

**UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**

**MESTRADO EM DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO**

**INTERCORRÊNCIAS E ESTRESSORES PSICOLÓGICOS NA GESTAÇÃO  
DE MÃES DE INDIVÍDUOS COM TRANSTORNOS DO ESPECTRO DO  
AUTISMO**

**São Paulo – 2011**

**UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**

**MESTRADO EM DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO**

**INTERCORRÊNCIAS E ESTRESSORES PSICOLÓGICOS NA GESTAÇÃO  
DE MÃES DE INDIVÍDUOS COM TRANSTORNOS DO ESPECTRO DO  
AUTISMO**

**REBECA FOGAÇA PORTO**

Dissertação apresentada como exigência parcial para obtenção do título de Mestre do Curso de Mestrado em Distúrbios do Desenvolvimento da Universidade Presbiteriana Mackenzie de São Paulo.

Orientador: Prof.Dr. Décio Brunoni

São Paulo

P853i Porto, Rebeca Fogaça.

Intercorrências e estressores psicológicos em mães de indivíduos com transtornos do espectro do autismo/ Rebeca Fogaça Porto. -

82 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado em Distúrbios do Desenvolvimento) - Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, 2011.

## **BANCA EXAMINADORA**

Examinador – Orientador Prof.Dr.Décio Brunoni

Examinadora Interna: Profa. Dra. Roberta Monterazzo Cysneiros

Examinadora Externa: Profa. Dra. Ivette Catarina Jabour Kairalla

**São Paulo, 25 de Agosto de 2011.**

Para minha mãe.

A todas as mães de crianças com Transtorno do Espectro  
Autista.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, que guia meus passos.

A meus pais, Maria José Fogaça e Renato Carlos Porto, por todo amor que nos envolve.

Aos meus padrinhos, Carin Zwilling e Mário Xavier Rabello Jr., pelo apoio com observações, formatação e correção do texto desta dissertação.

À minha tia Marisa Macieri, pela tradução para o inglês do resumo da presente dissertação.

À Sônia de Souza Dias pelo eterno auxílio espiritual e amizade.

À Sabrina Sanches Martins Sontag, por seu apoio como amiga, irmã e colega de jornada no que se refere à Musicoterapia e aos estudos relacionados aos Transtornos Globais do Desenvolvimento.

Ao Prof.Dr. Décio Brunoni, pelo constante apoio e paciência com a elaboração desta dissertação.

À Profa. Dra. Heloísa Famá D'Antino, pelo apoio e incentivo desde o princípio.

Às professoras Dra. Roberta Monterazzo Cysneiros e Dra. Ivette Catarina Jabour Kairalla pelas valiosas contribuições para a realização da pesquisa e pela participação na banca examinadora.

Aos amigos que me acompanharam nesta jornada por dois anos, em especial à Aline Bernardes de Souza, pela amizade e companheirismo que nos envolve.

Aos funcionários da AVAPE-SP e da APAE de Barueri, pela colaboração e apoio com a pesquisa.

À CAPES-PROESP e ao Instituto Presbiteriano Mackenzie MACKPESQUISA, pelo subsídio financeiro pela concessão da bolsa e apoio financeiro, que foram de grande importância para a realização deste trabalho.

“Mãe,  
São três letras apenas  
A desse nome bendito  
Também o céu tem três letras  
E nelas cabe o infinito  
Para louvar nossa mãe  
Todo bem que se disser  
Nunca há de ser tão grande  
Como o bem que ela nos quer  
Palavra tão pequenina  
Bem sabem os lábios meus  
Que és do tamanho do céu  
E apenas menor que Deus”

(Mário Quintana).

## RESUMO

As intercorrências gestacionais adversas incluindo estressores psicológicos são fatores de risco para o desenvolvimento futuro dos filhos com manifestações variadas de distúrbios, entre as quais Transtornos do Espectro do Autismo (TEA). Para avaliar esta situação estudamos uma amostra de 60 mães de indivíduos com diagnóstico de TEA, recrutados em 2 Instituições especializadas no atendimento de pessoas deficientes: a AVAPE da cidade de São Paulo e a APAE da cidade de Barueri. Todos os indivíduos foram submetidos à rotina de investigação clínica com a utilização de critérios de inclusão do CID10 e aplicação de 2 escalas de triagem, validades no Brasil: o ABC e o ASQ. Os casos que representavam comorbidades com síndrome genéticas foram excluídos. O questionário sobre eventos estressores psicológicos foi adaptado da tradução de LIPP (1990) do estudo original realizado por HOLMES & RAHE (1967). Os eventos estressores são categorizados na sua intensidade utilizando pontuação que varia de 12 a 100 pontos. O questionário obstétrico foi desenvolvido de acordo com as clássicas escalas para avaliar o ótímo-gestacional, utilizando como base a publicação de Bryson, Smith e Eastwood, 1988. O histórico reprodutivo das mães foi levantado. Aplicou-se os 2 questionários e após isso foi caracterizado se o evento ocorreu em alguma gestação, na gestação do filho com TEA ou fora da gestação. Os controles foram sorteados entre as gestações não TEA das 60 mães num total de 80 gestações. As principais conclusões foram: (70%) dos indivíduos TEA são do sexo masculino; a idade paterna entre os casos foi de 30,4 anos em média e dos controles foi de 29 anos. Esta diferença não é estatisticamente significativa; a média da idade materna foi de 26,3 anos entre os casos 25,5 anos entre controles. Esta diferença não é estatisticamente significativa; 18% dos indivíduos com TEA foram produto de gestações únicas. Entre os demais 16/49 (33%) dos indivíduos TEA foram produto de primeira gestação e, portanto, 67% foram produto da segunda ou mais gestações. Entre os controles, 28/59 (47%) foram produto da primeira gestação e 53% da segunda ou mais gestações. Esta diferença não é estatisticamente significativa; a investigação de 38 estressores psicológicos mostrou que a quantidade de estressores na vida das 60 mães foi expressivo, com valor mínimo de 3 e máximo de 43, média de 22. Nas gestações que resultaram em indivíduos com TID a média da ocorrência de estressores foi de 6,3 e entre os controles tivemos média de estressores de 4,3. Esta diferença é significativa com  $p= 0,0035$ ; considerando os escores relativos para cada um dos 38 estressores



detectamos que a média no total de vida das mães foi de 496 considerada faixa intensa para probabilidade de desenvolver doença. Entre as gestações dos casos TID a média foi de 89,4 e entre os controles foi de 47,8; a pesquisa de 47 intercorrências obstétricas revelou: entre as gestações TID a variação foi de 0 a 23, média de 4,81. Entre os controles a variação foi de 0 a 17; média de 2,25. Esta diferença é significativa com  $p=0,0007$ ; não parece haver diferença na frequência de intercorrências que levam mais provavelmente a risco de dano cerebral: baixo peso ao nascimento, prematuridade, sofrimento fetal, parto cesáreo; ameaça de aborto; sangramento na gestação; reanimação, nasceu roxinho, foi entubado em relação às demais intercorrências. Assim, entre os casos tivemos um total de 62 e entre os controles 28 (relação 2,2) destes fatores enquanto que para o total a média para os casos foi 4,81 e para os controles 2,25 (relação 2,1).

Palavras-chave: intercorrências gestacionais, estressores psicológicos, Transtorno do Espectro do Autismo.

## **ABSTRACT**

Pregnancy complications and psychological stress during gestational period are risk factors to the development of children with a variety of disorders, such as Autism Related Disorders (TEA). To evaluate this situation, we studied a sample of 60 mothers, among 60 individuals with TEA. The patients are from two specialized institutions in attending people with disorders: AVAPE, in the city of SP, and APAE, in the city of Barueri. All these individuals were submitted to a clinical investigation routine, using inclusion criteria of CID 10, and 2 screening scales, valid in Brazil (ABC and ASQ). Comorbidity with genetic syndromes were excluded. The questionnaire about stressful psychological events was adapted from LIPP 's translation (1990) and the original study from HOLMES & RAHE (1967). The stressful events are categorized according to its intensity, varying from 12 to 100 points. The obstetric questionnaire was developed according to classic scales to evaluate an optimum- gestational, based on a publication of Bryson, Smith and Eastwood (1988). The mothers' reproductive history was also taken into consideration. Two questionnaires were applied, and after that, checked if the event happened during any pregnancy, during the pregnancy of children with TEA, or out of pregnancy period. The control groups were picked among non-TEA pregnancies of 60 mothers in a total of 80 pregnancies. The main conclusions were: 70% of the TEA individuals were male, the fathers' age was 30.4 years in average, and the control group was 29 years old. This difference is not statistically significant. The mothers' average age was 26.3 among the cases, and 25.5 in the control group. This difference is not statistically significant.; 18% of the individuals with TEA were the only mother's gestation. Among the other 16/49 (33%) of the TEA individuals were products of only one pregnancy, and 67% were products of the second or more pregnancies. Among the control group, 28/59 (47%) were product from the 1<sup>st</sup> pregnancy, and 53% of the second or more pregnancies. This difference is not statistically significant. The investigation of 38 psychologically stressful factors showed that the stressful factors in the entire lives of 60 mothers were very significant, with a minimum value of 3, and a maximum of 43, with a 22 average. In the pregnancies that resulted in TID individuals, the stressful average was 6.3, and between the control

group was 4.3. This difference is significant with  $p=0.0035$ . Considering the scores related to each one of the 38 stressful events, we detected that an average of 496 points for the entire life of the mothers. This punctuation is considered an intense probability of developing disease. Among the TID pregnancies, the average was 89.4, and among the control group was 47.8. Research of 47 obstetrical events showed that between the TID pregnancies, the variation was from 0 to 23, average of 4.81. Among the control group, the variation was from 0 to 17, with an average of 2.25. This difference is significant with  $p= 0.0007$ . It does not seem to have difference in the frequency of the events that might probably cause brain damage, such as: low weight at birth, prematurity, fetal distress, cesarean section, miscarriage, bleeding during gestation, resuscitation or breath deficit at birth. Therefore, among the cases, there was a total of 62, and among the control group 28 (relation 2.2) of these factors while related to the totals, the average for the events was 4.81, and for the control group was 2.25 (relation 2.1).

Key-words: gestational complications, psychological stress, pervasive developmental disorders.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	15
2. OBJETIVO.....	18
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	19
3.1. Transtorno do Espectro Autista: Características Clínicas .....	19
3.2 Transtornos do Espectro do Autismo e Comorbidades .....	22
3.3 Transtornos do Espectro do Autismo: fatores ambientais e intercorrências pré-natais e perinatais .....	24
4. MÉTODO.....	35
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	41
6. CONCLUSÕES.....	62
7. REFERÊNCIAS .....	64
8. ANEXOS.....	72

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

TID: Transtornos Invasivos do Desenvolvimento

ADI-R: Entrevista do Diagnóstico do Autismo

ADOS: Sistema Diagnóstico de Observação do Autismo

APA: Associação Psiquiátrica Americana

APAE: Associação de Pais e Amigos do Excepcional

FAS: Fetal Alcohol Syndrome

TGD: Transtornos Globais do Desenvolvimento

TEA: Transtorno do Espectro Autista ou do Autismo

CID-10: 10ª Edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

DSM-IV: 4ª Edição do Manual de Diagnóstico e Estatística de Doenças Mentais

AI: Autismo Infantil

SAF: Síndrome Fetal Alcoólica

SNC: Sistema Nervoso Central

Eixo HPA: eixo hipotálamo-pituitária-adrenal

Clínica TID-MACK: Clínica de Transtornos Invasivos do Desenvolvimento da Universidade Presbiteriana Mackenzie

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Distribuição da Idade Paterna entre Casos (p.33)

Figura 2. Distribuição da Idade Materna entre Casos (p.34)

# 1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento infantil sempre foi grande preocupação de pais, professores e profissionais da saúde, no que se refere ao seu bem-estar físico, psíquico e social, como também aspectos relacionados aos vínculos estabelecidos desde a primeira infância até a idade adulta.

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do desenvolvimento caracterizado pelo prejuízo nas áreas de comportamento, comunicação e interação social, podendo ou não ser acompanhado de outras condições clínicas. Os TEA são classificados como Transtornos Invasivos do Desenvolvimento ou Transtornos Globais do Desenvolvimento – traduções brasileiras da 10ª edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), e do Manual de Diagnóstico e Estatística de Doenças Mentais em sua 4ª edição (DSM-IV), e da Associação Psiquiátrica Americana, (APA), para *Pervasive Developmental Disorders* (APA, 1995). Os indivíduos comprometidos costumam ter também interesses restritos e estereotipados. Os quadros de Autismo Infantil e da síndrome de Asperger são os mais conhecidos. Também estão inclusos nesta categoria diagnóstica a síndrome de Rett, o Transtorno Invasivo do Desenvolvimento sem outra especificação e o Transtorno Desintegrativo da Infância (KLIN, 2006).

Os Transtornos Globais ou Transtornos Invasivos do Desenvolvimento apresentam grande variabilidade em relação à sintomatologia e ao grau de severidade, porém todos apresentam, em comum, o comprometimento da interação social precoce na infância (KLIN, 2006).

Indivíduos com TEA apresentam sintomas similares a indivíduos com outros tipos de transtornos do desenvolvimento, o que pode tornar o diagnóstico mais difícil. Entretanto, estudos mostraram que crianças com TEA apresentavam maior comprometimento nas habilidades de imitar, de empatia e de atenção compartilhada, de interesse por outras crianças e repertório de expressões faciais (VENTOLA et.al., apud. CHARMAN et. al, 1998; LANDRY & LOVELAND, 1988; LORD, 1995; ROGERS, HEPBURN, STACKHOUSE & WEHNER, 2003; TRILLINGSGAARD et. al., 2005). O DSM-IV pontua como déficits na interação social, a dificuldade para o uso da

comunicação verbal e não-verbal, ausência ou grande prejuízo na capacidade de empatia, falhas em compartilhar e mostrar interesses, falta de reciprocidade social e emocional, ausência ou dificuldade no contato visual direto, preferindo olhar para objetos e partes do corpo das pessoas, dificultando a compreensão do que ocorre à sua volta.

O termo “autismo” foi empregado pela primeira vez por Bleuler, em 1911, para designar a perda do contato com a realidade, acarretando desta forma uma grande dificuldade ou impossibilidade de comunicação. O conceito de Autismo Infantil passou por várias descrições até o surgimento de critérios diagnósticos descritivos, introduzidos pelo Manual de Diagnóstico e Estatística da Associação Americana de Psiquiatria (DSM), em 1989 (APA, 1995), passando por revisões e atualizações (DSM-IV). Critérios similares foram adotados pela Classificação Internacional das Doenças em sua 10ª revisão de 1993 (Organização Mundial da Saúde, CID-10).

Em 1943 o psiquiatra infantil Leo Kanner descreveu, pela primeira vez, uma série de sintomas que se caracterizavam por problemas de contato afetivo, isolamento extremo e obsessão pela preservação da mesmice, observados em 11 casos clínicos, sendo publicado, no ano seguinte, um artigo a respeito: *Autistic Disturbances of Affective Contact* (“Distúrbios Autísticos do Contato Afetivo”). Desde a sua determinação e em outra publicação de 1956, Kanner descrevia o autismo como uma psicose, portanto como uma doença específica relacionada a fenômenos da linha esquizofrênica. Esta classificação deu-se em razão de poucas evidências encontradas, na época, de exames clínicos que contivessem dados consistentes no que se relacionava à sua etiologia, diferenciando-o dos quadros deficitários sensoriais (ASSUMPÇÃO & PIMENTEL, 2000).

Em 1944, Hans Asperger<sup>1</sup> publicou em sua tese de doutorado intitulada *Psicopatia Autística*, na qual descreveu crianças que apresentavam características clínicas muito similares às descritas por Kanner.

---

<sup>1</sup> KANNER, Leo. Autistic disturbances of affective contact. *Acta Paedopsychiatr.* 1968; 35(4):100-36

<sup>2</sup> ASPERGER, Hans. Die 'Autistischen Psychopathen' im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* n.117, p. 76-136



A Síndrome ou Transtorno de Asperger é classificado como um Transtorno Global do Desenvolvimento (TGD), porém ainda existem controvérsias quanto ao fato desta síndrome ser confundida ou associada ao autismo não acompanhado de retardo mental ou autismo de alto rendimento (KLIN, 2006).

Do ponto de vista causal sabe-se que os TID apresentam alta herdabilidade, da ordem de 90%, e são devidos a um modelo etiológico multifatorial com interação epistática (CARVALHEIRA, VERGANI & BRUNONI, 2004).

No modelo multifatorial deve-se considerar a possibilidade de que fatores ambientais também contribuem para explicar o fenótipo. De fato, o amplo estudo de revisão de Talge; Neal; Glover (2007) mostrou um consistente corpo de evidências segundo os quais se a mãe é exposta a fatores estressores durante a gravidez, o filho produto desta gestação, tem risco maior de desenvolver problemas no desenvolvimento físico, psicológico, comportamental e do desenvolvimento. Entre eles são citados: o transtorno do déficit de atenção hiperatividade, ansiedade; retardo na aquisição da linguagem, problemas emocionais e esquizofrenia. Beversdorf, et al. (2005), promoveram um estudo para a investigação da relação entre fatores estressantes ocorridos na gravidez e o desenvolvimento de autismo nos filhos.

As taxas de prevalência dos TEA, recentemente apontadas, indica números impressionantes: em 2009 dois estudos nos Estados Unidos mostraram prevalência em torno de 1 em 110 crianças. Quando considerados apenas os meninos a prevalência é de 1 em 70. É claro que tal situação amplia o potencial papel dos fatores ambientais na etiologia deste distúrbio do desenvolvimento (KOGAN et.al., 2009; CDC, 2009; DAWSON, 2010).

A linha de investigação na procura de intercorrências gestacionais associadas a quadros de TEA tem sido objeto de recente pesquisa no Brasil (Sanches, 2010). Este trabalho representa uma continuidade desta linha de investigação.

---

## **2. OBJETIVO**

Pesquisar fatores de risco da gestação e parto, incluindo estressores psicológicos em mães de indivíduos com Transtornos do Espectro do Autismo.

### **3. REVISÃO DE LITERATURA**

#### **3.1. Transtorno do Espectro Autista: Características Clínicas**

O isolamento e os problemas de comunicação observados nos pacientes estudados por Kanner e Asperger foram atribuídos à maternagem inadequada, sugerindo, desta forma, a etiologia relacional do Autismo Infantil (AI). Porém, o autor descreve distúrbios comportamentais tão graves e precoces que seria pouco provável uma causa externa à criança, dando origem a hipótese de uma etiologia biológica para o autismo (SCHWARTZMAN, 2003).

Crianças autistas também mostram dificuldades em brincadeiras de faz-de-conta e exploram objetos de maneira não-funcional, para auto-estimulação ou para análise minuciosa em apenas uma parte do brinquedo ou objeto. A baixa frequência de envolvimento nas atividades lúdicas pode predizer as conseqüências negativas para o desenvolvimento na vida adulta, e os déficits característicos do transtorno prejudicam a aparição do fenômeno (a brincadeira). A ausência deste, possivelmente conduz a atrasos no desenvolvimento de habilidades importantes para a adaptação do indivíduo à sociedade (FIAES & BICHARA, 2009). A isso se adiciona o fato de não compreenderem metáforas ou piadas, pois tendem a interpretar literalmente o que lhes é dito (KLIN, 2006).

A fala é ausente ou possui alterações na prosódia e na entonação, dando a impressão de que o indivíduo tem sotaque. Apresentam atrasos de linguagem e uso de palavras sem intenção comunicacional (ecolalia), tornando a fala repetitiva e estereotipada. Nos autistas de alto rendimento, a fala se mostra pedante pelo uso de termos e construções que não são esperadas para uma criança naquela idade (SCHWARTZMAN, 2003).

Em relação ao padrão comportamental, indivíduos autistas têm forte apego à rotina, tendendo a se opor à variação a qualquer mudança e demonstrando grande contrariedade se isso ocorre, principalmente se não foi previamente preparado para tal alteração. Possuem interesses restritos a uma determinada área, dedicando

exclusivamente a ela e tornando-se, muitas vezes, verdadeiro especialista no assunto (SCHWARTZMAN, 2003). As ilhas de habilidades especiais são habilidades preservadas ou altamente desenvolvidas em certas áreas que contrastam com os déficits gerais de funcionamento da criança. Habilidades para decifrar letras e números, até mesmo precocemente (hiperlexia), memorização de listas telefônicas, cálculos de calendários, habilidades visuoespaciais (desenho) ou musicais, sendo capaz de tocar uma música após ouvi-la apenas uma vez ou reproduzir a tonalidade de uma peça musical (ouvido absoluto). O mais interessante se dá pelo fato de indivíduos autistas representarem uma maioria desproporcional entre todas as pessoas “savant” (KLIN, 2006).

Com o intuito de auxiliar pais, educadores e outros cuidadores de crianças pequenas, algumas instituições orientam a observação de comportamentos desde o nascimento. Assim, recém-nascidos com risco de apresentar diagnóstico de TGD futuramente pode mostrar rigidez ao ser pego no colo, reativo a elementos externos, parecer não precisar da mãe, chora pouco (“um bebê muito comportado”). Já no primeiro ano de vida, o comportamento de “não precisar da mãe” persiste; sorrisos, resmungos, respostas antecipadas são ausentes ou retardados; é indiferente ou rígido quando pego no colo; mostrar aversão pela alimentação sólida; etapas do desenvolvimento motor são irregulares retardadas; é hipo ou hiper-reativo aos estímulos. Os bebês com risco de TGD também não imitam os pais (acenar para se despedir) e não apresentam movimentos antecipatórios (levantar os braços visando ir a um dos pais); não compartilham um foco de atenção (AMA, 2005).

Entre os indivíduos com TGD, os mais comprometidos intelectualmente são os autistas – 60% apresentam deficiência intelectual. Muitos também apresentam hipo ou hipersensibilidade a estímulos sensoriais. Distúrbios alimentares e do sono também são frequentes (GADIA, 2004; KLIN, 2006).

Outros diagnósticos fora do conjunto dos TGD e pertencentes ao domínio do campo psiquiátrico, como ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, hiperatividade, comportamentos agressivos e de auto-flagelação, são também comuns em indivíduos com TEA (FISCHER-TERWOTRH & PROBST, 2009; WEGIEL et.al. 2010; ROMMELSE et.al., 2010). LEYFER et.al. (2006) utilizaram diversos instrumentos de avaliação para investigar a associação entre autismo e distúrbios psiquiátricos em 109

crianças e adolescentes com idades entre 5 e 17 anos, que se enquadravam nos critérios do ADI-R, ADOS e DSM-IV para autismo. Os resultados deste estudo mostraram que 44% das crianças com autismo apresentavam fobia, seguido pelo transtorno obsessivo-compulsivo (37%) e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (31%); 10% das crianças tiveram pelo menos um episódio de depressão, de acordo com os critérios do DSM-IV. Os autores apontam as dificuldades para o diagnóstico diferencial de distúrbios psiquiátricos em crianças e adolescentes com autismo devido ao uso excessivo de medicação utilizada em indivíduos com autismo, causando, além do distúrbio comportamental, um “distúrbio medicamentoso” (LEYFER et.al., 2006).

Estudos de neuroimagem e neuropatológicos têm sido desenvolvidos na tentativa de estabelecer um padrão de alterações cerebrais nos TEA (LOTSPEICH et.al. 2004; ZILBOVICIUS et.al., 2006; WEGIEL et.al., 2010; ABRAHAMS & GESCHWIND (2010). Tal padrão não emergiu destes estudos, mas diversas alterações foram detectadas.

Do ponto de vista teórico e considerando os sintomas centrais nos TEA pode-se encontrar lesões nas seguintes áreas: comprometimento na interação social (córtex orbito-frontal, cíngulo anterior, giro fusiforme, sulco temporal superior, regiões de neurônios em espelho da amígdala, giro frontal inferior; córtex parietal posterior); deficiência na comunicação (área de Broca; sulco temporal superior, área motora suplementar, gânglios basais, substância negra, tálamo, núcleo pontino cerebelar); comportamento repetitivo (córtex orbitofrontal, córtex cingulado anterior; gânglios basais, tálamo). Resumindo as alterações encontradas, podemos enumerar: 1) volume cerebral global: os estudos mostram volume cerebral acima da média, porém faltam estudos longitudinais para demonstrar se há crescimento acelerado. Não há também evidências conclusivas se o volume global maior se dá preferencialmente por envolvimento da substância branca ou cinzenta; 2) aumento na substância branca e cinzenta foram relatados nas áreas frontal, temporal e parietal, porém o maior e mais consistente aumento relatado é nos lobos frontais; 3) estudos neuropatológicos postmortem evidenciaram heterogêneas alterações principalmente no córtex, cerebelo e amígdala; 4) não há, portanto, exames de neuroimagem ou neuropatológicos que possam auxiliar no diagnóstico clínico dos TEA (AMARAL, SCHUMANN e NORDHAL, 2008).

Com as alterações do SNC no indivíduo com autismo, podem surgir quadros de epilepsia que são detectados através do EEG, caracterizando, desta forma, o fenótipo autismo-epilepsia (TUCHMAN, MOSHÉ & RAPIN, 2009). Gabis, Pomeroy e Andriola (2005), buscaram examinar as diferenças na prevalência de epilepsia nos subgrupos de TGD em 56 crianças – 35 com autismo, três com síndrome de Asperger e 18 com TID-SOE as quais foram avaliadas através do exame de EEG. Delas, 28,6% apresentaram epilepsia sendo que 58% mostraram epilepsia de origem focal. As anormalidades encontradas no EEG e epilepsia valores significantes mais elevadas nas crianças com maiores características relativas ao TEA.

### **3.2 Transtornos do Espectro do Autismo e Comorbidades**

Indivíduos que apresentem sinais e sintomas compatíveis ao diagnóstico de TEA podem ser reconhecidos como portadores de quadros clínicos com etiologia definida. Estas situações são definidas como comorbidades. No quadro 1 estão listadas algumas comorbidades.

Quadro 1. Condições potencialmente associadas ao autismo.

Fonte (modificado) : Gadia, C. A.; Tuchman, R.;Rotta, N. T., 2004.

<b>Congênitas e adquiridas</b>	<b>Genéticas e Metabólicas</b>
Rubéola	Cromossomopatias (X-Frágil, Síndrome de Down, etc.)
Toxoplasmose	Esclerose Tuberculosa
Citomegalovirus	Neurofibromatose
Síndrome de Moebius	Amaurose congênita de Leber
Hipomelanose de Ito	Fenilcetonúria
Síndrome de Dandy-Walker	Histidinemia
Síndrome de Goldenhar	Lupofuccinose ceróide
Microcefalia	Doença celíaca
Hidrocefalia	Distúrbios do metabolismo das purinas
Encefalite/ Meningite	Adrenoleucodistrofia
Síndrome de West	Distrofia Muscular de Duchenne
Intoxicação por chumbo	Síndrome de Angelman
Cirurgia de meduloblastoma de cerebello	Síndrome de Cornélia de Lange
	Síndrome de Sotos
	Síndrome de Williams
	Síndrome de Joubert

Estudos de revisão mais recentes (SCHAFER e MENDELSON , 2008; LINTAS e PERSICO, 2009) consideram que em amostras de pacientes com TEA não selecionados a investigação clínica rigorosa com exames de neuroimagem e genético consegue apurar em torno de 15% de causas, na maioria das vezes síndromes genéticas ou devidas a fatores ambientais. É recomendável que todos os pacientes sejam investigados com estudo cromossômico e teste molecular para X Frágil. Exames genéticos mais detalhados como estudos moleculares de genes específicos; *aCGH array* ou testes metabólicos devem ser indicados em situações muito especiais.

### **3.3 Transtornos do Espectro do Autismo: fatores ambientais e intercorrências pré-natais e perinatais**

Nas últimas décadas, estudos epidemiológicos vêm apontando a crescente prevalência de TEA, o que leva a um debate sobre o aumento da incidência de casos por consequência de maior clareza em relação aos critérios diagnósticos. Em 1988 Bryson, no Canadá, estimou 10 em cada 10.000 a ocorrência de autismo na população, enquanto nos EUA, utilizando-se os mesmos critérios, encontrou-se a ocorrência de quatro em cada 10.000. Em 2000 estes números chegaram a prevalências em torno de 60-70 por 10.000 (CHAKRABARTI & FONBONNE, 2005). WILLIAMS, HIGGINS & BRAYNE (2006), estudando todo o grupo de TEA, chegaram à prevalência de 7,1 em cada 10.000 para autismo típico, e 20 para 10.000 para outros tipos de TEA. Os autores comentam que idade da criança, os critérios diagnósticos e o país onde a estimativa foi realizada são fatores que influenciam a variação na estimativa da prevalência.

O aumento da incidência de TEA e a pesquisa com os fatores genéticos e ambientais desembocaram, nas últimas décadas, em grandes polêmicas na área da saúde pública, relacionando a vacina antirubéolica (vacina tríplice MMR – sarampo, caxumba e rubéola) à etiologia do autismo. Nos anos 1970 houve um aumento na incidência de TEA, nos Estados Unidos, após a introdução da vacina, porém os estudos epidemiológicos na Europa não indicaram qualquer associação entre a vacina tríplice e TEA (HALSEY & HYMAN, 2000). Wakefield (1999) descreveu essa possível associação através da observação de 12 crianças que desenvolveram um “transtorno



regressivo”; em oito delas os pais associavam o início da sintomatologia à vacina. Essa associação também foi encontrada em Londres, em crianças nascidas entre 1979 e 1998, onde os pais também atribuíram a vacina ao autismo dos filhos, proporção que parece ter aumentado a partir de agosto de 1997 (LINGAM et.al., 2003). Uma investigação realizada por WOO et.al. (2004) mostrou que os pais que acreditavam que a vacina havia prejudicado seus filhos eram diversos da população geral, concluindo-se, desta forma, de que há necessidade de melhorar a comunicação entre médicos, trabalhadores da saúde pública, pais e pacientes.

São muitos os fatores que podem contribuir para que o indivíduo venha a desenvolver um quadro de TEA, no período pré-natal: infecções pré-natais e virais (LIBBEY et.al., 2005), álcool, drogas, intoxicação por metal (HERBERT, 2000; WEISS & LANDRIGAN, 2000); o uso de medicamentos anticonvulsivantes pela gestante como o ácido valpróico têm sido descritos por diversos autores como possíveis agentes associados ao TEA e a outros transtornos do desenvolvimento (LANDRIGAN, 2010; MEADOR et al., 2009; BROMLEY, BAKER & MEADOR, 2009; KLUGER & MEADOR, 2008; MARKRAM, RINALDI & MARKRAM, 2007; KOZMA, 2001; WILLIAMS et. al., 2001). O uso da talidomida durante a gestação foi apontada por STROMLAND et.al. (1994), com todos os casos associando o uso do medicamento ao TEA e ao AI. Os pacientes apresentavam diferentes graus de comprometimento intelectual, indicando que há uma associação entre o uso da talidomida na gestação e o TEA na criança, muito mais no que se refere à deficiência intelectual (STROMLAND et.al., 1994).

A exposição a drogas na vida pré-natal é também um fator de risco para o AI. Davis et.al. (1992), analisando a amostra de 70 crianças que foram expostas à cocaína, ao álcool e à opióides na vida intra-uterina, constatou 11% de crianças que apresentavam os critérios diagnósticos para o autismo.

Observa-se que o uso do álcool durante a gestação está associado a alta incidência de abortos, descolamento da placenta, hipertonia uterina e parto prematuro (PARKS et.al., 1996). Os efeitos nocivos sobre o desenvolvimento fetal são descritos por diversos autores no que se refere a danos causados ao sistema nervoso e as primeiras estruturas embrionárias, incluindo retardo no crescimento, malformações congênitas e alterações craniofaciais que podem resultar na Síndrome Fetal Alcoólica

(SAF). Freire et.al. (2005) realizaram um estudo com 150 puérperas de Ribeirão Preto, divididas entre consumidoras e não-consumidoras de álcool. Observou-se redução média de 109g no peso de recém-nascidos de mães que consumiram álcool e 46,7 cm para o mesmo grupo observado. A média de comprimento dos recém-nascidos cujas mães não consumiram álcool foi de 48,2 cm. A média do perímetro cefálico nos filhos de mães consumidoras de álcool foi de 0,42 cm. Fetos do sexo feminino são aparentemente mais suscetíveis aos efeitos do álcool, conforme a redução acentuada de peso observada (186g). Distúrbios no ciclo celular durante o processo do desenvolvimento embrionário também podem ocorrer nas mulheres que consomem álcool durante a gestação (ANTHONY et.al., 2008).

Já o risco de fetos expostos ao álcool, virem a desenvolver sintomas dentro do espectro dos TEA, é assunto polêmico. A controvérsia iniciou em 1992 quando Nanson comparou 06 crianças com Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) e comportamentos autistas vs 08 crianças apenas com SAF e concluiu que as crianças com Síndrome Alcoólica Fetal também podem ser autistas. As crianças com SAF e autismo mostraram uma persistência no que se refere ao retardo de crescimento e apresentaram maior número de anomalias, incluindo retardo mental mais severo, que as crianças com SAF não autistas. Nesse estudo, não foi possível avaliar se a quantidade de ingestão de álcool materno foi determinante para os casos de SAF autistas.

Vale destacar que o autor não afirma que a etiologia do autismo observado nas seis crianças com SAF e autismo seja por causa da exposição pré-natal ao álcool, mas esse dado deve servir de alerta para que as crianças diagnosticadas com SAF sejam avaliadas quanto à possibilidade de co-segregação de autismo, pois esse novo olhar e diferenciação diagnóstica possibilitarão que crianças com SAF e autismo se beneficiem de programas de tratamento adequados para as duas desordens. O oposto também deve ocorrer, ou seja, crianças diagnosticadas com autismo carecem de investigação quanto à exposição ao álcool *in útero*, e possíveis características para a SAF (NANSON, 1992; HARRIS et al., 1995; FOMBONNE, 2002).

Nanson (1992) também sugere que o autismo pode ser mais um dos efeitos do álcool no feto e destaca os achados de pesquisas recentes que associam o autismo e anomalias no cerebelo, dados estes que também têm sido descritos nos estudos de modelo animal para a SAF.

Os seis casos citados anteriormente foram selecionados de um banco de dados com 326 crianças identificadas com SAF, Alterações do Desenvolvimento Associadas ao Álcool (ARBD) ou Efeitos Fetais do Álcool (EFA), sendo quatro meninos e duas meninas, e tiveram o diagnóstico de Síndrome Alcoólica Fetal e Autismo. Esse dado representa uma alta incidência de 1:54 de crianças com Síndrome Alcoólica Fetal e Autismo (33% de meninas e 67% de meninos), numa proporção de uma menina para dois meninos (NANSON, 1992).

Outro estudo referente à investigação de comportamentos autistas na descendência de mães que abusaram de álcool e outras drogas na gestação, relatou três casos (dois meninos e uma menina) diagnosticados com EFA ou ARBD e com quadro clínico de autismo. Este relato, além de indicar uma possível correlação entre a SAF e Autismo reafirma a proporção encontrada por Nanson (1992) de dois meninos afetados para uma menina. Observa-se que essa manifestação do autismo infantil acometendo mais meninos que meninas já são relatadas pela literatura existente sobre TID.

É oportuno informar que o retardo mental, a hiperatividade, a impulsividade, a labilidade emocional, os medos anormais, o comportamento ego centrado, o desejo para uniformidade e as estereotipias são sinais e sintomas comumente observados nas populações diagnosticadas com Síndrome Alcoólica Fetal (ou outras manifestações da exposição pré-natal ao álcool) e Transtornos Invasivos do Desenvolvimento. Porém os grupos investigados de indivíduos autistas possuíam retardo mental mais grave (QI 35—50); prejuízos mais evidentes na comunicação verbal e não verbal e desordens em interação social recíproca, e estes sintomas não foram relatados em crianças com SAF ou Efeitos Fetais do Álcool (HARRIS, et al., 1995).

Um estudo comparou 29 crianças com autismo, 33 crianças com TID-SOE e 29 crianças com FAS e concluiu que dificuldades de interação social, compartilhamento de afeto e utilização de comunicação não verbal foram comuns em crianças com Autismo e TID-SOE, mas raro em crianças com FAS. Contudo, o comportamento social impróprio e a dificuldade de lidar com semelhantes foram comuns em ambos os grupos (Autismo e FAS). Para se analisar esses dois últimos sinais deve-se considerar que a interação social é um sintoma para o autismo, mas um subproduto em função de outras desordens para a FAS (BISHOP et al., 2007).

Por último, as crianças com desordens devido à exposição pré-natal ao álcool são apontadas pela literatura como sociáveis e indiscriminadamente amigáveis, diferentemente das crianças autistas que são caracterizadas como pertencentes a um grupo com prejuízo sem igual no campo da interação social. (NANSON, 1992; KLIN et al., 2006; BISHOP et al., 2007).

Também Fombonne (2002), que pode ser considerado um dos grandes nomes das pesquisas realizadas sobre os TID, manifestou-se em uma carta ao editor e contestou que a exposição ao álcool durante a gestação seja um fator de risco para a manifestação do espectro autista. O autor enfatizou que os sintomas do autismo não são tipicamente encontrados em crianças com Síndrome Alcoólica Fetal. Destacou que algumas investigações têm reportado desordens autistas em amostras de crianças com SAF (NANSON, 1992). Contudo, esses casos representam 2% das amostras inteiras de crianças com SAF ou ARBD. Embora essa taxa possa parecer significativa, não é possível avaliar só com esses casos se existe uma associação verdadeira entre o Autismo e a SAF. Fombonne (2002) destaca, ainda, que as crianças com SAF apresentam características físicas específicas: baixo peso ao nascimento, microcefalia, baixa estatura e defeitos cardíacos e nenhuma dessas características, ou outras características da SAF, são encontradas em crianças com autismo. É então, discutível a associação entre exposição pré-natal ao álcool e autismo, contrariando estudos realizados anteriormente que apontavam a associação entre esses dois fatores (NANSON, 1992).

Crianças com malformações congênitas, oriundas de erros na formação embrionária, tais como anomalias oftalmológicas, nos nervos cranianos e malformação do ouvido interno e externo podem estar associadas ao TEA. Miller et.al. (2005) buscaram a associação entre agentes teratogênicos, como a talidomida e o misoprostol, e casos de TEA e malformações congênitas procedentes de tais fatores. Dentre os quadros clínicos que apresentavam malformação congênita neste estudo destacaram-se a seqüência de Moebius, síndrome de Charge e síndrome de Goldenhar. Mesmo considerando os pacientes que apresentavam a síndrome do autismo em sua totalidade, o número de indivíduos com autismo associados a teratogênicos como a talidomida e à síndrome de Charge e Goldenhar, e a seqüência de Moebius, são significantes (MILLER et.al.2005).

Diversos estudos vêm apontando fatores genéticos e ambientais, incluindo situações do ambiente social, que podem estar associados ao TEA, portanto multifatorial, com muitos fatores de risco cuja interação produz o fenótipo que caracteriza o transtorno (STRATHEAM, 2009; LEVY, MANDELL & SCHULTZ, 2009).

A exposição à poluição e a outros tipos de contaminação através de substâncias tóxicas como o chumbo também são descritas como agentes ambientais que influenciam o desenvolvimento fetal e são causadores do estresse oxidativo, são encontrados nas prevalências de TEA (WINDHAM et.al., 2006; HERBERT, 2010).

A estação do ano em que a criança nasceu também pode ser um fator importante relacionado ao diagnóstico de TEA. Em uma amostra de 328 crianças com AI e outros diagnósticos, nascidas entre 1945 e 1980, foram comparadas ao grupo controle, nascidos no mesmo período. Em algumas partes dos períodos analisados (de 1951-1956; 1963-1968; 1975-1980) houve grande número de meninos com autismo infantil nascidos em março, e quatro meninos com fenótipo autista no mesmo período, comparados ao grupo borderline (MORIDSEN et.al., 1994).

Um amplo estudo de Juul-Dam et.al. (2001) engloba fatores pré-natais, perinatais e neonatais no autismo, transtornos globais do desenvolvimento não-especificado e a população geral, com total de 74 participantes (66 do sexo masculino e oito do sexo feminino). No grupo com autismo houve maior incidência de sangramento uterino, porém menor incidência de sangramento vaginal e uso de contraceptivos por parte das mães destes indivíduos, comparados à população geral. No grupo composto por indivíduos com transtornos globais do desenvolvimento sem outra especificação a incidência de hiperbilirubinemia foi maior em relação à população geral.

O avanço da idade materna e paterna está particularmente associado ao aumento de risco de autismo para a descendência (CROEN, FIREMAN & GREYER, 2007; DURKIN et.al., 2008; SAHA et.al., 2009)

HULTMAN, SPARÉN & CNATTINGIUS (2002), em estudo na Suécia, relatam que os principais fatores perinatais associados ao autismo são: pontuação inferior a sete no exame Apgar, malformações congênitas, e bebê pequeno para a idade gestacional. Não foi encontrada associação entre autismo e circunferência do perímetro encefálico,

diabetes materno ou nascimento em determinada época do ano. Wilkerson et.al. (2002), utilizando o *Maternal Perinatal Scale* (MPS) para investigar a associação entre fatores perinatais e AI, encontraram, entre os dez fatores indicados pela escala, diferenças significativas para idade gestacional, estresse pré-natal e morfologia materna que pode ser alterada em infecções virais.

No estudo realizado por Larsson e colaboradores (2005) buscou-se a associação entre fatores perinatais, histórico psiquiátrico dos pais e status socioeconômico e autismo. Crianças cujos pais apresentavam desordens afetivas e esquizofrenia apresentava maior risco para o TEA; não foi encontrada uma relação entre o status socioeconômico e o aumento da incidência de autismo. Em relação à gestação e aos fatores perinatais, pontuação baixa no boletim Apgar nos primeiros cinco minutos (com ponto inferior ou igual a sete), baixo peso ao nascer (menor ou igual a 2,500 gramas), idade gestacional de menos de 35 semanas e um bebê pequeno para a idade gestacional foram associados ao aumento de risco para o autismo.

A idade gestacional, o peso ao nascer e fatores de risco para o autismo e para outros transtornos do desenvolvimento foi estudada por Schendel e Bhasin (2008), com crianças nascidas em Atlanta, Geórgia, entre 1981 e 1993. Os resultados desta pesquisa mostraram que o baixo peso ao nascer associado ao risco para o autismo foi maior em meninas do que em meninos; a comorbidade no autismo e o baixo peso ao nascer também foi maior comparado àqueles que possuíam apenas o diagnóstico de autismo, sem outros tipos de transtorno de desenvolvimento. A idade gestacional foi associada ao dobro de aumento de risco para o autismo em nascimentos pré-termo (menos de 33 semanas de gestação), quintuplicado para meninas nascidas prematuramente. Os autores chamam a atenção para a importância das diferenças de gênero no que se refere à sobrevivência dos nascituros, - frequentemente é maior o número de mortes de crianças do sexo masculino do que feminino, podendo desta forma, justificar a diferença no fator de risco para autismo entre os gêneros.

A prematuridade dos recém-nascidos tem sido descrita como um dos fatores de risco para muitos problemas de desenvolvimento infantil, entre eles o autismo (KOLEVZON et.al., 2007; LIMPEROPOULOS et. al., 2008).

O nível de exposição fetal à testosterona é também um fator de risco para o TEA, conforme o recente estudo de Whitehouse e colaboradores (2010). Assim, 2900 gestantes, com idade gestacional de 18 semanas, foram recrutadas no período de 1989 a 1991, divididas entre grupo de investigação (1415 gestantes) e grupo regular (1419 gestantes). No grupo de investigação foi coletado o sangue do cordão umbilical (com mistura do sangue arterial e venoso) em 870 das parturientes, e as crianças receberam testes ao longo do tempo. Aos 10 anos 78 meninas foram avaliadas conforme a linguagem verbal, pelo *Peabody Picture Vocabulary Test-Revised* (PPVT-R) e linguagem não-verbal pelo *Raven's Colored Progressive Matrices* (RCPMs); verificou-se também o nível de testosterona pelo *free androgen index* (FAI). Correlações positivas entre o nível de exposição à testosterona e dificuldades na linguagem pragmática em meninas foram encontradas, podendo, desta forma, relacioná-las à teoria do cérebro extremamente masculino no autismo (WITHEHOUSE et.al., 2010).

O estudo realizado por SANCHES (2010) no município de Barueri-SP buscou a associação entre os TID e intercorrências perinatais, com amostra de 19 mães de indivíduos com TGD com idade superior a 18 anos. Foram aplicados o questionário de eventos estressores de Lipp (1990) baseado na Escala de Reajustamento Social de Holmes e Rahe (1967).

Observou-se maior incidência de fatores estressantes nas gestações TID (média 9,4) em relação às não-TID (média 7,46), porém tais dados não foram estatisticamente significantes devido ao número reduzido de amostra (SANCHES, 2010).

### **3. 4. Gestação, Estresse Materno e Transtorno do Espectro Autista**

Fatores como idade, ocupação, experiências advindas de gestações anteriores e enjôo matinal podem afetar o processo da gestação em curso. BANG & LEE (2009) investigaram a associação entre aspectos demográficos, saúde materna (como dieta, atividade física regular e ocorrência de enjôo matinal) e fatos ocorridos no segundo trimestre de gestação. Os resultados desta investigação mostraram que famílias menos numerosas estavam associadas ao menor peso ao nascer em relação às crianças com peso normal ( $p < 0,05$ ) e de maior peso ( $>3.6$  kg). Não houve diferença significativa entre idade, ocupação materna, enjôo matinal e experiências com gestações anteriores e

hábitos relacionados à saúde. Os autores ainda comentam que, em relação aos aspectos demográficos, uma família mais numerosa poderia acarretar o aumento de risco para o estresse materno, porém as gestantes parecem se beneficiar da assistência de seus familiares (BANG & LEE, 2009).

O estresse materno no período gestacional, conforme a referência de diversos estudos pode alterar o desenvolvimento fetal e acarretar problemas futuros para a criança. O desenvolvimento fetal é mediado pelos hormônios glicocorticóides, produzidos pelo eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal. Estudos sobre estresse pré-natal com animais envolvem situações como condicionamento aversivo, imobilização, restrição, choques elétricos, privações e exposição a variações térmicas. Observa-se que macacos rhesus e ratos que passaram por estas condições tiveram crias com problemas comportamentais e defasagens no desenvolvimento. Tais ocorrências se devem, em grande parte, devido à alteração nos neurotransmissores que regulam as respostas emocionais e dos hormônios do estresse da mãe, principalmente referente ao eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) (WEINSTOCK, 1997; CABRERA et.al., 1999), e do sistema *locus coeruleus* noradrenérgico (MEHLER & PURPURA, 2009).

Os efeitos do estresse materno no período gestacional sobre o feto e o desenvolvimento infantil e o papel do eixo HPA são abordados por diversos trabalhos quer em animais como em humanos (SCHNEIDER, MOORE & KRAEMER, 2004, URIZAR et.al., 2004, OBEL, 2005; DAWSON, ASHMAN & CARVER, 2000, DIEGO et.al., 2009). Revisão recente sobre o assunto pode ser encontrada no artigo de Davis e Sandman (2010).

As alterações cerebrais encontradas nos estudos de neuroimagem e neuropatológicos anteriormente citadas corroboram com a visão do início pré-natal dos TEA (ARNDT, STODGELL & RODIER, 2005)

O estresse no período pré-natal tem sido apontado por diversos autores como um fator de risco para um indivíduo desenvolver um quadro de TEA (LONDON & ETZEL, 2000; ZWAIGENBAUM et.al., 2002). BEVESDORF et.al. (2005) promoveram um estudo no qual foram verificados anormalidades no desenvolvimento do cerebelo entre as 30-32 semanas de gestação e fatores estressantes ocorridos antes deste período. A data de nascimento, o tempo em que este ocorreu – pré-termo, a termo ou pós-termo, e



os eventos que ocorreram durante a gravidez ou até um ano depois foram também considerados. Os eventos estressantes foram devidamente assinalados através da Escala de Reajustamento Social Holmes e Rahe (1967). Mães de crianças com autismo, síndrome de Down e de crianças sem distúrbios semelhantes foram recrutados em escolas e clínicas. Houve um aumento na incidência de fatores estressantes nas mães de crianças com autismo – entre 21 e 32 semanas de gestação, com pico entre a 25<sup>a</sup> e a 28<sup>a</sup> semana. A incidência de estressores na gestação foi de 32,4 a cada 100 para o grupo de mães de crianças com autismo, 21,7 para o grupo de mães de crianças com síndrome de Down e 18,9 para mães de crianças-controle (BEVERSDORF et.al., 2005).

Um estudo realizado por HUIZINK et.al. (2008) associou o desastre de Chernobyl com outro estudo genético epidemiológico da Finlândia. 121 pares de gêmeos cujas mães passaram por períodos de estresse na época em que ocorreu o desastre e, aos 14 anos, seu nível de cortisol e testosterona foi comparado com outros 157 pares de gêmeos, nascidos um ano após a ocorrência do mesmo fato. O nível de cortisol em ambos os sexos era maior naqueles que ficaram expostos ao estresse materno e, nas mulheres, o nível de testosterona mostrava-se igualmente mais elevado naquelas que ficaram expostas ao estresse materno, a partir do segundo trimestre da gestação, comparado ao grupo de não-expostos, sugerindo, desta forma, que a exposição pré-natal ao estresse no segundo trimestre da gestação teria resultado na programação fisiológica pré-natal relacionada aos níveis de cortisol e testosterona no organismo. Entre 1980 e 1995 a incidência de TEA aumentou em Lousiana, correspondendo ao período de tempestades e furacões que tomou conta da cidade neste período e, conseqüentemente, ao estresse pré-natal a que essas crianças ficaram expostas. O estudo analisou também a relação entre a prevalência de TEA e o período de exposição, e as crianças que foram expostas entre o período que corresponde à metade ou ao fim da gestação tiveram taxas maiores de prevalência (KINNEY et.al., 2008).

Complicações durante a gestação, estresse materno e familiar, problemas no desenvolvimento infantil foram questões investigadas por May-Benson, Koomar & Teasdale (2009) envolvendo crianças com distúrbios sensoriais e autismo, divididas em amostras de 1.000 crianças com distúrbios do processamento sensorial com vários diagnósticos e 467 crianças autistas, que também apresentavam distúrbios do processamento sensorial. Foram investigados fatores como problemas pré-

natais/gestacionais, complicações durante o parto, doenças na infância, problemas no desenvolvimento infantil e eventos importantes da história da criança. Comparando os resultados aos de estudos nacionais com a população típica houve de três a quatro vezes mais casos de incidência nos grupos com distúrbios sensoriais e autismo, o uso do fórceps e do vácuo no momento do nascimento e maior peso ao nascer também foram mais pontuados em ambos os grupos. A incidência de nascimentos prematuros foi maior no grupo com autismo.

Entretanto, existem ainda controvérsias em relação à associação entre estresse pré-natal, autismo e outros tipos de comprometimento no desenvolvimento. DIPIETRO (2004) afirma que ainda é cedo para concluirmos que o estresse pré-natal traz conseqüências negativas para o desenvolvimento da criança. Li et.al. (2009), em um estudo de coorte com a população da Dinamarca, com indivíduos nascidos entre 1978 e 2003, não encontrou associação entre o aumento do fator de risco para o autismo nas mães que sofreram algum tipo de estresse no período gestacional. Recentemente, no oeste da Austrália, WHITEHOUSE et.al. (2010a) estudaram a relação entre o estresse materno e problemas emocionais, de comportamento e de linguagem nos filhos. Foram selecionadas 2900 mães com os respectivos produtos gestacionais a partir da idade gestacional de 18 semanas. Do total, 2868 foram de nascidos vivos. Para avaliação foi considerado um padrão de frequência de dez eventos estressantes durante a gravidez. A habilidade de linguagem foi medida através do PPVT-R; as crianças foram distribuídas em quatro grupos de acordo com o nível do estresse materno a que ficaram expostas (com dois ou mais eventos estressantes), durante somente o início ou somente o final da gestação, durante toda a gestação, ou em nenhum momento desta. Os resultados mostraram que o estresse materno durante a gestação teve um efeito insignificante sobre o desenvolvimento da linguagem das crianças, contrariando a expectativa inicial do estudo.

Em relação à associação entre estresse gestacional e autismo, SANCHES (2010) relata que a média de estressores ocorridos durante os períodos não-gestacionais foi de 8,1, e o número total dos eventos nas 19 gestações que resultaram em filhos com TID foi menor (4) do que os anteriores. Em contrapartida, 56,7% dos estressores que ocorreram em gestações foram associados ao nascimento de filhos com TID.

## 4. MÉTODO

As seguintes etapas foram realizadas:

- 1) Escolha de duas instituições para a realização da pesquisa que são parceiras do Programa de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento: AVAPE e APAE-Barueri;
- 2) Realização de palestras nas duas instituições para os profissionais e os pais explicando os procedimentos e objetivos da pesquisa sem detalhar os questionários que seriam utilizados;
- 3) Convite aos pais para participar da pesquisa. Os que compareceram assinaram o termo de consentimento;
- 4) Os sujeitos com TID foram diagnosticados nestas instituições. Os casos foram revistos pela equipe de profissionais da Clínica de Transtornos Invasivos do Desenvolvimento da Universidade Presbiteriana Mackenzie (TID-MACK) para validar o diagnóstico. Comorbidades com síndromes genéticas foram descartadas;
- 5) O grupo de avaliação da Clínica TID-MACK é coordenado por um médico neuropediatra e atualmente a equipe é composta por: um médico geneticista, duas psicólogas e uma fonoaudióloga.
- 6) Foram aplicados os instrumentos de triagem para TID: o ASQ e o ABC;
- 7) Foram registradas todas as gestações identificando qual gestação resultou em filho TID e quais resultaram em filhos não-TID. Não se levou em consideração outras anomalias dos recém-nascidos ou transtornos do desenvolvimento futuro na irmandade dos sujeitos com TID;
- 8) Os controles escolhidos da seguinte maneira: a outra gestação não TID da irmandade no caso de existir apenas 2 gestações; uma gestação sorteada na irmandade no caso de existirem 3 gestações; uma gestação sorteada entre todas as gestações remanescentes nas demais irmandades;

- 9) Os questionários foram aplicados e posteriormente perguntou-se: a) se a intercorrência gestacional aconteceu na gestação TID ou não TID; b) se o evento estressor ocorreu fora da gestação; em gestação TID ou não TID.

## **Instrumentos**

- a) Os instrumentos de triagem para diagnóstico de TEA, ABC e ASQ (anexo 1);
- b) Questionário sobre eventos estressores psicológicos (anexo 2);
- c) Questionário Obstétrico (anexo 3)

As escalas ASQ (SATO e cols; 2009) e ABC (MARTELETO, 2005) são utilizadas de rotina no atendimento da Clínica TID-MACK e exploram os sintomas do espectro autista nos domínios da comunicação, interação social e interesses.

O questionário sobre eventos estressores psicológicos foi adaptado da tradução de LIPP (1990) do estudo original realizado por HOLMES & RAHE (1967). Os eventos estressores são categorizados na sua intensidade utilizando pontuação que varia de 12 a 100 pontos. Fizemos algumas modificações, por exemplo, acrescentando os itens *assalto* e *seqüestro* para os quais atribuímos também 100 pontos.

O questionário obstétrico foi desenvolvido de acordo com as clássicas escalas para avaliar o óbito-gestacional, utilizando como base a publicação de Bryson, Smith e Eastwood, 1988.

## **Características das Instituições**

A APAE de Barueri está instalada no município há 13 anos. Atende uma clientela de crianças, adolescentes e adultos com retardo mental (AAMR, 2002), concomitante ou não a outros problemas de desenvolvimento como os transtornos invasivos de desenvolvimento (TID). Durante o segundo semestre de 2009, no Projeto Crescer, que é voltado para o paciente com TID, estavam em atendimento 33 pacientes. A Instituição conta com pessoal especializado nas áreas de assistência social, psicologia, fisioterapia, fonoaudiologia, enfermagem e terapia ocupacional. Os sujeitos com diagnóstico de TID freqüentam programa terapêutico diferenciado, o qual consiste em ampliar o nível de independência e autonomia do paciente.

Esse programa diferenciado é desenvolvido com atendimento terapêutico para o paciente com TID realizado em grupo e/ou individual, com freqüência semanal e duração de 90 minutos; atendimento terapêutico de grupo voltado para os pais e responsáveis destes pacientes; atendimento especializado de Comunicação Suplementar e Alternativa, quando necessário; encontro com os educadores desse público; acompanhamentos domiciliares e atendimento ambulatorial e odontológico.

De acordo com o II Censo da Pessoa com Necessidades Especiais de Barueri (2008), as características sócio-demográficas das famílias atendidas são semelhantes às da clientela dos serviços públicos de saúde: concentração nas classes econômicas C e D e 90% das famílias usam o Sistema Único de Saúde.

A AVAPE (Associação para Valorização de Pessoas com Deficiência) é uma organização filantrópica de assistência social, que atua no atendimento e na defesa de direitos, promovendo a inclusão, a reabilitação e a capacitação de pessoas com todo tipo de deficiência e também de pessoas em situação de risco social. A Associação foi fundada em 1982 na região do ABC paulista. Atualmente apresenta diversas unidades de atendimento sendo que a presente pesquisa foi realizada na Unidade Zona Leste (Belém) da cidade de São Paulo. Os sujeitos atendidos com diagnóstico de TEA provém da rede escolar, são os mais intensamente comprometidos e as famílias dos mesmos são de baixo poder aquisitivo (níveis C e D).

### Composição da Amostra

Os sujeitos com diagnóstico de TID cujos responsáveis participaram da pesquisa, apresentam as características gerais na Tabela 1. Na Tabela 1 os casos de 1 a 19 foram estudados num trabalho prévio (SANCHEZ, 2010); os casos de 21 a 60 são os da atual pesquisa, sendo que de 20 a 50 são de mães da AVAPE e de 51 a 60 mães da APAE de Barueri.

Dos casos da APAE de Barueri incluídos na presente pesquisa, os 19 casos iniciais estavam em atendimento em 2009 (de um total de 30 casos) e os 10 casos restantes foram incluídos em 2011 (de um total de 26 casos). Entre os casos da AVAPE todos os 31 incluídos estavam em atendimento em 2011 (de um total de 35 casos). Na tabela abaixo casos de 20 a 50 são os da AVAPE, portanto a amostra é igualmente dividida entre as duas instituições que atendem famílias de nível sócio-econômico similar.

Tabela 1. Características gerais dos sujeitos cujos responsáveis participaram da pesquisa

<b>Sujeito</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade</b>	<b>ABC</b>	<b>ASQ</b>	<b>CID 10</b>
<b>1</b>	M	11 anos	81	24	F84.0
<b>2</b>	M	15 anos	107	22	F84.9
<b>3</b>	M	11 anos	80	29	F84.0
<b>4</b>	M	13 anos	69	28	F84.0
<b>5</b>	F	18 anos	108	29	F84.0
<b>6</b>	F	10 anos	79	20	F84.0
<b>7</b>	M	10 anos	86	25	F84.0
<b>8</b>	F	8 anos	92	24	F84.9
<b>9</b>	F	10 anos	58	22	F84.0
<b>10</b>	M	9 anos	82	23	F84.0
<b>11</b>	F	11 anos	73	28	F84.9
<b>12</b>	F	14 anos	95	29	F84.9
<b>13</b>	M	14 anos	87	29	F84.0
<b>14</b>	M	15 anos	114	26	F84.0
<b>15</b>	F	16 anos	72	26	F84.0
<b>16</b>	M	6 anos	65	27	F84.9
<b>17</b>	M	5 anos	29	10	F84.0
<b>18</b>	M	5 anos	98	22	F84.9

<b>19</b>	F	9 anos	91	31	F84.0
<b>20</b>	M	15 anos	81	no	F84
<b>21</b>	M	11 anos	59	25	F84
<b>22</b>	F	13 anos	108	29	F84
<b>23</b>	M	23 anos	99	31	F84
<b>24</b>	M	20 anos	85	33	F84
<b>25</b>	F	24 anos	42	23	F84
<b>26</b>	M	27 anos	71	25	F84
<b>27</b>	M	16 anos	48	24	F84
<b>28</b>	F	16 anos	51	23	F84
<b>29</b>	M	21 anos	63	24	F84
<b>30</b>	M	19 anos	89	27	F84
<b>31</b>	F	18 anos	70	25	F84
<b>32</b>	M	29 anos	111	26	F84
<b>33</b>	M	16 anos	97	32	F84
<b>34</b>	M	22 anos	no	no	F84
<b>35</b>	M	31 anos	85	no	F84
<b>36</b>	M	16 anos	101	36	F84
<b>37</b>	F	08 anos	77	22	F84
<b>38</b>	F	32 anos	no	no	F84
<b>39</b>	M	04 anos	no	no	F84
<b>40</b>	M	08 anos	no	No	F84
<b>41</b>	M	08 anos	97	26	F84
<b>42</b>	M	20 anos	80	20	F84
<b>43</b>	M	06 anos	82	25	F84
<b>44</b>	M	20 anos	80	22	F84
<b>45</b>	M	08 anos	96	25	F84
<b>46</b>	M	14 anos	82	26	F84
<b>47</b>	M	24 anos	82	21	F84
<b>48</b>	M	11 anos	70	23	F84
<b>49</b>	M	09 anos	64	23	F84
<b>50</b>	M	27 anos	79	27	F84
<b>51</b>	F	13 anos	29	87	F84.0
<b>52</b>	F	06 anos	36	129	F84.0
<b>53</b>	M	07 anos	32	136	F84.0
<b>54</b>	M	14 anos	28	49	F84.0
<b>55</b>	M	06 anos	no	no	No
<b>56</b>	F	09 anos	no	no	No
<b>57</b>	M	05 anos	3	66	F84
<b>58</b>	M	05 anos	na	92	F84.0
<b>59</b>	M	12 anos	25	86	F84.0
<b>60</b>	F	10 anos	23	92	F84.0

ABC (*Autism Behavior Checklist*): escala de triagem para TID; ponto de corte para caso possível: 47 pontos; ASQ (*Autism Screening Questionnaire*): escala de triagem para TID; ponto de corte para caso possível: 15 pontos; F84.0: Autismo Infantil; F84.9: Transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação; F84: Transtorno Global do Desenvolvimento sem outra especificação; no: não obtido; na: não aplicado pela idade do paciente ao ser admitido: 3 anos; ? : diagnóstico de TID duvidoso

## **Análise dos Resultados**

Análise descritiva com valores expressos em porcentagens e quando adequado em média e desvio padrão. Comparações entre os resultados apurados nas gestações dos sujeitos com TID foi feita com controles.

O nível de significância para as diferenças encontradas será 0,05. Para comparação da distribuição das proporções de variáveis categóricas utilizou-se o teste do qui-quadrado e outros testes não paramétricos e para variáveis contínuas o teste t de *student*.

## **Formatação do Texto e Citação Bibliográfica**

A configuração do texto e citações segue as orientações de Portela (2005). Este documento baseia-se em diversas normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), atualmente vigentes.



## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Composição da amostra

Na Tabela 1 pode-se ver que na documentação da casuística ocorreram algumas falhas. Os casos de 1 a 19 e de 51 a 60 foram incluídos após triagem realizada pela equipe da Clínica TID-MACK. Assim o caso 57 que estava com o diagnóstico de TID na Instituição e já havia sido incluído na pesquisa foi revisto e o diagnóstico questionado. Este caso está ainda em observação, fará uma avaliação mais detalhada e é possível que venha a ser excluído dos resultados finais. Os casos da AVAPE estão com o diagnóstico no CID 10 com apenas três dígitos (Transtorno Global do Desenvolvimento sem outra especificação) porque não passaram pelo mesmo procedimento: triagem caso a caso pela equipe TID-MACK. No entanto todos os prontuários foram revistos e em todos estava aplicado o instrumento diagnóstico CARS (Childhood Autism Rating Scale) aplicados pelos profissionais da Instituição. Este instrumento é considerado um dos melhores para triagem e diagnóstico de TID e foi validado no Brasil (PEREIRA; RIESGO; WAGNER, 2008).

A equipe da AVAPE tem experiência na assistência à pacientes com TID e é composta por psiquiatra infantil; neuropsicólogos e fonoaudiólogos. Por outro lado os pacientes desta amostra (21 a 50) pertencem a um programa específico entre Secretaria de Educação do Município de São Paulo e a AVAPE sendo portanto alunos incluídos com o diagnóstico de TID e que freqüentam no contra-turno a Instituição. Nesta amostra diversos casos foram identificados como tendo comorbidade com síndromes genéticas. Todos foram excluídos.

Todos os pacientes de ambas as instituições foram observados diretamente por um dos membros da nossa equipe. Entre os 60 casos chama a atenção à idade avançada de muitos deles sendo que a estatística descritiva da amostra é a seguinte: as idades variaram de 4 a 32 anos com média de 13,9 (desvio padrão de 7 anos) e mediana de 13 anos. Assim a escala de triagem que deve ser mais fidedigna é o ABC uma vez que o ASQ concentra metade do questionário para as idades entre os 4 a 5 anos e obviamente

em pacientes com idade mais avançada há o problema de viés de memória da pessoa que responde.

## **5.2 As irmandades e os pais**

Os 60 pacientes da Tabela 1 são o produto da gestação de 60 mulheres que tiveram mais filhos com o mesmo ou outros parceiros. Todas as gestações delas foram registradas compreendendo um total de 140 gestações.

Na Tabela 2 apresentam-se as idades dos pais biológicos ao nascimento dos indivíduos TID e os controles.

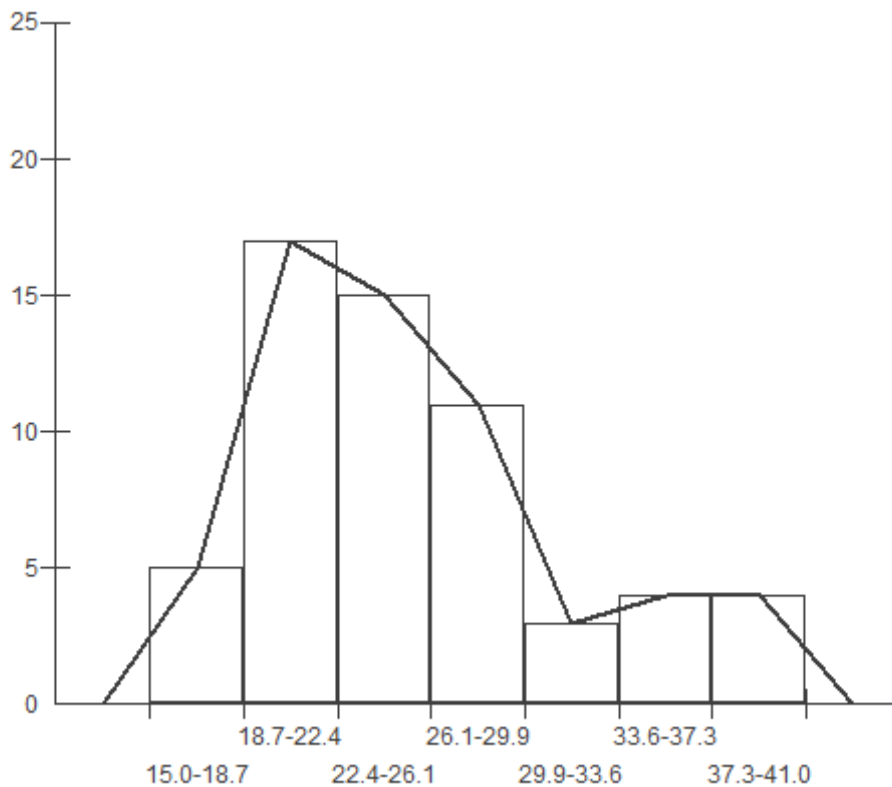
Tabela 2. Idade dos pais ao nascimento de 60 indivíduos com diagnóstico de Transtorno Global do Desenvolvimento e dos controles.

Indivíduos TID		Indivíduos Controle	
Pai	Mãe	Pai	Mãe
32	34	23	25
29	22	36	29
24	17	27	20
23	22	22	21
22	18	26	22
30	27	32	28
20	16	25	21
22	19	18	15
42	30	Pai 2	38
27	32	23	28
Falecido	23	Pai 2	40
40	37	41	38
26	22	33	26
41	30	37	26
28	Mãe 1	Pai 1	Mãe 1
26	22	24	20
39	30	34	25
27	30	20	23
38	34	22	24
36	31	33	28
40	41	38	39
Nd	20	nd	22
30	28	32	30
27	24	20	17
25	25	37	37
25	20	26	21
Nd	17	nd	23
30	33	25	28
31	27	24	27
29	29	24	24
35	33	30	28
26	29	22	25
30	31	32	30
28	22	27	23
32	28	37	33
43	33	33	23
31	24	39	16
30	30	28	28
32	34	20	22
29	23	34	28
26	26	24	24
34	29	28	23
28	23	25	20
35	27	36	28
29	23	26	20
22	22	23	23
25	20	26	21
Nd	15	nd	20
31	34	23	26
27	29	32	34
Nd	23	nd	20
31	31	35	37
29	27	35	37

Indivíduos TID		Indivíduos Controle	
Pai	Mãe	Pai	Mãe
36	21	34	19
49	30	53	29
Nd	21	25	22
35	32	22	17
39	37	34	19
20	16	25	21
22	19	18	15

A idade dos pais, entre 53 casos nos quais a idade foi registrada, com o diagnóstico de TID distribuem-se entre 20 e 49 anos com média de 30,4 anos (desvio padrão de 6,4 anos), mediana de 29 anos. Na Figura 1 vemos o gráfico da distribuição aproximando-se à curva normal. Entre os 53 controles com dados especificados a média foi de 29 anos (desvio padrão de 7 anos) com mediana de 27 anos. Na Figura 2 vemos o gráfico com a distribuição da idade paterna.

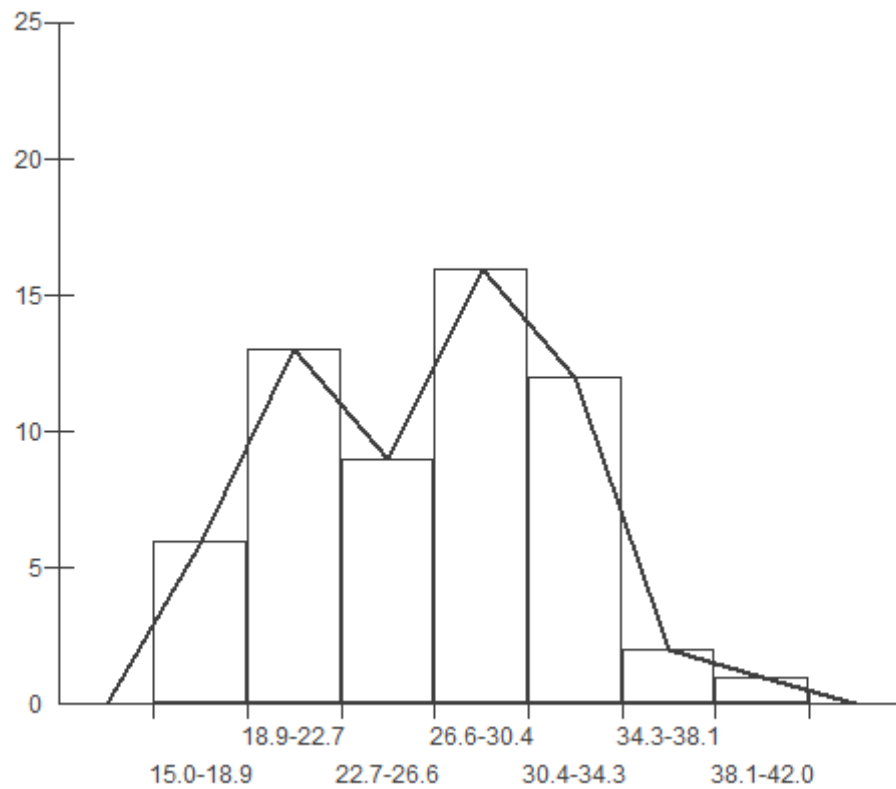
O teste t para amostras independentes indica o valor de 0,0973 (com intervalo de confiança entre - 0,8346 a 4,0045). Este resultado indica uma tendência à idade paterna maior entre os casos, mas a diferença não é estatisticamente significativa.



**Figura 1. Distribuição da idade paterna entre 53 casos.**

Para a idade materna temos que entre 59 casos especificados a média foi de 26,3 anos (com desvio padrão de 6,1 anos) e mediana de 27 anos. Entre os controles a idade materna apresenta a seguinte análise descritiva: média de 25,5 anos (desvio padrão de 6,2 anos) e mediana de 24 anos.

A comparação entre as idades maternas de casos e controles com o teste t mostra um valor de 1,1461 portanto não significativo estatisticamente. Se considerarmos o número de casos com idade materna acima de 1 desvio padrão teremos entre os casos (26,3 + 6,1 = 32,4 anos), e entre os controles (25,5 anos + 6,2 anos = 31,7 anos). Como os valores são bem aproximados mantendo-se até 32 e 33 anos ou mais teremos entre os casos 9 mães e entre os controles 8 mães. Evidencia-se assim a ausência de diferença na distribuição da idade materna entre casos e controles.



**Figura 2 Distribuição da idade materna entre 59 casos.**

Outra maneira de estabelecer a influência da idade materna é através da ordem gestacional. Na Tabela 3 encontra-se a ordem gestacional dos casos e controles.

Tabela 3. Ordem Gestacional na Irmandade de indivíduos com Transtorno Global do Desenvolvimento e respectivos controles.

Gestação TID	Gestação Controle
3	-
1	2
1	2
2	1
1	2
1	3
1	2
2	1
2	3
2	1
1 *	4
3	4
1 *	2
3	1
3	1
2	1
2	1
2	1
1 *	1
2	1
2	1
1	2
1	2
2	1
1	3
1	2
1	2
3	1
1 *	2
2	1

Gestação TID	Gestação Controle
2	1
2	1
1 *	3
1 *	2
1	2
3	1
1 *	1
2	1
2	1
2	3
2	1
3	1
3	2
1	2
3	2
2	3
3	4
1	2
3	1
1	2
1 *	2
3	1
2	1
3	1
1	2
1 *	3
1 *	1
1 *	2
1	2
2	1

1 \* = Filho único

Não considerando as gestações de filhos únicos temos que 16/49 (33%) dos indivíduos TID foram produto de primeira gestação e, portanto, 67% foram produto da segunda ou mais gestações. Entre os controles, 28/59 (47%) foram produto da primeira gestação e 53 da segunda ou mais gestações. Esta diferença não é estatisticamente significativa (qui-quadrado yates = 1,856; p=0,1731).

O avanço da idade materna e paterna como fator de risco no autismo é citado desde a década de 1980 (GILLBERG, 1980, 1983; TSAI & STEWART, 1983).

No trabalho de Gillberg, 1980, foram estudadas as idades maternas de 20 indivíduos com TID (média de 30,7 anos) e respectivos controles (26 anos). Estudos mais recentes corroboram esta evidência (CROEN, FIREMAN & GREETHER, 2007; DURKIN et.al., 2008; SAHA et.al., 2009). O estudo de CROEN, FIREMAN & GREETHER, 2007 foi muito bem elaborado e concluiu que o risco para TEA aumenta em 30% para cada 10 anos de aumento da idade materna e 28% para a idade paterna. O trabalho de DURKIN et al., 2008, utilizou uma extensa coorte do CDC de Atlanta e também mostrou que tanto a idade materna como a paterna estão, independentemente, associadas com risco maior para TEA. Assim, mães com idade igual ou superior a 35 anos, tem um risco 30% maior do que as mulheres na faixa de 25 a 29 anos. Para os pais a idade igual ou maior de 40 anos leva a um risco 40% maior em relação a homens na faixa etária dos 25 a 29 anos. Mostraram também que o primeiro filho de pais com idade avançada (mãe acima de 35 anos e pais acima de 40 anos) tem risco três vezes maior de ter um filho com TEA. Finalmente o estudo de KOLEVSON, GROSS & REICHENBERG, 2007, também encontrou risco maior para TEA com o aumento da idade materna e paterna. Estes autores realizaram extensa revisão da literatura separando sete estudos epidemiológicos que preenchiam critérios de inclusão. Todos eram baseados em amostras populacionais com informação obstétrica prospectivamente coletada. Os resultados indicaram diversos fatores de risco, entre os quais idades materna e paterna avançadas. Delas a de maior efeito foi a idade materna: risco relativo para mães com 35 anos ou mais foi de 3,4 na coorte norte-americana, 2,3 em estudo na Dinamarca e 1,5 em amostra australiana.

Pelos dados acima apresentados não parece existir dúvida que há um efeito da idade materna e paterna na ocorrência do TID. Apesar de nossa amostra ter 60 casos não conseguimos demonstrar este efeito, apesar de termos tido uma pequena indicação de



aumento de ambas as idades em relação aos controles. Por outro lado a análise da ordem de gestação também não indicou o possível efeito citado na literatura: mães de idade mais avançada ou múltiparas teriam um risco maior de complicações obstétricas possivelmente devidas a disfunção da muscular uterina e diminuição do aporte sanguíneo (KOLEVSON, GROSS & REICHENBERG, 2007). Antes de especular possíveis explicações para nosso resultado é necessário aumentar a amostra para constatar se o resultado persiste ou não. Não encontramos amostras brasileiras que fizeram a análise desta variável.

### 5.3 Os estressores psicológicos

Na Tabela 4 estão listados os totais das ocorrências dos estressores psicológicos nas 140 gestações e no total da vida das 60 mães.

**Tabela 4. Total de Estressores na Vida, nas gestações TID e nas gestações controle de 60 mães de indivíduos com Transtorno do Espectro do Autismo**

<b>Total de Estressores</b>		
<b>Vida</b>	<b>Gestações TID</b>	<b>Gestações Controle</b>
26	7	4
8	3	1
21	13	7
8	1	4
26	4	4
12	5	4
8	4	0
8	2	3
28	5	4
4	1	0
11	4	0
26	6	8

11	3	1
7	3	1
11	4	0
23	8	5
3	1	1
15	2	2
26	4	6
20	5	7
13	4	2
23	6	2
34	6	9
23	6	5
23	2	8
30	6	3
15	4	5
25	6	6
23	10	4
26	7	6
27	13	0
27	12	7
37	8	5
34	9	3
22	4	3
32	8	8
23	5	5
11	3	4
15	6	3
39	14	11
17	6	5
21	3	6
20	3	3
22	10	3

34	12	7
33	13	3
17	3	3
12	7	3
16	3	3
35	9	4
21	4	10
42	12	3
38	10	6
25	4	5
40	9	10
18	8	1
25	11	8
33	12	4
19	12	5
26	3	4
22 +/- 9,5	6,3 +/- 3,5	4,3 +/- 2,6

A quantidade de estressores na vida das 60 mães foi expressivo, com valor mínimo de 3 e máximo de 43, média de 22, desvio-padrão de 9,5, mediana de 23. Nas gestações que resultaram em indivíduos com TID a média da ocorrência de estressores foi de 6,3, desvio-padrão de 3,5, mediana de 6, valor mínimo de 1 e valor máximo de 14. Finalmente entre os controles tivemos: média de estressores: 4,3; desvio-padrão de 2,6; mediana de 4, valor mínimo de zero e máximo de 11.

Pela análise do gráfico de distribuição dos estressores nas gestações TID e controle vemos que a distribuição aproxima-se da normal. Aplicando o teste t para a comparação das médias entre as duas temos resultado significativo com  $t=4,2449$ ;  $p=0,0000$  (IC 95%: 1,0662-2,9671). O teste melhor ajustado para esta comparação talvez seja o teste U de Mann-Whitney que mostra se há diferença significativa em relação à mediana das 2 distribuições. O valor calculado foi de  $Z(U) = 2,92$ ;  $p = 0,0035$ , portanto significativo ao nível de 0,01.

Trabalho similar ao da presente investigação é o trabalho de Beversdorf et al. (2005). Neste trabalho os autores aplicam a escala SRRS em 3 amostras: indivíduos com autismo; indivíduos com síndrome de Down (SD) e controles. Encontraram entre 188 gestações de indivíduos autistas, comparadas com 92 de indivíduos com síndrome de Down e 212 controles os seguintes resultados: presença maior de estressores entre os autistas do que nos controles; número médio de estressores entre os autistas, maior do que na SD e do que nos controles. Os autores analisaram ainda o período das gestações nos quais se concentravam os estressores e encontraram entre os autistas um pico entre 25 e 28 semanas. Concluem com a suposição de que estressores pré-natais potencialmente contribuem para o autismo.

Não tivemos possibilidade de determinar em que período gestacional os estressores ocorreram já que a informação foi retrospectivamente levantada com passagem de diversos anos do evento estressor em determinada gestação. De qualquer maneira nossos resultados mostram claramente número maior de eventos estressores nas gestações TID do que nos controles. Se levarmos em consideração que a associação do evento estressor com a gestação foi feita apenas após o evento ser registrado parece-nos que podemos considerar nossos resultados consistentes e válidos.

O materno no período pré-natal tem sido considerado importante fator de risco no desenvolvimento futuro das crianças, do ponto de vista afetivo e cognitivo. O amplo trabalho de revisão de Talge Neal e Glover (2007) associa o estresse pré-natal materno ao risco maior no desenvolvimento dos seguintes transtornos: déficit de atenção; hiperatividade; ansiedade, retardo na aquisição da linguagem. Estes achados são independentes do desenvolvimento de depressão e ansiedade pós-natal nas mães. A magnitude destes efeitos com repercussão clínica importante chega a 15%.

Assim é preciso prestar mais atenção nestes eventos e realizar pesquisas epidemiológicas mais amplas com amostras prospectivas, preferencialmente, para avaliarmos mais precisamente o papel deste agente agressor pré-natal nas gestantes brasileiras.

O mecanismo fisiológico que dá suporte ao entendimento de como o estresse psicológico materno pode levar a uma lesão cerebral tem sido amplamente relacionado

ao eixo HPA materno. Os estudos são principalmente em animais mas diversas amostras clínicas estão sendo publicadas.

O desenvolvimento fetal é mediado pelos hormônios glicocorticóides, produzidos pelo eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal. Estudos sobre estresse pré-natal com animais envolvem situações como condicionamento aversivo, imobilização, restrição, choques elétricos, privações e exposição a variações térmicas. Observa-se que macacos rhesus e ratos que passaram por estas condições tiveram crias com problemas comportamentais e defasagens no desenvolvimento. Tais ocorrências se devem, em grande parte, devido à alteração nos neurotransmissores que regulam as respostas emocionais e dos hormônios do estresse da mãe, principalmente referente ao eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) (WEINSTOCK, 1997; CABRERA et.al., 1999), e do sistema *locus coeruleus* noradrenérgico (MEHLER & PURPURA, 2009).

O'Donnell, O'Connor e Glover (2009) também acreditam existir boa evidência de que estresse materno, ansiedade ou depressão durante a gestação estão associadas com diversos problemas de desenvolvimento nas crianças. Tais evidências partem de diversos estudos prospectivos independentes e da pesquisa em animais. Também é interessante os resultados que mostram que o evento estressor agindo no primeiro trimestre estão relacionados à esquizofrenia enquanto que no autismo a exposição crítica ocorre mais no meio e no final da gestação. Tais manifestações são explicadas pelos diferentes períodos de desenvolvimento cerebral pré-natal. Os autores apontam os seguintes aspectos como ainda mal entendidos: a) efeitos diversos relacionados ao sexo do embrião/feto; b) evidências mais consistentes das alterações constatadas em animais do que nos humanos, tais como, fisiológicas, cardiovasculares e imunológicas. Mencionam ainda não haver demonstração de que a não exposição a estes eventos estressores na gestação tenham um papel de proteção. Finalmente, no artigo citado, além do conhecido mecanismo do eixo HPA, os autores levantam fatores placentários como a atuação de enzimas envolvidas no metabolismo do cortisol, por exemplo, a 11-beta-hidroxi-esteróide-desidrogenase.

Entretanto, existem ainda controvérsias em relação à associação entre estresse pré-natal, autismo e outros tipos de comprometimento no desenvolvimento. Dipietro (2004) afirma que ainda é cedo para concluirmos que o estresse pré-natal traz conseqüências negativas para o desenvolvimento da criança. Li et.al. (2009), em um

estudo de coorte com a população da Dinamarca, com indivíduos nascidos entre 1978 e 2003, não encontrou associação entre o aumento do fator de risco para o autismo nas mães que sofreram algum tipo de estresse no período gestacional. Recentemente, no oeste da Austrália, Whitehouse et.al. (2010a) estudaram a relação entre o estresse materno e problemas emocionais, de comportamento e de linguagem nos filhos. Foram selecionadas 2900 mães com os respectivos produtos gestacionais a partir da idade gestacional de 18 semanas. Do total, 2868 foram de nascidos vivos. Para avaliação foi considerado um padrão de frequência de dez eventos estressantes durante a gravidez. A habilidade de linguagem foi medida através do PPVT-R; as crianças foram distribuídas em quatro grupos de acordo com o nível do estresse materno a que ficaram expostas (com dois ou mais eventos estressantes), durante somente o início ou somente o final da gestação, durante toda a gestação, ou em nenhum momento desta. Os resultados mostraram que o estresse materno durante a gestação teve um efeito insignificante sobre o desenvolvimento da linguagem das crianças, contrariando a expectativa inicial do estudo.

Possivelmente estas questões comecem a ser melhor elucidadas e compreendidas a partir de trabalhos como o de Davis e Sandman (2010). Os autores acompanharam 125 crianças nascidas de termo com avaliações aos 3, 6 e 12 meses de idade mediante a aplicação da escala de desenvolvimento infantil Bayley. Durante as gestações destas crianças foram feitas determinações do cortisol e do estado psicológico das mães 5 vezes e as mesmas determinações foram feitas nas mães nos meses 3, 6 e 12 após o parto. Este monumental trabalho é o primeiro a estabelecer relação direta entre níveis de cortisol durante a gestação e padrão de desenvolvimento pós-natal. Os principais resultados apontam: a) níveis elevados de cortisol no início da gestação estavam associados a nível mais lento de desenvolvimento no primeiro ano de vida e escores mais baixos na Bayley aos 12 meses. Entretanto elevação do cortisol em fases finais da gestação estava associada com melhor desenvolvimento e escores maiores na Bayley aos 12 meses de idade. É claro que os autores indicam limitações no estudo como as diferentes causas que podem levar as flutuações do cortisol e pretendem acompanhar as crianças por um período maior de tempo para avaliar melhor o desenvolvimento delas.

Na tabela 5 registramos o tipo de estressor que ocorreu em cada tipo de gestação e indicamos também o escore atribuído para cada evento.

Tabela 5. Totais dos Estressores por tipo e escore em todas as gestações e durante a vida de 60 mães de indivíduos com Transtorno Global do Desenvolvimento

ITEM	FATORES ESTRESSORES	SCORE	TODAS	TIPO	Control	Outras	Fora
1	Morte do marido	100	3	0	0	0	3
2	Divórcio	75	8	0	0	0	8
3	Separação do marido	65	15	2	0	0	13
4	Morte de alguém da família	63	40	3	3	0	34
5	Acidentes ou doenças	53	21	4	1	0	16
6	Casamento	50	16	4	3	0	9
7	Perda do emprego	47	13	1	3	1	8
8	Reconciliação com o marido	45	7	1	0	0	6
9	Aposentadoria	45	3	0	0	0	3
10	Doença de alguém da família	44	24	6	2	0	16
11	Nascimento de criança na família	39	39	11	6	0	22
12	Mudança no trabalho	39	9	0	2	0	7
13	Mudança na sua condição financeira	38	31	7	4	0	20
14	Morte de um amigo íntimo	37	10	1	0	0	9
15	Mudança na linha de trabalho	36	9	2	0	0	7
16	Mudança na freq de brigas com o marido	35	17	8	1	0	8
17	Compra de casa de valor alto	31	6	2	0	0	4
18	Término de pagamento de empréstimo	30	14	1	0	0	13
19	Mudança de responsabilidade no trabalho	29	6	2	1	0	5
20	Saída de filho (a) de casa	29	5	0	0	0	5
21	Cônjuge começou ou parou de trabalhar	26	16	3	1	0	12
22	Começo ou abandono dos estudos	26	23	4	4	1	14
23	Acréscimo ou dim. de pessoas morando na casa	25	16	2	1	0	13
24	Mudança de hábitos pessoais	23	17	3	1	0	13
25	Dificuldade com o chefe	23	1	0	0	0	1
26	Mudança no horário de trabalho	20	9	2	0	0	7
27	Mudança de residência	20	19	6	2	0	11
28	Mudança de atividades recreativas	18	13	4	1	1	6
29	Mudança de atividades religiosas	18	12	2	2	0	8
30	Mudanças de atividades sociais	18	12	2	1	0	9
31	Compra a crédito de valor médio	17	13	1	1	0	11
32	Mudança nos hábitos de dormir	16	27	6	3	1	17
33	Mudança na freq de reuniões familiares	15	16	5	1	0	11
34	Mudança nos hábitos de alimentação	15	27	8	2	1	16
35	Assalto	*	3	0	1	0	2
36	Seqüestro	*	0	0	0	0	0
37	Tirou férias estando grávida	13	3	2	0	0	1
38	Passou um natal estando grávida	12	41	19	14	3	18

\* Acrescentados e considerados estresse de 100 pontos

Aplicando o valor do escore de cada fator estressor no total da vida e nas gestações TID e gestações controles temos os dados da tabela 6.

Tabela 6. Valores totais dos eventos estressores considerando o escore de cada um durante a vida, nas gestações que resultaram em filhos com Transtorno Global do Desenvolvimento e filhos não TGD em 60 mães

	Variação	Média	DP	Mediana
Total na Vida	0-2520	496,6	479	375
Gestações TID	0-429	89,4	99,6	58
Gestações Controle	0-234	47,8	62,7	24

Como se percebe pelos valores da média, mediana e desvio padrão nenhuma das distribuições aproxima-se à curva normal. Por outro lado é óbvia a diferença entre o total de estressores que ocorreram nas gestações TID em relação aos controles o que era esperado já que a comparação anterior do número total de estressores havia mostrado diferença significativa.

Na escala de Holmes e Rahe (1967), adaptada no Brasil por Lipp (1984) a distribuição dos estressores pela severidade se dá da seguinte maneira: leve (150-119); moderada (200-299) e severa (300 ou mais). Chama a atenção a média no total da vida que aconteceu com estas mães, 496,6, na faixa severa (indica probabilidade de ter problemas de saúde).

O único trabalho da literatura, similar ao presente trabalho, é o de Beversdorf et.al. (2005). Os autores aplicaram a mesma escala numa amostra de mães de indivíduos com TEA e em controles. Os autores, no entanto, analisam os resultados de maneira diversa não sendo possível comparar o total dos eventos estressores com os resultados desta pesquisa.



Trabalhos adicionais devem ser feitos para avaliar melhor a ocorrência destes eventos estressores em amostras brasileiras. O grupo TID-MACK está realizando estas pesquisas. A autora deste trabalho, por exemplo, aplicou, entre as mães de crianças com síndrome de Down da APAE-Barueri, o mesmo questionário. Estes resultados não foram analisados por que até o momento dispomos de apenas 30 mães entrevistadas.

#### **5.4 As intercorrências obstétricas**

Existem muitas informações na literatura pesquisando a associação entre eventos adversos no período perinatal e risco aumentado da criança apresentar um quadro de TEA no futuro. Tais se desenvolvem desde a década de 1980 e mostram que amostras de gestantes, mães de futuras crianças com TID, quando comparadas com controles exibem um número maior de intercorrências gestacionais. Estes fatores vão desde a utilização de fármacos na gestação, a existências de doenças maternas como infecções ou diabetes até comprometimento do recém-nascido por ser prematuro, ter baixo peso ou sofrer anóxia. Apesar disso não houve a emergência de fatores intercorrentes consistentes e que se repetiam nas diversas amostras (DEYKIN & MACMAHON, 1980; GILLBERG & GILBERG, 1983; MASON-BROTHERS et. al., 1990; ZAMBRINO et al., 1995).

Kolevson, Gross & Reichenberg (2007) revisaram inúmeros trabalhos com o enfoque acima citado. Separando apenas os que apresentavam amostras representativas da população e eram prospectivos concluíram representar fatores de risco: idade materna e paterna avançadas, como discutimos no tópico anterior, local de nascimento materno fora dos Estados Unidos e Europa; peso baixo ao nascimento, prematuridade e hipóxia intraparto.

Em nossa amostra para realizar a investigação de intercorrências gestacionais utilizamos um questionário baseado na publicação de Bryson, Smith e Eastwood (1988). As autoras elaboraram uma escala de fatores pre, peri e neonatais num total de 61 itens. Em nosso questionário utilizamos praticamente todos. Na tabela 7 mostra-se o resultado apurado.

Tabela 7. Intercorrências nas gestações que resultaram em Indivíduos com Transtorno Global do Desenvolvimento; gestações controle e outras gestações

ITEM	FATORES ESTRESSORES DURANTE A GESTAÇÃO	TODAS	TID	Controle	Outras
1	Gestação não foi planejada	31	12	12	7
2	Gestação não foi desejada	9	6	1	2
3	Gestação foi complicada	20	13	5	2
4	Fez pré-natal regularmente	95	43	32	20
5	Teve depressão	9	6	3	0
6	Teve algum exame alterado	7	5	1	1
7	Teve pressão alta	4	3	1	0
8	Teve diabetes	0	0	0	0
9	Teve febre alta	4	2	2	0
10	Teve infecção confirmada	11	8	2	1
11	Teve alguma doença	12	8	3	1
12	Teve internação hospitalar	5	3	2	0
13	Teve perda de sangue	8	5	2	1
14	Teve anemia	5	4	1	0
15	Teve ameaça de parto prematuro (mês)	10	7	2	1
16	Teve parto prematuro	6	3	2	1
17	Tomou antibióticos	9	4	4	1
18	Tomou anticonvulsivantes	2	1	1	0
19	Tomou sedativos ou antidepressivos	1	1	0	0
20	Tomou algum outro tipo de medicamento	20	14	4	2
21	Ultrassom diagnosticou algum problema no bebê	3	0	3	0
22	Bolsa rompeu antes do tempo	11	6	4	1
23	Placenta tinha alguma problema	4	3	1	0
24	Parto foi espontâneo	31	14	9	8
25	Parto foi fórceps	4	1	2	1
26	Parto foi cesárea	46	23	17	6
27	Parto foi demorado	15	11	3	1
28	Bebê estava sentado	6	4	0	2
29	Bebê teve sofrimento	8	6	1	1
30	Bebê eliminou fezes na bolsa das águas	7	3	3	1
31	Bebê pesou menos do que 2.500 kg	8	4	2	2
32	Bebê não chorou logo	10	8	1	1
33	Bebê teve que ser reanimado	5	5	0	0
34	Bebê nasceu roxinho	12	10	1	1
35	Bebê foi entubado	3	3	0	0
36	A nota do bebê no 1º minuto foi < 7	1	1	0	0
37	A nota do bebê no 5º minuto foi < 5	0	0	0	0
38	Bebê teve hemorragia na cabeça	0	0	0	0
39	Bebê teve infecção grave	2	1	1	0
40	Bebê teve defeito congênito	1	0	1	0
41	Bebê teve convulsão	0	0	0	0
42	Teve icterícia (ficou amarelo)	16	7	5	4
43	Fez fototerapia	16	7	5	4
44	Bebê teve alguma outra doença no berçário	1	1	0	0
45	Bebê não sugou o seio materno	7	5	1	1
46	Bebê teve alta até 3 dias de vida	76	33	26	17
47	Teve alta entre 4 e 7 dias de vida	16	8	6	2
48	Teve alta após 7 dias de vida	2	1	1	0

49	Bebê reinternou antes de 30 dias de vida	2	1	0	1
50	Teve doença grave após alta e até 30 dias de vida	2	2	0	0

Na análise dos resultados suprimimos os itens 4, 24, 46 porque não indicam situações anômalas.

Entre as gestações TID os 47 ítems avaliados mostraram: variação de 0 a 23, média de 4,81; mediana de 4; desvio padrão de 4,56. Entre os controles a estatística descritiva é: variação de 0 a 17; média de 2,25; desvio padrão de 3,1; mediana de 1. Para comparar estes resultados utilizamos o teste de Mann-Whitney já que na observação dos gráficos das 2 distribuições percebe-se claramente que não seguem a curva normal. O valor encontrado de  $Z(U) = 3,37$  indica claramente significância estatística com  $p=0,0007$ .

Aparentemente as intercorrências obstétricas que levam a risco maior para o autismo são aquelas que geram risco de dano cerebral como infecções, doenças maternas, uso de fármacos, recém-nascidos prematuros; baixo Apgar, necessidade de entubação oro-traqueal, entre outros (ZWAIGENBAUM et. al., 2002).

A rigor um número muito grande, entre os fatores da tabela 7 são potencialmente danosos para o cérebro fetal: 7, 8, 9, 10, 13, 15, 16, 18, 22, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 41, 48. No entanto selecionamos aquelas mais diretamente envolvidas com risco de dano cerebral apontadas pelo trabalho de Kolevson, Gross & Reichenberg (2007): baixo peso ao nascimento, prematuridade, sofrimento fetal, parto cesáreo; ameaça de aborto; sangramento na gestação. Acrescentamos ainda não chorou logo, teve de ser reanimado, nasceu roxinho, foi entubado. A variável baixo Apgar seria um bom indicador mas a maioria das mães não souberam informar a nota obtida pelo recém-nascido. Ficamos portanto com as intercorrências 13, 16, 26, 29, 30, 31, 33, 34, 35. Entre os casos tivemos um total de 62 e entre os controles 28 (relação 2,2). Assim aparentemente não temos maior expressão destas intercorrências em relação a todo o conjunto uma vez que a média para os casos foi 4,81 e para os controles 2,25 (relação 2,1).

Após o mencionado trabalho de revisão de Kolevson, Gross & Reichenberg (2007) indicando os principais fatores de risco em trabalhos com base populacional diversas outras publicações surgiram investigando diferentes aspectos dos fatores de

risco perinatais para o autismo (WILLIAMS et al., 2008; SCHENDEL & BHASIN, 2008; BILDER et al., ZHANG et al., 2010). Todos apontam fatores de risco com repetição dos já conhecidos: idade materna e paterna; baixo peso ao nascimento; idade gestacional pré-termo. O trabalho de ZHANG é realizado na China e aponta fatores de risco que não foram detectados em trabalhos em países ocidentais, como fumo durante a gestação e exposição secundária ao fumo além de diversas doenças maternas, tanto crônicas como agudas. Os autores afirmam que os dados foram ajustados significando que seria riscos primários. O trabalho de Williams et al., 2008 foi desenvolvido em diferentes regiões da Austrália e os autores chegaram a resultados similares com algumas particularidades: risco maior para mães nascidas fora da Austrália como o sudeste ou nordeste da Ásia. Os autores fizeram também uma interessante análise, possível pelo apreciável número amostral de 368 crianças incluídas com idade máxima de 5 anos. A suposição de que haveria uma “dose” de fatores de risco foi explorada e encontraram que a concentração de fatores como idade gestacional; multiparidade e idade materna avançada num determinado caso potencializam o risco. Este trabalho também mostrou que as crianças autistas com concomitância de fatores de risco gestacionais são mais frequentemente comprometidas intelectualmente ou apresentam história de deficiência do desenvolvimento neuropsicomotor.

O trabalho de Schendel e Bhasin (2008) explora mais profundamente esta situação. As duas autoras trabalhando com uma grande amostra do CDC de Atlanta averiguada de diferentes maneiras a partir do nascimento entre 1981 a 1993 (total de 434091 indivíduos vivos). Identificaram 617 crianças com diagnóstico de autismo entre três e 10 anos de idade. Constituíram uma amostra controle randomizada e pareada por ano de nascimento. Concluíram que a prevalência de autismo em crianças de baixo peso ao nascimento é menor do que para outros problemas de desenvolvimento. Risco de 4 vezes maior de desenvolver autismo foi encontrado para meninas com deficiência intelectual. Os autores acreditam existir uma diminuição na proporção masculino/feminino à medida que a idade gestacional ou baixo peso ao nascimento declina e que tais fatores poderiam ser marcadores para a heterogeneidade etiológica no autismo.

Como se percebe há uma rica e crescente literatura sobre as intercorrências perinatais como fatores de risco no desenvolvimento dos TEA. O presente trabalho

insere-se nesta linha e representa um primeiro esforço para elucidar estes fatores entre nós.

## 6. CONCLUSÕES

1. A média da idade paterna entre os casos foi de 30,4 anos e dos controles foi de 29 anos. Esta diferença não é estatisticamente significativa;
2. A média idade materna foi de 26,3 anos entre os casos e 25,5 anos entre controles. Esta diferença não é estatisticamente significativa;
3. 18% dos indivíduos com TEA foram produto de gestações únicas. Entre os demais 16/49 (33%) dos indivíduos TID foram produto de primeira gestação e, portanto, 67% foram produto da segunda ou mais gestações. Entre os controles, 28/59 (47%) foram produto da primeira gestação e 53 da segunda ou mais gestações. Esta diferença não é estatisticamente significativa;
4. A investigação de 38 estressores psicológicos mostrou que a quantidade de estressores na vida das 60 mães foi expressivo, com valor mínimo de 3 e máximo de 43, média de 22. Nas gestações que resultaram em indivíduos com TID a média da ocorrência de estressores foi de 6,3 e entre os controles tivemos média de estressores de 4,3. Esta diferença é significativa com  $p=0,0035$ ;
5. Considerando os escores relativos para cada um dos 38 estressores detectamos que a média no total de vida das mães foi de 496, considerada faixa intensa para probabilidade de desenvolver doença. Entre as gestações dos casos TID a média foi de 89,4 e entre os controles foi de 47,8;
6. A pesquisa de 47 intercorrências obstétricas revelou: entre as gestações TID a variação foi de 0 a 23, média de 4,81. Entre os controles a variação foi de 0 a 17; média de 2,25. Esta diferença é significativa com  $p=0,0007$ ;
7. Não parece haver diferença na frequência de intercorrências que levam mais provavelmente a risco de dano cerebral: baixo peso ao nascimento, prematuridade, sofrimento fetal, parto cesáreo; ameaça de aborto; sangramento na gestação; reanimação, nasceu roxinho, foi entubado em relação às demais intercorrências. Assim, entre os casos tivemos um total de 62 e entre os controles 28 (relação 2,2) destes fatores

enquanto que para o total a média para os casos foi 4,81 e para os controles 2,25 (relação 2,1).

## 7. REFERÊNCIAS

ABRAHAMAS, B.S.; GESCHWIND, D.H. Connecting Genes to Brain in the Autism Spectrum Disorders. *Archives of Neurology*, v.67, supl. 4, p. 395-399, 2010.

AMARAL, D.G.; SCHUMANN, C.M.; NORDHAL, C.W. Neuroanatomy of Autism. *Trends in Neuroscience*, v.31, n.3, p.137-144, 2008.

ANDERSON, G.M. et.al. Placental Trophoblast Inclusions in Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry*, v.61, p.487-491, 2007.

ANTHONY, B. et.al. Pharmacology and cell metabolism: alcohol exposure alters cell cycle and apoptotic events during early neurulation. *Alcohol & Alcoholism*, v.43, no.3, p. 261–273, 2008.

ARNDT, T. L., STODGELL, C. J., RODIER, P. M. The teratology of autism. *International Journal of Neuroscience*, v.23, p. 189-199, 2005.

BANG, W., LEE, S.S. The factors affecting pregnancy outcomes in the second trimester pregnant women. *Nutrition Research and Practice*, v. 3, supl. 2, p.134-140, 2009.

BARON-COHEN, S.; LESLIE, A.M.; FRITH, U. Does the autistic child have a “theory of mind?” *Cognition*, v. 21, p. 37-46, 1985.

BATTAGLIA, A.; CAREY, J.C. Etiologic Yield of Autistic Spectrexposure rum Disorder: A Prospective Study. *American Journal of Medical Genetics, Part C, Seminars in Medical Genetics*, vol. 142C, p. 3–7, 2006.

BEVERSDORF, D.Q. et.al. Timing of Prenatal Stressors and Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, vol.35, no. 4, 2005.

BILDER, D., PINBOROUGH-ZIMMERMAN, J., MILLER, J., MCMHON, W. Prenatal, Perinatal and Neonatal Factors Associated With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*, vol. 123, p.1293-1300, 2009.

BISHOP S., CAHAGAN S. & Catherine LORD, C.. Re-examining the core features of autism: a comparison of autism spectrum disorder and fetal alcohol spectrum disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, v. 48, p. 1111-1121, 2007.

BROMLEY, R.L; BAKER, G.A.; MEADOR, K.J. Cognitive abilities and behavior for children exposed to antiepileptic drugs in uterus. *Current Opinion in Neurology*, vol.22, supl. 2, p.162–166, 2009.



BRYSON, S.,E.; SMITH, I.,M.; EASTWOOD, D. Obstetrical Suboptimality in Autistic Children. *Journal American Academy Child Adolescent Psychiatry*, vol. 4, p. 418-422, 1988.

CABRERA, E.L. et.al. Effects of prenatal exposure to a mild chronic variable stress on body weight, preweaning mortality and rat behavior. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 32: p.1229-1237, 1999.

CARVALHEIRA, G., VERGANI, N., BRUNONI, D. Genética do autismo. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 26, n. 4, p. 270-272, 2004.

CDC-AUTISM AND DEVELOPMENTAL DISABILITIES MONITORING NETWORK SURVEILLANCE YEAR 2006. Prevalence of autism spectrum disorders: autism and developmental disabilities monitoring network, United States, 2006. *MMWR Surveill Summ*. v. 58, p. 1-20, 2009.

COSTA, Maria Ione Ferreira e MAIA, Henrique Gil da Silva. Diagnóstico genético e clínico do autismo infantil. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 1998, vol. 56 (1). 2431. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 26, n. 4, p. 270-272, 2004.

CHAKRABARTI, S. & FOMBONNE, E. Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. *American Journal of Psychiatry*, v.162, n.6, p.1133-41, 2005.

CROEN, L.A., NAJJAR, D.V., FIREMAN, B., GREYER, J.K. Maternal and Paternal Age and Risk for Autism Spectrum Disorders. *Archives Pediatric Adolescent Medicine*, v.161, p. 334-340, 2007.

DAVIS, E. et.al. Autism and developmental abnormalities in children with perinatal cocaine exposure. *Journal of Medical Association*, v.84, p.315-319, 1992.

DAVIS, E.P.; SANDMAN, C.A. The Timing of Prenatal Exposure to Maternal Cortisol and Psychosocial Stress is Associated with Human Infant Cognitive Development. *Child Development*, vol., 81, spl.1, p. 131-148, 2010.

DAWSON, G. Recent advances in research on early detection, causes, biology, and treatment of autism spectrum disorders. *Current Opinion in Neurology*, v.23, p. 95-96, 2010.

DAWSON, G., ASHMAN, S.B., CARVER, L.J. The role of early experience in shaping behavioral and brain development and its implications for social policy. *Development and Psychopathology*, vo.l.12, p. 695-712, 2000.

DIEGO, M.A. et.al. Prenatal Depression Restricts Fetal Growth. *Early Human Development*, v. 85, supl. 1, p.65-70, 2009.

DIPIETRO, J. The Role of Prenatal Maternal Stress in Child Development. *Current Directions in Psychological Science*, v.13, n.2, 2004.

DURKIN, M.S. et.al. Advanced Parental Age and the Risk of Autism Spectrum Disorders. *American Journal of Epidemiology*, v.168, n.11, p. 1268-1276, 2008.

FIAES, C.S., BICHARA, I.D. Brincadeiras de faz-de-conta em crianças autistas: limites e possibilidades numa perspectiva evolucionista. *Estudos de Psicologia*, v.14, supl. 3, p. 231-238, 2009.

FISCHER-TERWORTH, C.; PROBST, P. Obsessive-compulsive phenomena and symptoms in Asperger Disorder and High-Functioning Autism: An evaluation literature review. *Life Span and Disability*, XII, 1, p. 5-27, 2009.

FREIRE, T.M. et.al. Efeitos do consumo de bebida alcoólica sobre o feto. *Revista Brasileira de Ginecologia*, v. 27, supl. 7, p.376-81, 2007.

FOMBONNE E., Is exposure to alcohol during pregnancy a risk factor for autism? *Journal of Autism Developmental Disorders*, v. 32, supl. 3, 2002.

GADIA, C. A., TUCHMAN, R., ROTTA, N. T. Autismo e doenças invasivas do desenvolvimento. *Jornal de Pediatria*, v. 80, p. S83-S94, 2004.

GABIS, L.; POMEROY, J.; ANDRIOLA, M.R. Autism and epilepsy: Cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy & Behavior*, v.7, p.652-656, 2005.

GILLBERG, C. Maternal age and infantile autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v.10, p.293-297, 1980.

GILLBERG, C. et.al. Autism Under Age 3 Years: A Clinical Study of 28 Cases Referred for Autistic Symptoms in Infancy. *Journal of Child Psychology Psychiatry*, n.6, p. 921-934, 1990.

GUPTA, A. R. & STATE, M. W. Autismo: genética. *Revista Brasileira Psiquiatria*, v. 28, supl. I, p. S29-S38, 2006.

HARRIS, S. R.; MACKAY, L. L. J. & OSBORN, J. A. Autistic Behaviors in offspring of mothers abusing Alcohol and Other Drugs: A Series of Case Reports. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. v. 19, n. 3, p.660-665, 1995.

HERBERT, M.R. Autism and environmental genomics. *Neurotoxicology*, n. 27, p.671-684, 2006.

HERBERT, M.R. Contributions of the environment and environmentally vulnerable physiology to autism spectrum disorders. *Current Opinion in Neurology*, v. 23, p. 103-110, 2010.

HUIZINK, A.C. et.al. Chernobyl exposure as stressor during pregnancy and hormone levels in adolescent offspring. *Journal of Epidemiological Community Health*. v. 62, supl.4, p.1-13, 2008.

JUUL-DAM, N. et.al. Prenatal, Perinatal and Neonatal Factors in Autism, Pervasive Developmental Disorder Not-Otherwise Specified, and the General Population. Official Journal of the American Academy of Pediatrics. v. 107, n. 4, 2007.

KINNEY, D.K. et.al. Autism Prevalence Following Prenatal Exposure to Hurricanes and Tropical Storms in Louisiana. Journal of Autism and Developmental Disorders, vol.38, p. 481–488, 2008.

KOBAYASHI et. al. Children's and adults' neural bases of verbal and nonverbal 'Theory of Mind'. Neuropsychologia, v.45, supl. 7, p. 1522-1532, 2007.

KOGAN MD; BLUMBERG SJ, SCHIEVE LA. Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. Pediatrics, vol.124, p.1395-1403, 2009.

KOLEVSON, A.; GROSS, R.; REICHENBERG, A. Prenatal and Perinatal Risk Factors for Autism. Archives of Pediatric and Adolescent Medicine, v.161, p.326-333, 2007.

KOZMA, C. Valproic Acid Embriopathy: Report of Two Siblings With Furder Expansion of the Phenotypic Abnormalities and a Review of the Literature. American Journal of Medical Genetics, v., 98, p. 168-175, 2001.

KLIN, A. Autismo e Síndrome de Asperger: uma visão geral. Revista Brasileira de Psiquiatria, v.28, supl.1, p. S3-S11, 2006.

KLIN, A., MERCADANTE, M. T. Autismo e Transtornos Invasivos do Desenvolvimento. Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 28, supl. 1, p. 1-2, 2006.

KLUGER, B.M., MEADOR, K.J. Teratogenicity of Antiepileptic Medications. Seminary of Neurology, v. 28, supl.3, p. 328–335, 2008.

LANDRIGAN, P.J. What causes autism? Exploring the environmental contribution. Current Opinion in Pediatrics, v. 22, p. 219–225, 2010.

LARSSON, H.J. et.al. Risk Factors for Autism: Perinatal Factors, Parental Psychiatric History and Socioeconomic Status. American Journal of Epidemiology, v.161, n. 10, 2005.

LEVY, S.E.; MANDELL, D.S.; SCHULTZ, R.T. Autism. Lancet, v. 374, p. 1627–1638, 2009.

LI, J. et.al. A Nationwide Study on the Risk of Autism After Prenatal Exposure to Maternal Bereavement. Official Journal of the American Academy of Pediatrics, v.123, p.1102-1107, 2009.

LIBBEY, J.E. et.al. Autistic disorder and viral infections. Journal of Neurovirology, v.11, p.1-10, 2005.

- LIMPEROPOULOS, C. et.al. Positive Screening for Autism in Ex-Preterm Infants: Prevalence and Risk Factors. *Official Journal of the American Academy of Pediatrics*, v.121, p. 758-765, 2008.
- LINGAM, R. et.al. Prevalence of autism and parentally reported triggers in a north east London population. *Arch. Dis. Child*, v.88, p.666–670, 2003.
- LONDON, E.; ETZEL, R.A. The Environment as an Etiologic Factor in Autism: A New Direction for Research. *Environmental Health Perspectives*, vol.108, supl.3,p. 401-404, 2000.
- LOTSPREICH, L.J. et.al. Investigation of Neuroanatomical Differences Between Autism and Asperger Syndrome. *Archives of Genetic Psychiatry*, v..61, p. 291-299, 2004.
- MARKRAM, H.; RINALDI, T.; MARKRAM, K. The Intense World Syndrome – an alternative hypothesis for autism. *Frontiers in Neuroscience*, v. 1, p. 77-96, 2007.
- MARTELETO, M.R.F., PEDROMÔNICO, M.R.M. Validade do Inventário de Comportamentos Autísticos (ICA): estudo preliminar. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, Vol. 27, n. 4, p. 295-301, 2005.
- MASON et. al. Theory of Mind disruption and recruitment of the right hemisphere during narrative comprehension in autism. *Neuropsychologia*, v.46, supl.1, p.269-280, 2008.
- MAY-BENSON, T.A., KOOMAR, J.A., TEASDALE, A. Incidence of pre, peri, and pos-natal birth and developmental problems of children with sensory processing disorder and children with autism spectrum disorder. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, v.3, p. 1-12, 2009.
- MEADOR, K.J. et.al. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *The New England Journal of Medicine*, v. 16, p. 1597–1605, 2009.
- MEHLER, M.F.; PURPURA, D.P. Autism, fever, epigenetics and the locus coeruleus. *Brain Research Reviews*, v. 59, p.388-392, 2009.
- MERCADANTE, M.T., GAAG, R.J.V. DER., SCHWARTZMAN, J.S. Transtornos invasivos do desenvolvimento não-autísticos: síndrome de Rett, transtorno desintegrativo da infância e transtornos invasivos do desenvolvimento sem outra especificação. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. V. 28, supl. I, p. 12-20, 2006.
- MILLER, M.T. et.al. Autism associated with conditions characterized by developmental errors in early embryogenesis: a mini review. *Internacional Journal of Developmental Neuroscience*, v. 23, p. 201-219, 2005.

MOSCONI, M.W. et. al. Longitudinal Study of Amygdala Volume and Joint Attention in 2- to 4-Year-Old Children With Autism. *Archives of General Psychiatry*, v.66, n..5, p. 509-516, 2009.

MOURIDSEN, S.E. et.al. Season of Birth in Infantile Autism and Other Types of Childhood Psychoses. *Child Psychiatry and Human Development*, v.25, supl. 1, 1994.

NANSON, J. L. Autism in fetal alcohol syndrome: a report of six cases. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, v. 16, p. 558–565, 1992.

OBEL, C. et.al. Stress and salivary cortisol during pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*, v., 30, p 647-656, 2005.

PARKS, K.A. et.al. Assessing alcohol problems in female DWI offenders. *Alcohol Clinical Experimental Research*, v.20, p. 434-439, 1996.

PEREIRA, A; RIESGO, R.S.; WAGNER, M. B. Autismo infantil: tradução e validação da *Childhood Autism Rating Scale* para uso no Brasil. *Jornal de Pediatria (Rio J)*, v. 84, p. 487-494, 2008.

ROMMELSE, N.N.J. et.al. Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *European Child and Adolescence Psychiatry*, v.19, p. 281-295, 2010.

SANCHES, C.P. Intercorrências Perinatais em Indivíduos com Transtornos Invasivos do Desenvolvimento. Dissertação de Mestrado. Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, 2010.

SAHA, S. et.al. Advanced Paternal Age Is Associated with Impaired Neurocognitive Outcomes during Infancy and Childhood. *Plos Medicine*, v.6, 2009.

SATO, F.P. et.al. Instrumento para rastreamento dos casos de transtorno invasivo do desenvolvimento: estudo preliminar de validação. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 31, n.1, p. 30-33, 2009.

SCHENDEL, D.; BHASIN, T.K. Birth Weight and Gestational Age Characteristics of Children With Autism, Including a Comparison With Other Developmental Disabilities. *Official Journal of the American Academy of Pediatrics*, 121; p.1155-1164, 2008.

SCHWARTZMAN, J.S. *Autismo Infantil*. São Paulo: Ed. Memnon, 2003.

SCHNEIDER, M.L.; MOORE, C.F.; KRAEMER, G.W. Moderate Level Alcohol During Pregnancy, Prenatal Stress, or Both and Limbic-Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis Response to Stress in Rhesus Monkeys. *Child Development*, v. 75, n.1, p. 96-109, 2004.

SMITH, I.M.; BRYSON, S.E. Monozygotic Twins Concordant for Autism and Hyperlexia. *Development Medicine and Child Neurology*, v. 30, p. 527-535, 1988.

STRATHEAM, L. The elusive etiology of autism: nature and nurture? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, v.11, p.1-3, 2009.

STEFFENBURG, S. et. al. A Twin Study of Autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *Journal of Psychology and Psychiatry*, v.30, n. 3, p. 405-416, 1989.

STOLTEMBERG, C. et.al. The Autism Birth Cohort: a paradigm for gene-environment-timing research. *Molecular Psychiatry*, v.15, p. 676-680, 2010.

STROMLAND, K. et.al. Autism in Thalidomide Embriopathy: a population study.

TUCHMAN, R.; MOSHÉ, S.L.; RAPIN, I. Convulsing toward the Pathopsysiology of autism. *Brain Development*, v. 31, Supl.2, p. 95-103, 2009.

URIZAR, G.G. JR. et.al. Impact of stress reduction instructions on stress and cortisol levels during pregnancy. *Biological Psychology*, v. 67, p. 275-282, 2004.

VENTOLA et. al. Differentiating between Autism Spectrum Disorders and Other Developmental Disabilities in Children Who Failed a Screening Instrument for ASD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 37, p. 425-436, 2007.

WAKEFIELD, A. J. MMR vaccination and autism. *Lancet*, v. 354, p. 949-950, 1999.

WEGIEL, J. et.al. The neuropathology of autism: defects of neurogenesis and neuronal migration, and dysplastic changes. *Acta Neuropathologica*, v., 119, p. 755-770, 2010.

WEINSTOCK, M. Does Prenatal Stress Impair Coping and Regulation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 21, n. 1, p.1-10, 1997.

WEISS, B.; LANDRIGAN, P.J. The Developing Brain and the Environment: An Introduction. *Environmental Health Perspectives*, v. 108, suppl. 3, p. 373-374, 2000.

WILLIAMS, G. et.al. Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. *Developmental Medicine & Child Neurology*, v. 43, p. 202-206, 2001.

WILLIAMS, J.G.; HIGGINS, J.P.T.; BRAYNE, C.E.G. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Archives of Disease in Childhood*, v. 91, p. 8-15, 2006.

WILLIAMS, D. Understanding Autism and Related Disorders: What Has Imaging Taught Us? *Neuroimaging Clinics of North America*, v. 17, suppl. 4, p. 1-18, 2007.

WILLIAMS, K., HELMER, M., DUNCAN, G.,W., PEAT, J.,K., MELLIS, C., M. Perinatal and maternal risk factors for autism spectrum disorders in New South Wales, Australia. *Child Care Health Developmental*, vol. 34, p.249-256, 2008.

WILKERSON, D.S. et.al. Perinatal complications as predictors of infantile autism. *International Journal of Neuroscience*, v., 112, p.1085-1098, 2002.

WINDHAM, G.C. et.al. Autism Spectrum Disorders in Relation to Distribution of Hazardous Pollutants in the San Francisco Bay Area. *Environmental Health Perspectives*, v. 114, n. 9, p. 1438-1444, 2006.

WHITEHOUSE, A.J.O. et.al. Maternal life events during pregnancy and offspring language ability in middle childhood: The Western Australian Pregnancy Cohort Study. *Early Human Development*, p. 1-6, 2010a.

WHITEHOUSE, A.J.O. et.al. Fetal androgen exposure and pragmatic language ability of girls in middle childhood: Implications for the extreme male-brain theory of autism. *Psychoendocrinology*, 2010 b.

WOO, E.J. et.al. Vaccine Risk Perception Among Reporters of Autism After Vaccination: Vaccine Adverse Event Reporting System 1990-2001. *American Journal of Public Health*, v. 94, n. 6, p. 990-995, 2004.

ZHANG, X., LV, C., TIAN, J., MIAO R., XI, W., HERTZ-PICCIOTTO, I. Prenatal and Perinatal Factors for Autism in China. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, vol. 40, p.1311-1321, 2010.

ZILBOVICIUS, M., MERESSE, M., BODDAERT, N. Autismo: neuroimagem. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 28 (Supl.I), p.S1-S28, 2006.

ZWAIGENBAUM, L. et.al. Pregnancy and birth complications in autism and liability to the broader autism phenotype. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v.41, p. 572-579, 2002.

## 8. ANEXOS

Anexo 1 : Instrumentos de triagem para diagnóstico de TEA: ABC e ASQ

### 1.1. Protocolo de registro do inventário de Comportamentos Autísticos (ABC)

		E	R	C	L	P
		S	E	O	G	S
01	Gira em torno de si por longo período de tempo			4		
02	Aprende uma tarefa mas esquece rapidamente					2
03	É raro atender estímulo não-verbal social/ambiente (expressões, gestos, situações)		4			
04	Ausência de resposta para solicitações verbais - venha cá; sente-se			1		
05	Usa brinquedos inapropriadamente			2		
06	Pobre uso da discriminação visual (fixa uma característica objeto)	2				
07	Ausência do sorriso social		2			
08	Uso inadequado de pronomes (eu por ele)				3	
09	insiste em manter certos objetos consigo			3		
10	Parece não escutar (suspeita-se de perda de audição)	3				
11	Fala monótona e sem ritmo			4		
12	Balança-se por longos períodos de tempo			4		
13	Não estende o braço para ser pego (nem o fez quando bebê)		2			
14	Fortes reações frente a mudanças no ambiente					3
15	Ausência de atenção ao seu nome quando entre 2 outras crianças				2	
16	Corre interrompendo com giros em torno de si, balanceio de mãos			4		
17	Ausência de resposta para expressão facial/sentimento de outros		3			
18	Raramente usa "sim" ou "eu"				2	
19	Possui habilidade numa área do desenvolvimento					1
20	Ausência de respostas a solicitações verbais envolvendo o uso de referenciais de espaço				1	
21	Reação de sobressalto a som intenso (suspeita de surdez)	3				
22	Balança as mãos			4		
23	Intensos acessos de raiva e/ou frequentes "chiliques"					3
24	Evita ativamente o contato visual		4			
25	Resiste ao toque / ao ser pego / ao carinho		4			
26	Não reage a estímulos dolorosos	3				
27	Difícil e rígido no colo (ou foi quando bebê)		3			
28	Flácido quando no colo		2			
29	Apona para indicar objeto desejado				2	
30	Anda nas pontas dos pés			2		
31	Machuca outros mordendo, batendo, etc					2
32	Repete a mesma frase muitas vezes				3	
33	Ausência de imitação de brincadeiras de outras crianças		3			
34	Ausência de reação do piscar quando luz forte incide em seus olhos	1				
35	Machuca-se mordendo, batendo a cabeça, etc.			2		
36	Não espera para ser atendido (quer as coisas imediatamente)					2
37	Não aponta para mais que cinco objetos				1	
38	Dificuldade de fazer amigos		1			



		E S	R E	C O	L G	P S
39	Tapa as orelhas para váns sons	4				
40	Gira, bate objetos muitas vezes			4		
41	Dificuldade para o treino de toaleta					1
42	Usa de 0 a 5 palavras/dia para indicar necessidades e o que quer				2	
43	Frequentemente muito ansioso ou medroso		3			
44	Franze, cobre ou virar os olhos quando em presença de luz natural	3				
45	Não se veste sem a ajuda					1
46	Repete constantemente as mesmas palavras e/ou sons				3	
47	"Olha através" das pessoas		4			
48	Repete perguntas e frases ditas por outras pessoas				1	
49	Frequentemente inconsciente dos perigos de situações e do ambiente					2
50	Prefere manipular e ocupar -se com objetos inanimados					4
51	Toca, cheira ou lambe objetos do ambiente			3		
52	Frequentemente não reage visualmente á presença de novas pessoas	3				
53	Repete sequências de comportamentos complicados (cobrir coisas, por ex)			4		
54	Destruutivo com seus brinquedos e coisas da família			2		
55	O atraso no desenvolvimento identificado antes dos 30 meses					1
56	Usa mais que 15 e menos que 30 frases diárias para comunicar-se				3	
57	Olha fixamente o ambiente por longos períodos de tempo	4				

## 1.2 ASQ – Questionário de Comportamento e Comunicação Social

		Sim	Não
1	Ele é capaz de conversar usando frases curtas ou sentenças?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Se não, prossiga para questão 9.</b>		
2	Ele fala com você só para ser simpático (mais do que para obter algo)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Você pode ter um diálogo (por exemplo, ter uma conversa com ele que envolva alternância, isto é, um de cada vez) a partir do que você disse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Ele usa frases estranhas ou diz algumas coisas repetidamente da mesma maneira? Isto é, ele copia ou repete qualquer frase que ele ouve outra pessoa dizer, ou ainda, ele constrói frases estranhas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Ele costuma usar socialmente perguntas inapropriadas ou declarações? Por exemplo, ele costuma fazer perguntas pessoais ou comentários em momentos inadequados?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Ele costuma usar os pronomes de forma invertida, dizendo você ou ele quando deveria usar eu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Ele costuma usar palavras que parece ter inventado ou criado sozinho, ou usa maneiras estranhas, indretas, ou metafóricas para dizer coisas? Por exemplo, diz "chuva quente" ao invés de vapor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Ele costuma dizer a mesma coisa repetidamente, exatamente da mesma maneira, ou insiste para você dizer as mesmas coisas muitas vezes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Existem coisas que são feitas por ele de maneira muito particular ou em determinada ordem, ou seguindo rituais que ele te obriga fazer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Até onde você percebe, a expressão facial dele geralmente parece apropriada à situação particular?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Ele alguma vez usou a tua mão como uma ferramenta, ou como se fosse parte do próprio corpo dele (por exemplo, apontando com seu dedo, pondo a sua mão numa maçaneta para abrir a porta)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Ele costuma ter interesses especiais que parecem esquisitos a outras pessoas (e.g., semáforos, ralos de pia, ou itinerários de ônibus)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Ele costuma se interessar mais por partes de um objeto ou brinquedo (e.g., girar as rodas de um carro), mais do que usá-lo com sua função original?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		Sim	Não
14	Ele costuma ter interesses específicos, apropriados para sua idade e para seu grupo de colegas, porém estranhos pela intensidade do interesse (por exemplo, conhecer todos os tipos de trens, conhecer muitos detalhes sobre dinossauros)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Ele costuma de maneira estranha olhar, sentir/examinar, escutar, provar ou cheirar coisas ou pessoas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Ele costuma ter maneirismos ou jeitos estranhos de mover suas mãos ou dedos, tal como "um bater de asas" ( <i>flapping</i> ), ou mover seus dedos na frente dos seus olhos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Ele costuma fazer movimentos complexos (e esquisitos) com o corpo inteiro, tal como girar, pular ou balançar repetidamente para frente e para trás?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Ele costuma machucar-se de propósito, por exemplo, mordendo o braço ou batendo a cabeça?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Ele tem algum objeto (que não um brinquedo macio ou cobertor) que ele carrega por toda parte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Ele tem algum amigo em particular ou um melhor amigo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Quando ele tinha 4-5 anos ele repetia ou imitava espontaneamente o que você fazia (ou a outras pessoas) (tal como passar o aspirador no chão, cuidar da casa, lavar pratos, jardinagem, consertar coisas) <sup>7</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Quando ele tinha 4-5 anos ele apontava as coisas ao redor espontaneamente apenas para mostrar coisas a você (e não porque ele as desejava)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Quando ele tinha 4-5 anos ele costumava usar gestos para mostrar o que ele queria (não considere se ele usava sua mão para apontar o que queria)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Quando ele tinha 4-5 anos usava a cabeça pra dizer sim?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Quando ele tinha 4-5 anos sacudia a sua cabeça para dizer não?"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Quando ele tinha 4-5 anos ele habitualmente olhava você diretamente no rosto quando fazia coisas com você ou conversava com você?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	Quando ele tinha 4-5 anos sorria de volta se alguém sorrisse para ele?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	Quando ele tinha 4-5 anos ele costumava mostrar coisas de seu interesse para chamar a sua atenção?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	Quando ele tinha 4-5 anos ele costumava dividir coisas com você, além de alimentos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		Sim	Não
30	Quando ele tinha <b>4-5</b> anos ele costumava querer que você participasse de algo que o estava divertindo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31	Quando ele tinha <b>4-5</b> anos ele costumava tentar confortá-lo se você ficasse triste ou magoado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32	Entre as idades de <b>4 a 5</b> anos. quando queria algo ou alguma ajuda, costumava olhar para você e fazia uso de sons ou palavras para receber sua atenção?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33	Entre as idades de <b>4 a 5</b> anos tinha expressões faciais normais, isto é, demonstrava suas emoções por expressões faciais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34	Quando ele estava com <b>4</b> ou <b>5</b> anos ele costumava participar espontaneamente <b>e/ou</b> tentava imitar ações <b>em jogos sociais</b> – tais como "Polícia e Ladrão" ou "Pega-Pega"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35	Quando ele estava com <b>4</b> ou <b>5</b> anos jogava jogos imaginários ou brincava de "faz de conta" ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36	Quando ele estava com <b>4</b> ou <b>5</b> anos parecia interessado em outras crianças da mesma idade que ele não conhecia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37	Quando ele estava com <b>4</b> ou <b>5</b> anos reagia positivamente quando outra criança aproximava-se dele?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38	Quando ele estava com <b>4</b> ou <b>5</b> anos, se você entrasse no quarto e iniciasse uma conversa com ele sem chamar seu nome, ele habitualmente te olhava e prestava atenção em você?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39	Quando ele estava com <b>4</b> ou <b>5</b> anos ele costumava brincar de "faz de conta" com outra criança, de forma que você percebia que eles estavam entendendo ser uma brincadeira?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40	Quando ele estava com <b>4</b> ou <b>5</b> anos ele brincava cooperativamente em jogos de grupo, tal como esconde-esconde e jogos com bola?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Anexo 2. Questionário sobre eventos estressores

ITEM	FATORES ESTRESSORES	SCORE
1	Morte do marido	100
2	Divórcio	75
3	Separação do marido	65
4	Morte de alguém da família	63
5	Acidentes ou doenças	53
6	Casamento	50
7	Perda do emprego	47
8	Reconciliação com o marido	45
9	Aposentadoria	45
10	Doença de alguém da família	44
11	Nascimento de criança na família	39
12	Mudança no trabalho	39
13	Mudança na sua condição financeira	38
14	Morte de um amigo íntimo	37
15	Mudança na linha de trabalho	36
16	Mudança na freq de brigas com o marido	35
17	Compra de casa de valor alto	31
18	Término de pagamento de empréstimo	30
19	Mudança de responsabilidade no trabalho	29
20	Saída de filho (a) de casa	29
21	Cônjuge começou ou parou de trabalhar	26
22	Começo ou abandono dos estudos	26
23	Acréscimo ou dim. de pessoas morando na casa	25
24	Mudança de hábitos pessoais	23
25	Dificuldade com o chefe	23
26	Mudança no horário de trabalho	20
27	Mudança de residência	20
28	Mudança de atividades recreativas	18
29	Mudança de atividades religiosas	18
30	Mudanças de atividades sociais	18
31	Compra a crédito de valor médio	17
32	Mudança nos hábitos de dormir	16
33	Mudança na freq de reuniões familiares	15
34	Mudança nos hábitos de alimentação	15
35	Assalto	*
36	Seqüestro	*
37	Tirou férias estando grávida	13
38	Passou um natal estando grávida	12

\* Acrescentados e considerados estresse de 100 pontos

**Anexo 3. Questionário Obstétrico. Eventos que aconteceram durante a gestação, ao nascimento e na vida pós-natal.**

EVENTO		NÃO SEI	NÃO	SIM	SE SIM, EM QUAL GESTAÇÃO / QUAL REMÉDIO
1	Gestação não foi planejada				
2	Gestação não foi desejada				
3	Gestação foi complicada				
4	Fez pré-natal regularmente				
5	Teve depressão				
6	Teve algum exame alterado				
7	Teve pressão alta				
8	Teve diabetes				
9	Teve febre alta				
10	Teve infecção confirmada				
11	Teve alguma doença				
12	Teve internação hospitalar				
13	Teve perda de sangue				
14	Teve anemia				
15	Teve ameaça de parto prematuro (mês)				
16	Teve parto prematuro				
17	Tomou antibióticos				
18	Tomou anticonvulsivantes				
19	Tomou sedativos ou antidepressivos				
20	Tomou algum outro tipo de medicamento				

EVENTO	NÃO SEI	NÃO	SIM	SE SIM, EM QUAL GESTAÇÃO / QUAL REMÉDIO
21 Ultrassom diagnosticou algum problema no bebê				
22 Bolsa rompeu antes do tempo				
23 Placenta tinha alguma problema				
24 Parto foi espontâneo				
25 Parto foi fórceps				
26 Parto foi cesárea				
27 Parto foi demorado				
28 Bebê estava sentado				
29 Bebê teve sofrimento				
30 Bebê eliminou fezes na bolsa das águas				
31 Bebê pesou menos do que 2.500 kg				
32 Bebê não chorou logo				
33 Bebê teve que ser reanimado				
34 Bebê nasceu roxinho				
35 Bebê foi entubado				
36 A nota do bebê no 1° minuto foi < 7				
37 A nota do bebê no 5° minuto foi < 5				
38 Bebê teve hemorragia na cabeça				
39 Bebê teve infecção grave				
40 Bebê teve defeito congênito				
41 Bebê teve convulsão				

EVENTO	NÃO SEI	NÃO	SIM	SE SIM, EM QUAL GESTAÇÃO / QUAL REMÉDIO
42 Teve icterícia (ficou amarelo)				
43 Fez fototerapia				
44 Bebê teve alguma outra doença no berçário				
45 Bebê não sugou o seio materno				
46 Bebê teve alta até 3 dias de vida				
47 Teve alta entre 4 e 7 dias de vida				
48 Teve alta após 7 dias de vida				
49 Bebê reinternou antes de 30 dias de vida				
50 Teve alguma doença grave após a alta e até 30 dias de vida				



**Termo de consentimento ao sujeito da pesquisa e da Instituição.**

**8.1 Carta de Informação ao Sujeito de Pesquisa**



**UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE**

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento

**CARTA DE INFORMAÇÃO AO SUJEITO DE PESQUISA**

A presente pesquisa se propõe a estudar o histórico das gestações de mães de pacientes com o diagnóstico de Transtornos Invasivos do Desenvolvimento em atendimento na APAE de Baruei – SP e na AVAPE-SP.

Os dados para o estudo serão obtidos através de um questionário aberto, aplicado nas mães dos pacientes com Transtornos Invasivos do Desenvolvimento nas dependências da própria APAE pela pesquisadora. O mesmo questionário será aplicado a mães de crianças com síndrome de Down com o objetivo de ter uma amostra controle.

Este material será posteriormente analisado e será garantido sigilo absoluto das questões respondidas e da identificação das participantes da pesquisa.

A divulgação do trabalho terá finalidade acadêmica, esperando contribuir para um maior conhecimento do tema estudado. Aos participantes cabe o direito de retirar-se do estudo em qualquer momento, sem prejuízo algum.

Os dados coletados serão utilizados na dissertação de Mestrado da musicoterapeuta Rebeca Fogaça Porto, aluna do Programa de Mestrado em Distúrbios do Desenvolvimento da Universidade Presbiteriana Mackenzie.

Prof. Dr. Décio Brunoni  
Universidade Presbiteriana Mackenzie  
Fone: 2114-8707

Rebeca Fogaça Porto  
Mestranda

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Pelo presente instrumento, que atende às exigências legais, o(a) senhor(a) \_\_\_\_\_, sujeito de pesquisa, após leitura da CARTA DE INFORMAÇÃO AO SUJEITO DA PESQUISA, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e do explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO de concordância em participar da pesquisa proposta.

Fica claro que o sujeito de pesquisa pode, a qualquer momento, retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar do estudo alvo da pesquisa e fica ciente que todo trabalho realizado torna-se informação confidencial, guardada por força do sigilo profissional.

Barueri (SP) São Paulo/SP , ..... de ..... de .....

\_\_\_\_\_  
Assinatura do sujeito de pesquisa

## 8.2 Carta de Informação à Instituição



### UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento

### CARTA DE INFORMAÇÃO À INSTITUIÇÃO

Esta pesquisa tem o intuito de estudar a relação entre intercorrências perinatais e o diagnóstico de Transtornos Invasivos do Desenvolvimento. Estaremos avaliando um questionário direto, submetido às mães de pacientes com Transtornos Invasivos do Desenvolvimento da APAE de Barueri -SP, com perguntas sobre a existência ou não de uma série de estressores que podem ter ocorrido durante a gestação destes pacientes. O mesmo questionário será aplicado a mães de crianças com síndrome de Down com o objetivo de ter uma amostra controle.

A aplicação do questionário será na própria APAE em dias em que as mães estarão acompanhando seus filhos à consulta. Para tanto, solicitamos a autorização desta instituição para aplicação de nosso instrumento de coleta de dados na APAE, garantindo que não haverá nenhum tipo de risco para os sujeitos da pesquisa nem para a APAE.

Os sujeitos da pesquisa não serão obrigados a participar da pesquisa, podendo desistir a qualquer momento. Tudo o que for falado será confidencial e usado sem a identificação do colaborador. Quaisquer dúvidas que existirem agora ou depois poderão ser livremente esclarecidas, bastando entrar em contato conosco no telefone abaixo mencionado. De acordo com estes termos, favor assinar abaixo. Uma cópia ficará com a instituição e outra com os pesquisadores. Obrigado.

Prof. Dr. Décio Brunoni  
Universidade Presbiteriana Mackenzie  
Fone: 2114-8707

Rebeca Fogaça Porto  
Mestranda

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o(a) senhor (a) \_\_\_\_\_, representante da Instituição, após a leitura da Carta de Informação à Instituição, ciente dos procedimentos propostos, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e do explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO de concordância quanto à realização da pesquisa. Fica claro que a Instituição, através de seu representante legal, pode, a qualquer momento, retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar do estudo alvo da pesquisa e fica ciente que todo trabalho realizado torna-se informação confidencial, guardada por força do sigilo profissional.

Barueri/SP / São Paulo (SP) ..... de ..... de .....

Assinatura do representante legal da Instituição