2001;57:2, 45–54.
38. Dreier Jw, Andersen Am, Berg-Beckhoff G. Systematic review and meta-analyses: fever in pregnancy and health impacts in the offspring. *Pediatrics*. Mar.
39. Hornig M, Bresnahan MA, Che X, Schultz AF, Ukaigwe JE, Eddy ML, et al. Prenatal fever and autism risk. *Molecular psychiatry*. Mar 2018;23(3), 759–766.
40. Oerlemans AM, Burmanje MJ, Franke B, Buitelaar JK, Hartman CA, Rommelse NN. Identifying Unique Versus Shared Pre- and Perinatal Risk Factors for ASD and ADHD Using a Simplex-Multiplex Stratification. *J Abnorm Child Psychol*. Jul 2016;44(5):923-35.
41. Malm H, Brown AS, Gissler M, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, et al. Gestational Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Offspring Psychiatric Disorders: A National Register-Based Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. May 2016;55:359-66. 10.1016/j.jaac.2016.02.013.
42. Joseph RM, Korzeniewski SJ, Allred EN, O'Shea TM, Heeren T, Frazier JA, et al. Extremely low gestational age and very low birthweight for gestational age are risk factors for autism spectrum disorder in a large cohort study of 10-year-old children born at 23-27 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. Mar 2017;216(3):304.e1-304.e16.
43. Mahic M, Mjaaland S, Bøvelstad HM, Gunnes N, Susser E, Bresnahan M, et al. Maternal Immunoreactivity to Herpes Simplex Virus 2 and Risk of Autism Spectrum Disorder in Male Offspring. *mSphere*. Feb 2017;2(1), e00016-17.
44. Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, Kappen C, Miller RK. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Res C Embryo Today*. Mar 2015;105(1):53–72.
45. Say GN, Karabekiroğlu K, Babadağı Z, Yüce M. Maternal stress and perinatal features in autism and attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics International*. Apr 2016;58(4), 265–269.
46. Linsell L, Malouf R, Johnson S, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. Prognostic Factors for Behavioral Problems and Psychiatric Disorders in Children Born Very Preterm or Very Low Birth Weight: A Systematic Review. *J Dev Behav Pediatr*. Jan 2016;37(1):88-102.



47. Joseph RM, O'Shea TM, Allred EN, Heeren T, Hirtz D, Paneth N, et al. Prevalence and associated features of autism spectrum disorder in extremely low gestational age newborns at age 10 years. *Autism Res.* Feb 2017;10(2):224-232.
48. 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.* Dez 2016;92(6), 595-60.
49. Schieve LA, Tian LH, Rankin K, Kogan MD, Yeargin-Allsopp M, Visser S, et al. Population impact of preterm birth and low birth weight on developmental disabilities in US children. *Ann Epidemiol.* Apr 2016;26(4):267-74.
50. Schieve LA, Clayton HB, Durkin MS, Wingate MS, Drews-Botsch C. Comparison of Perinatal Risk Factors Associated with Autism Spectrum Disorder (ASD), Intellectual Disability (ID), and Co-occurring ASD and ID. *J Autism Dev Disord.* Aug 2015; 45(8):2361-72.
51. Modabbernia A, Mollon J, Boffetta P, Reichenberg A. Impaired Gas Exchange at Birth and Risk of Intellectual Disability and Autism: A Meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* May 2016;46(5), 1847–1859.
52. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology.* Jul 2001;57:2, 45–54.
53. Rotem RS, Chodick G, Davidovitch M, Hauser R, Coull BA, Weisskopf MG. Congenital Abnormalities of the Male Reproductive System and Risk of Autism Spectrum Disorders. *American journal of epidemiology,* Abr 2018;187(4), 656–663.
54. Dreier Jw, Andersen Am, Berg-Beckhoff G. Systematic review and meta-analyses: fever in pregnancy and health impacts in the offspring. *Pediatrics.* Mar:2014; 133: e674–e688.
55. Lee BK, Magnusson C, Gardner RM, Blomström Å, Newschaffer CJ, Burstyn I, et al. Maternal hospitalization with infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Brain, behavior, and immunity* vol. 44. Feb 2015: 100-5.
56. Roizman B, Whitley Rj. An inquiry into the molecular basis of HSV latency and reactivation. *Annu Rev Microbiol.* 2013;67:355–374.
57. Hutson JM, Southwell BR, Li R, Lie G, Ismail K, Harisis G, et al. The regulation of testicular descent and the effects of cryptorchidism. *Endocr Rev.* Oct 2013;34(5):725–752.
58. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Nacer no Brasil: Inquerito Nacional sobre parto e nascimento. Sumário Executivo Temático da Pesquisa. 2016. Rio de Janeiro: FIOCRUZ.

59. Viellas EF, Domingues RMSM, Dias MAB, Gama SGN, Theme Filha MM, Costa JV, et al. Assistência pré-natal no Brasil. *Cad Saúde Pública* 2014; 30 Suppl 1: S85-100
60. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Indicadores e dados básicos – Brasil, 2012. IDB-2012. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2012/matriz.htm>, acessado em 14/Ago/2020).
61. Viellas EF, Domingues RMSM, Dias MAB, Gama SGN, Theme Filha MM, Costa JV, et al. Assistência pré-natal no Brasil. *Cad Saúde Pública* 2014; 30 Suppl 1:S85-100
62. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatística do Registro Civil. V42. 2016; ISSN 0101-2207. Rio de Janeiro: IBGE.
63. Sasanfar R, Haddad SA, Tolouei A, Ghadami M, Yu D, Santangelo SL. Paternal age increases the risk for autism in an Iranian population sample. *Molecular Autism*, 1(1), 2.
64. Shelton JF, Tancredi DJ, Hertz-Picciotto I. Independent and dependent contributions of advanced maternal and paternal ages to autism risk. *Autism research: official journal of the International Society for Autism Research*. Feb 2010;3(1), 30–39.
65. Kojima M, Yassin W, Owada K, Aoki Y, Kuwabara H, Natsubori T, et al. Neuroanatomical Correlates of Advanced Paternal and Maternal Age at Birth in Autism Spectrum Disorder. *Cereb Cortex*. Jun 2019;29(6):2524-2532.
66. Chakrabarti B, Dudbridge F, Kent L, Wheelwright S, Hill-Cawthorne G, Allison C, et al. Genes related to sex steroids, neural growth, and social-emotional behavior are associated with autistic traits, empathy, and Asperger syndrome. *Autism Res*. Jun 2009;2(3):157–177.
67. 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*. Nov 2009;170(9), 1118–1126.
68. Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, Lee LC, Cunniff CM, Daniels JL, et al. Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol*. 2008 Dec 1;168(11):1268-76.
69. Lai MC, Lombardo MV, Auyeung B, Chakrabarti B, Baron-Cohen S. Sex/gender differences and autism: setting the scene for future research. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jan 2015;54(1):11-24.
70. Lai MC, Lerch JP, Floris DL, Ruigrok AN, Pohl A, Lombardo MV, et al. Imaging sex/gender and autism in the brain: etiological implications. *Neurosci Res*. Jan 2017;95:380–397.
71. Matthew JM, Kelly AS, Jon B, Anita W, Mary P, Monica D, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and

Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. Surveillance Summaries / March 27, 2020 / 69(4);1–12.

72. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua Trimestral: Tabela 6403 – População por cor ou raça – 2020. Rio de Janeiro: IBGE.

73. Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta ObstetGynecolScand*. 2012;91:287-300.

74. Morales DR, Slattery J, Evans S, Kurz X. Uso de antidepressivo durante a gravidez e risco de transtorno do espectro autista e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade: revisão sistemática de estudos observacionais e considerações metodológicas. *BMC Med*. Jan. 2018; 16 (1): 6.

75. Khaiman C, Onnuam K, Photchanakaew S, Chonchaiya W, Suphapeetiporn K. Risk factors for autism spectrum disorder in the Thai population. *European Journal of Pediatrics*. Oct 2015;174(10), 1365–1372.

76. Di Salvo E, Casciaro M, Quartuccio S, Genovese L, Gangemi S. Os Alarmins têm um papel potencial na patogênese e progressão dos distúrbios do espectro do autismo. *Biomoléculas*. Dez 2018; 9 (1): 2.

77. Tran P.L., Lehti V., Lampi K.M., Helenius H., Suominen A., Gissler M., Brown A.S., Sourander A. Smoking during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in a Finnish National Birth Cohort. *Paediatr. Perinat. Epidemiol*. 2013;27:266–274.

78. Tang S, Wang Y, Gong X, Wang G. A meta-analysis of maternal smoking during pregnancy and autism spectrum disorder risk in offspring. *Int J Environ Res Public Health*. 2015: 12:10418–10431.

79. Jung Y, Lee AM, McKee SA, Picciotto MR. Maternal smoking and autism spectrum disorder: meta-analysis with population smoking metrics as moderators. *Sci. Rep*. 2017; 7 : 4315.

80. Zhang X, Lv CC, Tian J, Miao RJ, Xi W, Hertz-Picciotto I, Qi L. Prenatal and perinatal risk factors for autism in China. Published correction appears in *J Autism Dev Disord*. *J Autism Dev Disord*. Nov 2010;40(11):1311–1321.

81. Glasson EJ, Bower C, Petterson B, Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: A population study. *Archives of General Psychiatry*. Jun 2004;61(6):618–627.

82. Hultman CM, Sparen P, Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology*. Jul 2002;13(4):417–423.

83. OMS - WHO (World Health Organization). Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva; 2014. 298 p.

84. Leite ICR, Margoto RM, Borges TC, Xavier EA, Corassa GP, Freitas MA. A Análise da Taxa de Cesáreas no Distrito Federal e em um Hospital Público Regional nos últimos 15 anos. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*. Mai 2018; 7(1):24-37.
85. Di Salvo E, Casciaro M, Quartuccio S, Genovese L, Gangemi S. Os Alarmes têm um papel potencial na patogênese e progressão dos distúrbios do espectro do autismo. *Biomoléculas*. Dez 2018; 9 (1): 2.
86. Trivisano M, Pietrafusa N, Terracciano A, Marini C, Mei D, Darra F, et al. Defining the electroclinical phenotype and outcome of PCDH19-related epilepsy: A multicenter study. *Epilepsia*. Dec 2018; 59(12):2260-2271.
87. Strasser L, Downes M, Kung J, Cross JH, De Haan M. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Jan;60(1):19-29.
88. Brooks-Kayal A. Epilepsy and autism spectrum disorders: are there common developmental mechanisms? *Brain Dev*. Oct 2010;32(9):731-8.
89. Jacob J. Disfunção cortical do interneurônio na epilepsia associada a distúrbios do espectro do autismo. *Epilepsia*. Fev 2016; 57 (2): 182-93.
90. Ardalan M, Chumak T, Vexler Z, Mallard C. Efeitos Dependentes do Sexo da Inflamação Perinatal no Cérebro: Implicações para Distúrbios Neuro-Psiquiátricos. *Int J Mol .Sci*. Mai 2019; 20 (9): 2270.
91. Piven J, Palmer P, Jacobi D, Childress D, Arndt S. Broader autism phenotype: evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry*. 1997;154(2):185-190. doi:10.1176/ajp.154.2.185.
92. Agostinho, Santo. *A Doutrina Cristã*. Traduzido por: Ir. Nair de Assis Oliveira. São Paulo: Paulus, 2002.

## ANEXOS

## ANEXO A - Versão em português da CARS The Childhood Autism Rating Scale

		Sim	Não
<b>I - Relações pessoais</b>			
1	Nenhuma evidência de dificuldade ou anormalidade nas relações pessoais: O comportamento da criança é adequado à sua idade. Alguma timidez, nervosismo ou aborrecimento podem ser observados quando é dito à criança o que fazer, mas não em grau atípico;		
2	Relações levemente anormais: A criança pode evitar olhar o adulto nos olhos, evitar o adulto ou ter uma reação exagerada se a interação é forçada, ser excessivamente tímida, não responder ao adulto como esperado ou agarrar-se ao pai um pouco mais que a maioria das crianças da mesma idade;		
3	Relações moderadamente anormais: Às vezes, a criança demonstra indiferença (parece ignorar o adulto). Outras vezes, tentativas persistentes e vigorosas são necessárias para se conseguir a atenção da criança. O contato iniciado pela criança é mínimo;		
4	Relações gravemente anormais: A criança está constantemente indiferente ou inconsciente ao que o adulto está fazendo. Ela quase nunca responde ou inicia contato com o adulto. Somente a tentativa mais persistente para atrair a atenção tem algum efeito.		
<b>II - Imitação:</b>			
1	1 Imitação adequada: A criança pode imitar sons, palavras e movimentos, os quais são adequados para o seu nível de habilidade;		
2	Imitação levemente anormal: Na maior parte do tempo, a criança imita comportamentos simples como bater palmas ou sons verbais isolados; ocasionalmente imita somente após estimulação ou com atraso;		
3	Imitação moderadamente anormal: A criança imita apenas parte do tempo e requer uma grande dose de persistência ou ajuda do adulto; frequentemente imita apenas após um tempo (com atraso);		
4	Imitação gravemente anormal: A criança raramente ou nunca imita sons, palavras ou movimentos mesmo com estímulo e assistência.		
<b>III - Resposta emocional:</b>			
1	Resposta emocional adequada à situação e à idade: A criança demonstra tipo e grau adequados de resposta emocional, indicada por uma mudança na expressão facial, postura e conduta;		
2	Resposta emocional levemente anormal: A criança ocasionalmente apresenta um tipo ou grau inadequados de resposta emocional. Às vezes, suas reações não estão relacionadas a objetos ou a eventos ao seu redor;		
3	Resposta emocional moderadamente anormal: A criança demonstra sinais claros de resposta emocional inadequada (tipo ou grau). As reações podem ser bastante inibidas ou excessivas e sem relação com a situação; pode fazer caretas, rir ou tornar-se rígida até mesmo quando não estejam presentes objetos ou eventos produtores de emoção;		

4	Resposta emocional gravemente anormal: As respostas são raramente adequadas à situação. Uma vez que a criança atinja um determinado humor, é muito difícil alterá-lo. Por outro lado, a criança pode demonstrar emoções diferentes quando nada mudou.		
<b>IV - Uso corporal:</b>			
1	Uso corporal adequado à idade: A criança move-se com a mesma facilidade, agilidade e coordenação de uma criança normal da mesma idade;		
2	Uso corporal levemente anormal: Algumas peculiaridades podem estar presentes, tais como falta de jeito, movimentos repetitivos, pouca coordenação ou a presença rara de movimentos incomuns;		
3	Uso corporal moderadamente anormal: Comportamentos que são claramente estranhos ou incomuns para uma criança desta idade podem incluir movimentos estranhos com os dedos, postura peculiar dos dedos ou corpo, olhar fixo, beliscar o corpo, auto-agressão, balanceio, girar ou caminhar nas pontas dos pés;		
4	Uso corporal gravemente anormal: Movimentos intensos ou freqüentes do tipo listado acima são sinais de uso corporal gravemente anormal. Estes comportamentos podem persistir apesar das tentativas de desencorajar as crianças a fazê-los ou de envolver a criança em outras atividades.		
<b>V - Uso de objetos:</b>			
1	Uso e interesse adequados por brinquedos e outros objetos: A criança demonstra interesse normal por brinquedos e outros objetos adequados para o seu nível de habilidade e os utiliza de maneira adequada;		
2	Uso e interesse levemente inadequados por brinquedos e outros objetos: A criança pode demonstrar um interesse atípico por um brinquedo ou brincar com ele de forma inadequada, de um modo pueril (exemplo: batendo ou sugando o brinquedo);		
3	Uso e interesse moderadamente inadequados por brinquedos e outros objetos: A criança pode demonstrar pouco interesse por brinquedos ou outros objetos, ou pode estar preocupada em usá-los de maneira estranha. Ela pode concentrar-se em alguma parte insignificante do brinquedo, tornar-se fascinada com a luz que reflete do mesmo, repetitivamente mover alguma parte do objeto ou exclusivamente brincar com ele;		
4	Uso e interesse gravemente inadequados por brinquedos e outros objetos: A criança pode engajar-se nos mesmos comportamentos citados acima, porém com maior freqüência e intensidade. É difícil distrair a criança quando ela está engajada nestas atividades inadequadas.		
<b>VI - Resposta a mudanças:</b>			
1	Respostas à mudança adequadas à idade: Embora a criança possa perceber ou comentar as mudanças na rotina, ela é capaz de aceitar estas mudanças sem angústia excessiva;		
2	Respostas à mudança adequadas à idade levemente anormal: Quando um adulto tenta mudar tarefas, a criança pode continuar na mesma atividade ou usar os mesmos materiais;		
3	Respostas à mudança adequadas à idade moderadamente anormal: A criança resiste ativamente a mudanças na rotina, tenta continuar sua antiga atividade e é difícil de distraí-la. Ela pode tornar-se infeliz e zangada quando uma rotina estabelecida é alterada;		

4	Respostas à mudança adequadas à idade gravemente anormal: A criança demonstra reações graves às mudanças. Se uma mudança é forçada, ela pode tornar-se extremamente zangada ou não disposta a ajudar e responder com acessos de raiva		
<b>VII - Resposta visual:</b>			
1	Resposta visual adequada: O comportamento visual da criança é normal e adequado para sua idade. A visão é utilizada em conjunto com outros sentidos como forma de explorar um objeto novo;		
2	Resposta visual levemente anormal: A criança precisa, ocasionalmente, ser lembrada de olhar para os objetos. A criança pode estar mais interessada em olhar espelhos ou luzes do que o fazem seus pares, pode ocasionalmente olhar fixamente para o espaço, ou pode evitar olhar as pessoas nos olhos;		
3	Resposta visual moderadamente anormal: A criança deve ser lembrada freqüentemente de olhar para o que está fazendo, ela pode olhar fixamente para o espaço, evitar olhar as pessoas nos olhos, olhar objetos de um ângulo incomum ou segurar os objetos muito próximos aos olhos;		
4	Resposta visual gravemente anormal: A criança evita constantemente olhar para as pessoas ou para certos objetos e pode demonstrar formas extremas de outras peculiaridades visuais descritas acima.		
<b>VIII - Resposta auditiva:</b>			
1	Respostas auditivas adequadas para a idade: O comportamento auditivo da criança é normal e adequado para idade. A audição é utilizada junto com outros sentidos;		
2	Respostas auditivas levemente anormais: Pode haver ausência de resposta ou uma resposta levemente exagerada a certos sons. Respostas a sons podem ser atrasadas e os sons podem necessitar de repetição para prender a atenção da criança. A criança pode ser distraída por sons externos;		
3	Respostas auditivas moderadamente anormais: As respostas da criança aos sons variam. Freqüentemente ignora o som nas primeiras vezes em que é feito. Pode assustar-se ou cobrir as orelhas ao ouvir alguns sons do cotidiano;		
4	Respostas auditivas gravemente anormais: A criança reage exageradamente e/ou despreza sons num grau extremamente significativo, independente do tipo de som.		
<b>IX - Resposta e uso do paladar, olfato e tato:</b>			
1	1 Uso e resposta normais do paladar, olfato e tato: A criança explora novos objetos de um modo adequado a sua idade, geralmente sentindo ou olhando. Paladar ou olfato podem ser usados quando adequados. Ao reagir a pequenas dores do dia a dia, a criança expressa desconforto, mas não reage exageradamente;		
2	Uso e resposta levemente anormais do paladar, olfato e tato: A criança pode persistir em colocar objetos na boca; pode cheirar ou provar/experimentar objetos não comestíveis. Pode ignorar ou ter reação levemente exagerada à uma dor mínima, para a qual uma criança normal expressaria somente desconforto;		
3	Uso e resposta moderadamente anormais do paladar, olfato e tato: A criança pode estar moderadamente preocupada em tocar, cheirar ou provar objetos ou pessoas. A criança pode reagir demais ou muito pouco;		
4	Uso e resposta gravemente anormais do paladar, olfato e tato: A criança está preocupada em cheirar, provar e sentir objetos, mais pela sensação do que pela exploração ou uso normal dos objetos. A criança pode ignorar completamente a dor ou reagir muito fortemente a desconfortos leves.		

<b>X - Medo ou nervosismo:</b>			
1	Medo ou nervosismo normais: O comportamento da criança é adequado tanto à situação quanto à idade;		
2	Medo ou nervosismo levemente anormais: A criança ocasionalmente demonstra muito ou pouco medo ou nervosismo quando comparada às reações de uma criança normal da mesma idade e em situação semelhante;		
3	Medo ou nervosismo moderadamente anormais: A criança demonstra bastante mais ou bastante menos medo do que seria típico para uma criança mais nova ou mais velha em uma situação similar;		
4	Medo ou nervosismo gravemente anormais: Medos persistem mesmo após experiências repetidas com eventos ou objetos inofensivos. É extremamente difícil acalmar ou confortar a criança. A criança pode, por outro lado, falhar em demonstrar consideração adequada aos riscos que outras crianças da mesma idade evitam.		
<b>XI - Comunicação verbal:</b>			
1	Comunicação verbal normal, adequada à idade e à situação;		
2	Comunicação verbal levemente anormal: A fala demonstra um atraso global. A maior parte do discurso tem significado; porém, alguma ecolalia ou inversão pronominal podem ocorrer. Algumas palavras peculiares ou jargões podem ser usados ocasionalmente;		
3	Comunicação verbal moderadamente anormal: A fala pode estar ausente. Quando presente, a comunicação verbal pode ser uma mistura de alguma fala significativa e alguma linguagem peculiar, tais como jargão, ecolalia ou inversão pronominal. As peculiaridades na fala significativa podem incluir questionamentos excessivos ou preocupação com algum tópico em particular;		
4	Comunicação verbal gravemente anormal: Fala significativa não é utilizada. A criança pode emitir gritos estridentes e infantis, sons animais ou bizarros, barulhos complexos semelhantes à fala, ou pode apresentar o uso bizarro e persistente de algumas palavras reconhecíveis ou frases.		
<b>XII - Comunicação não-verbal:</b>			
1	Uso normal da comunicação não-verbal adequado à idade e situação;		
2	Uso da comunicação não-verbal levemente anormal: Uso imaturo da comunicação não-verbal; a criança pode somente apontar vagamente ou esticar-se para alcançar o que quer, nas mesmas situações nas quais uma criança da mesma idade pode apontar ou gesticular mais especificamente para indicar o que deseja;		
3	Uso da comunicação não-verbal moderadamente anormal: A criança geralmente é incapaz de expressar suas necessidades ou desejos de forma não verbal, e não consegue compreender a comunicação não-verbal dos outros;		
4	Uso da comunicação não-verbal gravemente anormal: A criança utiliza somente gestos bizarros ou peculiares, sem significado aparente, e não demonstra nenhum conhecimento do significados associados aos gestos ou expressões faciais dos outros.		
<b>XIII - Nível de atividade:</b>			
1	Nível de atividade normal para idade e circunstâncias: A criança não é nem mais nem menos ativa que uma criança normal da mesma idade em uma situação semelhante;		



2	Nível de atividade levemente anormal: A criança pode tanto ser um pouco irrequieta quanto um pouco "preguiçosa", apresentando, algumas vezes, movimentos lentos. O nível de atividade da criança interfere apenas levemente no seu desempenho;		
3	Nível de atividade moderadamente anormal: A criança pode ser bastante ativa e difícil de conter. Ela pode ter uma energia ilimitada ou pode não ir prontamente para a cama à noite. Por outro lado, a criança pode ser bastante letárgica e necessitar de um grande estímulo para mover-se; 4 Nível de atividade gravemente anormal: A criança exibe extremos de atividade ou inatividade e pode até mesmo mudar de um extremo ao outro.		
<b>XIV - Nível e consistência da resposta intelectual:</b>			
1	A inteligência é normal e razoavelmente consistente em várias áreas: A criança é tão inteligente quanto crianças típicas da mesma idade e não tem qualquer habilidade intelectual ou problemas incomuns;		
2	Funcionamento intelectual levemente anormal: A criança não é tão inteligente quanto crianças típicas da mesma idade; as habilidades apresentam-se razoavelmente regulares através de todas as áreas;		
3	Funcionamento intelectual moderadamente anormal: Em geral, a criança não é tão inteligente quanto uma típica criança da mesma idade, porém a criança pode funcionar próximo do normal em uma ou mais áreas intelectuais;		
4	Funcionamento intelectual gravemente anormal: Embora a criança geralmente não seja tão inteligente quanto uma criança típica da mesma idade, ela pode funcionar até mesmo melhor que uma criança normal da mesma idade em uma ou mais áreas.		
<b>XV - Impressões gerais:</b>			
1	Sem autismo: a criança não apresenta nenhum dos sintomas característicos do autismo;		
2	Autismo leve: A criança apresenta somente um pequeno número de sintomas ou somente um grau leve de autismo;		
3	Autismo moderado: A criança apresenta muitos sintomas ou um grau moderado de autismo;		
4	Autismo grave: a criança apresenta inúmeros sintomas ou um grau extremo de autismo.		
<b>CLASSIFICAÇÃO</b>		<b>PONTUAÇÃO</b>	
Sem autismo		<b>15 - 30</b>	
Autismo leve-moderado		<b>30 - 36</b>	
Autismo grave		<b>36 - 60</b>	

**ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

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

**Pesquisador:** Milena Pereira Pondé

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 99334818.7.0000.5544

**Instituição Proponente:** Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.155.172

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SALVADOR, 19 de Fevereiro de 2019

---

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

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3276-8225

**CEP:** 40.290-000

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br

## APÊNDICES

## APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO

FICHA CLÍNICA						
QUESTIONÁRIO						
IDENTIFICAÇÃO						
1. NÚMERO: _____		2. DATA: ____ / ____ / _____				
3. TELEFONE _____			4. INICIAIS: _____			
5. DATA DE NASCIMENTO: _____						
VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS						
1. SEXO: 0. masculino ( ) 1.feminino ( )						
2. IDADE : _____						
3. RAÇA AUTO RELATADA: 0. Branco ( ) 1.Negro ( ) 2.Pardo ( ) 3.Amarela( ) 4.Indígena ( )						
4. CLASSE ECONÔMICA:						
		QUANTIDADE				
VARIÁVEIS		0	1	2	3	4+
Banheiros		0	3	7	10	14
Empregados Domésticos		0	3	7	10	13
Automóveis		0	3	5	8	11
Microcomputador		0	3	6	8	11
Lava louça		0	3	6	6	6
Geladeira		0	2	3	5	5
Freezer		0	2	4	6	6
Lava roupa		0	2	4	6	6
DVD		0	1	3	4	6
Microondas		0	2	4	4	4
Bicicleta		0	1	3	3	3
Secador de roupa		0	2	2	2	2
Escolaridade do Chefe da Família						
Analfabeto / Fundamental I incompleto		0				
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto		1				
Fundamental II completo / Médio incompleto		2				
Médio completo / Superior incompleto		4				
Superior completo		7				
Serviços Públicos						
		Sim	Não			
Água encanada		4	0			
Rua pavimentada		2	0			

**VARIÁVEIS DO PRÉ-NATAL**

1. IDADE MATERNA AO NASCIMENTO DA CRIANÇA: \_\_\_\_\_
2. IDADE PATERNA AO NASCIMENTO DA CRIANÇA: \_\_\_\_\_
3. CONSANGUINIDADE: 1. Sim ( ) 0. Não ( ) Grau de parentesco: \_\_\_\_\_
4. SANGRAMENTO GESTACIONAL: 1.Sim ( ) 0.Não ( ) IG: \_\_\_\_\_
5. DIABETES GESTACIONAL : 1.sim ( ) 0. não ( ) IG do Início: \_\_\_\_\_
6. INFECÇÕES MATERNA: 1.sim ( ) 0. não ( ) IG: \_\_\_\_\_
7. AMEAÇA DE ABORTO: 1.sim ( ) 0. não ( ) IG: \_\_\_\_\_
- 8.ECLAMPSIA OU PRÉ ECLAMPSIA: 1.sim ( ) 0. não ( ) IG do Início: \_\_\_\_\_
- 9.USO DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS: 1.sim ( ) 0. não ( ) Qual: \_\_\_\_\_
10. USO DE ETÍLICOS NA GESTAÇÃO: 1.sim ( ) 0. não ( ) Consumo médio: \_\_\_\_\_
11. USO DE CIGARRO NA GESTAÇÃO: 1.sim ( ) 0. não ( ) Consumo médio: \_\_\_\_\_
12. ANTECEDENTES FAMILIARES: 1.sim ( ) 0. não ( ) Parentesco: \_\_\_\_\_

**VARIÁVEIS DO PARTO**

1. TIPO DE PARTO:
  - 1.( ) Normal
  - 2.( ) Fórceps
  - 3.( ) Cesáreo
2. APRESENTAÇÃO DO NASCIMENTO:
  - 1.( ) Cefálico
  - 2.( ) Pélvico
  - 3.( ) transverso
3. PESO AO NASCER < 2500 g: 1.sim ( ) 0. não ( )
4. PERÍMETRO CEFÁLICO < 32 cm: 1.sim ( ) 0. não ( )
5. APGAR: 5º MIN < 7: 1.sim ( ) 0. não ( )
6. IDADE GESTACIONAL < 37 SEMANAS: 1.sim ( ) 0. não ( )

**VARIÁVEIS NEONATAIS**

1. SANGRAMENTO INTRACRANIANO: 1.sim ( ) 0. não ( )
2. CONVULSÃO: 1.sim ( ) 0. não ( )
3. ICTERÍCIA: 1.sim ( ) 0. não ( )
4. INTERNAÇÃO UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: 1.sim ( ) 0. não ( )  
Duração: \_\_\_\_\_ dias

**APÊNDICE B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****ESCLARECIMENTO AOS RESPONSÁVEIS DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA**

**Nome da pesquisa:** Fatores de Risco Perinatais em Crianças com Transtorno do Espectro Autista

**Pesquisadoras:**

Andréa Tenório Diniz Gonçalves (CRP-BA: 03-1268). Telefone: (71) 99268-010. E-mail: andreadiniz@bahiana.edu.br

Endereço: Rua Theodomiro Batista, 343, Ed. Colinas do Rio Vermelho, apto 301 B, Rio Vermelho, CEP 41940-320.

Evelyn de Andrade Santiago Ferrari (COREN-BA: 139209). Telefone: (71) 981058608. E-mail: evelynsantiagoferrari@hotmail.com

Endereço: Rua Arlete Souza Costa, número 349, Condomínio Residencial Gileade, casa F23, Loteamento Miragem. Lauro de Freitas - Bahia. CEP: 42709904.

Milena Pereira Pondé (CREMEB: 11679 230). Telefone: (71) 2101 1900

Email: milenaponde@bahiana.edu.br

Endereço: Av. Dom João VI, nº 274, Brotas. Salvador - BA. CEP: 40285-001

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública(BAHIANA)

E-mail: cep@bahiana.edu.br

Endereço: Av. Dom João VI, 275 - Brotas, Salvador - BA, 40290-000. Salvador, Bahia. Telefone: (71) 3276-8225.

O senhor (a) e seu filho estão sendo convidados para participar da pesquisa sobre os fatores de risco perinatais em crianças com transtorno do espectro autista, cujo o principal objetivo é avaliar a associação do TEA com os fatores de risco perinatais. Sua participação nesta pesquisa consistirá em autorizar os pesquisadores olharem o prontuário na instituição, responder algumas perguntas sobre a condição de vida e moradia, sua gravidez, parto e período após o nascimento, e liberação de filmes familiares da criança nos seus primeiros dois anos de vida. A sua participação é voluntária, estaremos disponíveis para esclarecer dúvidas de qualquer pergunta ou esclarecimentos acerca dos procedimentos, riscos e benefícios e outros assuntos relacionados com o estudo, lembrando que o senhor (a) tem o direito de desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem nenhuma penalidade. Caso a nossa consulta ao prontuário e a sua resposta ao questionário gerar algum tipo de incômodo ou constrangimento a você, devido má interpretação do conteúdo das questões , ao risco à segurança dos prontuários, e a exposição do conteúdo coletado durante a pesquisa, adotaremos algumas medidas para não gerar ou diminuir seu mal-estar:

serão garantidos o respeito às suas respostas e a integridade dos documentos (danos físicos, cópias, rasuras), além disso, nos comprometemos a confidencialidade e na privacidade do conteúdo coletado, a proteção da imagem e a não divulgação do seu nome. Garantimos que se o senhor (a) vier a ter algum gasto financeiro por causa da pesquisa, como gasto com transporte ou alimentação, iremos devolver o seu dinheiro. Se durante a pesquisa senhor (a) sentir-se desconfortável emocionalmente e ou psicologicamente, nos comprometemos em fazer atendimento psicológico.

Cabe ressaltar que esta pesquisa trará conhecimento sobre o transtorno e possíveis causas, servindo de fonte de estudo para pesquisadores da área e elaboração de futuros estudos. Será garantido também aos entrevistados que o instrumento de coleta de dados, bem como o termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE que será utilizado na pesquisa, com as condições já expostas anteriormente, e que serão arquivados por um período de 05 (cinco) anos e após esse tempo, serão destruídos.

Por fim, garantimos que as informações fornecidas pelo prontuário, pela entrevista e pelas filmagens, serão confidenciais e de conhecimento apenas do pesquisador responsável. Criaremos um código de identificação na ficha de coleta de dados a fim de preservar o sigilo. Os participantes da pesquisa não serão identificados em nenhum momento, mesmo quando os resultados desta pesquisa forem divulgados.

Serão confeccionadas duas vias de igual teor, assinadas e rubricadas, onde uma será entregue ao participante da pesquisa e a outra será arquivada pela pesquisadora.

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

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

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.



---

Assinatura do Responsável

---

Assinatura do(a) Pesquisador(a)

## **APÊNDICE C: TERMO DE ASSENTIMENTO PARA CRIANÇA E ADOLESCENTE (MAIORES DE 7 ANOS E MENORES DE 18 ANOS)**

**Nome da pesquisa:** Fatores de Risco Perinatais em Crianças com Transtorno do Espectro Autista

### **Pesquisadoras:**

Andréa Tenório Diniz Gonçalves (CRP-BA: 03-1268). Telefone: (71) 99268-010. E-mail: andreadiniz@bahiana.edu.br  
Endereço: Rua Theodomiro Batista, 343, Ed. Colinas do Rio Vermelho, apto 301 B, Rio Vermelho, CEP 41940-320.

Evelyn de Andrade Santiago Ferrari (COREN-BA: 139209). Telefone: (71) 981058608. E-mail: evelynsantiagoferrari@hotmail.com  
Endereço: Rua Arlete Souza Costa, número 349, Condomínio Residencial Gileade, casa F23, Loteamento Miragem. Lauro de Freitas - Bahia. CEP: 42709904.

Milena Pereira Pondé (CREMEB: 11679 230). Telefone: (71) 2101 1900  
Email: milenaponde@bahiana.edu.br  
Endereço: Av. Dom João VI, nº 274, Brotas. Salvador - BA. CEP: 40285-001

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (BAHIANA)  
E-mail: cep@bahiana.edu.br  
Endereço: Av. Dom João VI, 275 - Brotas, Salvador - BA, 40290-000. Salvador, Bahia. Telefone: (71) 3276-8225.

Você está sendo convidado para participar da pesquisa fatores de risco na gravidez, nascimento e fase de bebê em crianças com transtorno do espectro autista. Seus pais permitiram que você participe.

Queremos saber algumas coisas sobre o local onde você mora, sobre como foi a gravidez da sua mãe, o seu nascimento os dois primeiros anos da sua vida, e, caso tenha algum vídeo da sua infância, vamos querer assistir também.

As crianças que irão participar desta pesquisa têm a partir de 3 anos de idade.

Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir.

A pesquisa será feita numa clínica que cuida de crianças com autismo, a Associação de Amigos do Autista da Bahia-AMA/BA, e em dois locais que crianças nascem, que são a Maternidade de Referência Professor José Maria de Magalhães Neto/BA - MJMMN, e o Instituto de Perinatologia da Bahia - IPERBA. Durante a pesquisa faremos algumas perguntas e pediremos vídeos para seus pais ou



responsáveis e olharemos algumas informações na sua ficha médica. Para isso, será usado um questionário numa folha de papel e um computador. O uso da sua ficha médica e da nossa conversa são considerados seguros tanto para você quanto para seus responsáveis, mas é possível que venhamos a rasgar ou machucar sua ficha médica e também seus responsáveis podem ficar tristes durante a conversa. Iremos ter cuidado com sua ficha médica e se seus responsáveis se sentirem tristes, iremos cuidar deles. Caso aconteça algo errado, você pode nos procurar pelos telefones 71 981058608 (Evelyn) / 71 92680101( Andréa) / 71 88822505 (Milena).

Há coisas boas que podem acontecer, podemos entender melhor sobre o autismo, servindo de informações para outros pesquisadores continuarem pesquisando e estudando sobre o autismo.

Se você morar longe da AMA ou da MJMMN ou do IPERBA, nós daremos a seus pais dinheiro suficiente para transporte, eles não terão que gastar o dinheiro deles.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Quando terminarmos a pesquisa iremos compartilhar os resultados sem a sua identificação, ninguém ficará sabendo que você participou da pesquisa.

Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar. Eu escrevi os telefones na parte de cima deste texto.

Eu \_\_\_\_\_ aceito participar da pesquisa fatores de risco perinatais em crianças com transtorno do espectro autista.

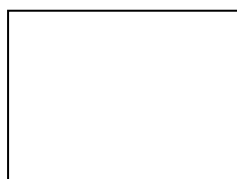
Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.

Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar chateado.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi um papel igual a este que é o termo de assentimento e li e aceito em participar da pesquisa.

Salvador/BA, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.



---

---

Assinatura do menor

Assinatura do (a) pesquisador(a)