

Universidade Presbiteriana Mackenzie

Programa de pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento

Cynthia Mazzoni Magalhães

**COMORBIDADES EM ESCOLARES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO
AUTISTA (TEA): UM ESTUDO CASO-CONTROLE**

São Paulo

2019

Universidade Presbiteriana Mackenzie

Programa de pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento

Cynthia Mazzoni Magalhães

**COMORBIDADES EM ESCOLARES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO
AUTISTA (TEA): UM ESTUDO CASO-CONTROLE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento da Universidade Presbiteriana Mackenzie, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre,

ORIENTADOR: Prof. Dr. Décio Brunoni

São Paulo

2019

M188c Magalhães, Cynthia Mazzoni.
Comorbidades em escolares com Transtorno do Espectro Autista (TEA): um estudo de caso-controle / Cynthia Mazzoni Magalhães.
63 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado em Distúrbios do Desenvolvimento) –
Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, 2019.
Orientador: Décio Brunoni.
Referências bibliográficas: f. 44-54.

1. Transtorno de Espectro Autista. 2. Escolares. 3. Comorbidades.
I. Brunoni, Décio, *orientador*. II. Título.

CDD 616.8982

Bibliotecária Responsável: Andrea Alves de Andrade - CRB 8/9204

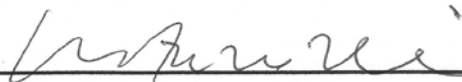
CYNTHIA MAZZONI MAGALHÃES

**COMORBIDADES EM ESCOLARES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO
AUTISTA: UM ESTUDO CASO-CONTROLE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento da Universidade Presbiteriana Mackenzie, como requisito parcial à obtenção de título de Mestre em Distúrbios do Desenvolvimento.

Aprovada em ²⁵ de outubro de 2019.

BANCA EXAMINADORA

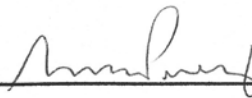


Prof. Dr. Decio Brunoni

Universidade Presbiteriana Mackenzie



Profa. Dra. Maria Cristina Triguero Veloz Teixeira
Coordenadora Geral da Pós-Graduação Stricto Sensu



Prof. Dra. Ana Beatriz Alvarez Perez

Faculdade de Tecnologia Victor Civita (FATEC)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	8
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	
2.1 O Transtorno do Espectro Autista	10
2.2 Comorbidades: síndromes genéticas e outras condições médicas.....	13
Deficiência Intelectual (DI).....	15
Epilepsia	17
Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade.....	18
2.3 Comorbidades: Intercorrências Perinatais	21
2.3.1 Vacina MMR e TEA	25
2.3.2 Drogas Antiepilépticas e TEA.....	26
2.3.3 Disfunções metabólicas no período pré-natal.....	27
3 OBJETIVOS	
3.1 Objetivo Geral.....	29
3.2 Objetivos Específicos.....	29
4. MÉTODO.....	29
4.1. Amostra.....	29
4.2 Instrumentos e Procedimentos de Coleta de Dados.....	30
Considerações Éticas.....	33
5.RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	33
6. CONCLUSÃO	43
7 BIBLIOGRAFIA.....	44
8 ANEXOS	
Anexo A: Ficha de Triagem “Mutirões Embu das Artes”.....	54
Anexo B: Questionário Obstétrico	56
Anexo C: Escala de Rastreio Autism Behaviour Checklist (ABC)	59
Anexo D: Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (Abep): Critérios De Classificação Econômica Do Brasil:	62

Resumo

A Pesquisa foi realizada em parceria com a rede municipal de ensino do município de Embú das Artes da Região Metropolitana de São Paulo com objetivo de comparar e identificar os fatores ambientais nas ocorrências perinatais de 115 alunos, num total de 140, com o diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista (TEA), caracterizando a amostra dos casos e 218 alunos, pertencentes às mesmas escolas dos casos e sem diferença de idade entre eles. A abordagem metodológica da pesquisa é quantitativa-qualitativa, tendo-se utilizado instrumentos clínicos básicos para entrevistar os pais ou responsáveis dos alunos nas próprias escolas das crianças. O método e os procedimentos adotados permitiram cumprir os objetivos deste trabalho, propiciando as seguintes conclusões: : 1) é apropriado o percentual de identificação e idade ao diagnóstico dos alunos com TEA; 2) em quase a totalidade dos casos o diagnóstico é feito pelo sistema de saúde público municipal; 3) o perfil clínico dos alunos com TEA mostrou que mais da metade são significativamente comprometidos merecendo muito apoio nas atividades de vida diária, na escola e na sociedade; 4) a deficiência intelectual e o comprometimento da linguagem atingem mais da metade da amostra; 5) em relação aos controles os alunos com TEA mostraram maior número de intercorrências perinatais, maior número de eventos possivelmente danosos para o Sistema Nervoso Central e o desenvolvimento global; 6) não foi evidenciado nesta amostra o efeito da idade dos progenitores; 7) comorbidades na forma de síndromes genéticas e outras afecções, como a epilepsia, foram registradas em 21,7% dos alunos com TEA; 8) entre os controles foram evidenciadas diversas situações de saúde e de aprendizagem que merecem atenção mais adequado pelo sistema educação/saúde do município.

Abstract

The search was conducted in partnership with the municipal school system of the municipality of Embú das Artes of the São Paulo Metropolitan Region to compare and identify environmental factors in the perinatal occurrences of 115 students, in a total of 140, with the diagnosis of Disorder. Autistic Spectrum (TEA), characterizing the sample of the cases and 218 students, belonging to the same schools of the cases and without age difference between them. The methodological approach of the research is quantitative and qualitative, using basic clinical instruments to interview the parents or guardians of the students in the children's own schools. The method and procedures adopted allowed the fulfillment of the objectives of this work, providing the following conclusions: 1) the identification and age percentage is appropriate for the diagnosis of students with ASD; 2) in almost all cases the diagnosis is made by the municipal public health system; 3) the clinical profile of students with ASD showed that more than half are significantly compromised and deserving much support in daily life activities, at school and in society; 4) intellectual disability and language impairment reach more than half of the sample; 5) Regarding controls, students with ASD showed a higher number of perinatal complications, a greater number of events possibly damaging to the Central Nervous System and global development; 6) the effect of the parents' age was not evidenced in this sample; 7) comorbidities in the form of genetic syndromes and other conditions, such as epilepsy, were recorded in 21.7% of students with ASD; 8) Among the controls, there were several health and learning situations that deserve more adequate attention by the education / health system of the municipality.

COMORBIDADES EM ESCOLARES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UM ESTUDO CASO-CONTROLE

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA:

Na 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) os Transtornos Globais do Desenvolvimento (TGD) (APA-DSM-5) foram unificados em um único transtorno, o Transtorno do Espectro Autista –TEA (APA, 2014). O TEA está presente no capítulo de Transtornos do Neurodesenvolvimento e a mudança de revisão nos manuais ocorreu em consequência deste transtorno ser parte de uma mesma condição com gradações de gravidade e em dois grupos de sintomas: déficit na comunicação e interação social; padrão de comportamentos, interesses e atividades restritos e repetitivos (APA, 2014).

A CID 11 atualizada em junho de 2018, revisou estes conceitos unificando-os em um só diagnóstico, Transtorno do Espectro Autista (TEA), inserido no capítulo dos Transtornos Mentais, Comportamentais ou do Neurodesenvolvimento, adotando a mesma nomenclatura da APA. Retirou os demais quadros de autismo como Síndrome de Rett, Transtorno Global do Desenvolvimento sem outra especificação e Síndrome de Asperger, que estavam presentes na CID-10, dando lugar aos três graus de TEA (leve, moderado e severo). As subdivisões passaram a ser apenas relacionadas a prejuízos na linguagem funcional e deficiência intelectual (<https://tismoo.us/saude/diagnostico/nova-classificacao-de-doencas-cid-11-unifica-transtorno-do-espectro-do-autismo-6a02/>).

Associado à unificação nosológica é necessário também indicar especificadores, entre os quais estão as comorbidades. Finalmente, apontar os níveis de gravidade - leve, moderado ou severo (APA, 2014).

Diversas são as condições, sindrômicas ou não, de causa genética ou não, que representam comorbidades com o TEA, ou seja, coexistem no mesmo indivíduo, numa frequência maior do que seria esperado pela associação casual.

Uma série de estudos fazem revisão sobre elas (GARCIA et al 2016; ZANOLLA et al, 2015; GARDENER, et al 2009; FREITAS et al 2016), mostrando as comorbidades mais comuns e a frequência que ocorrem.

Entre os fatores ambientais são mencionadas infecções virais ou bacterianas; deficiência de zinco; diabetes gestacional; estresse materno; intoxicação por metal; ingestão de anticonvulsivantes como o ácido valpróico; idade parental avançada; tentativa de abortamento com o misoprostol; entre outros (GRABRUCKER, 2013).

A literatura brasileira é escassa na produção de evidências sobre a associação não casual de TEA com outras condições. O Programa de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento da Universidade Presbiteriana Mackenzie (PPGDD) tem realizado pesquisas clínicas em amostras de escolares procurando tal associação (GARCIA et al, 2016).

Por outro lado, inexistem trabalhos brasileiros e são escassos os da literatura internacional que apontam, em amostras não selecionadas, a frequência de intercorrências gestacionais e do desenvolvimento em escolares.

O PPGDD estabeleceu parceria recente com a Secretaria de Educação de Embu das Artes e está realizando ampla investigação sobre o perfil clínico dos alunos com autismo da rede municipal. Assim, o presente trabalho representa um sub-projeto desenvolvido naquele município.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA:

2.1 O Transtorno do Espectro Autista

O termo autismo foi utilizado a primeira vez com Leo Kanner em 1943, num estudo em que descrevia crianças que tinham um quadro semelhante ao da esquizofrenia infantil, porém com início precoce. As características relatadas eram: isolamento extremo, aspectos deficitários nos relacionamentos sociais, resistência às mudanças e estereotipia motora. Salientava também aspectos não-usuais das habilidades de comunicação da criança, tais como a inversão dos pronomes e a tendência a ecolalia. O autor caracterizou o quadro e assim surgiu o termo como sendo um transtorno autístico do contato afetivo (KANNER, 1943).

Na primeira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM, em 1952, os sintomas autísticos eram classificados como um subgrupo da esquizofrenia infantil, sendo uma reação psicótica em crianças, ocorrida antes da puberdade, manifestando principalmente o autismo. Não foi considerado um diagnóstico separado e sim inserido no subgrupo da esquizofrenia infantil com transtornos mentais (APA, 1952). Deste modo então, o quadro de autismo era considerado uma psicose-infantil associada à esquizofrenia.

A segunda edição do DSM – II é lançada em 1968 e refletia a tendência psicodinâmica da psiquiatria que ainda sofria influência da psicanálise. Nesta edição o autismo ainda está associado à esquizofrenia, contudo se refere ao transtorno ligado ao desenvolvimento da própria identidade e podendo resultar em deficiência intelectual (APA, 1968).

A partir do DSM III que começou a ser delineado em 1974, publicado em 1980 e revisado em 1987, o conceito de autismo associado à esquizofrenia caiu por terra. Neste manual o autismo passou a ser um dos Transtornos Invasivos (ou Globais) do Desenvolvimento (DSM History). Sendo assim, esta edição traz, pela primeira vez, o autismo como um transtorno separado da esquizofrenia. O que nas outras edições era classificado como Esquizofrenia Infantil, Psicose Infantil, entre outras, nesta edição foi descrito como Transtornos Invasivos (ou Globais) do Desenvolvimento, sendo

categorizado pelas áreas do desenvolvimento que estão prejudicadas: socialização, comunicação (verbal e não verbal) e comportamentos estereotipados (APA, 1980).

No lançamento do DSM-IV o Autismo Infantil foi classificado como uma subcategoria dos Transtornos Globais do Desenvolvimento, assim como a Síndrome de Rett, o Transtorno Desintegrativo da Infância, a Síndrome de Asperger e Transtorno Global do Desenvolvimento sem outra especificação, que inclui o autismo atípico. Neste manual as três grandes áreas de prejuízo também são abordadas: déficit qualitativo na interação social, na comunicação e comportamentos, atividades e interesses restritos e estereotipados (APA, 2002).

No DSM-5 (APA, 2014) o autismo foi incluído na categoria dos Transtornos do Neurodesenvolvimento. É classificado como um espectro, abrangendo a gravidade da condição autista, do nível de desenvolvimento e da idade cronológica (APA, 2014). Pode ou não estar associado à deficiência intelectual (DI), tendo como principais características o prejuízo na comunicação social recíproca e na interação social, padrões repetitivos ou restritos de comportamento, interesses ou atividades, sintomas presentes desde o início da infância limitando ou prejudicando o funcionamento diário da criança.

Nestas circunstâncias os sintomas podem evoluir conforme a demanda social e sendo percebido em geral pelos familiares durante o segundo ano de vida (dos 12 aos 24 meses) ou pode aparecer de forma regressiva, quando após o desenvolvimento normal ocorrem perdas de habilidades sociais ou linguísticas (APA, 2014).

Os especificadores de gravidade, presentes no DSM-5 (APA, 2014), auxiliam na descrição do quadro na sintomatologia do momento atual, que muitas vezes pode estar ou não associado ao comprometimento intelectual, as dificuldades no desenvolvimento da linguagem oral expressiva e receptiva e com alguma condição médica ou genética conhecida ou a fator ambiental (APA,2014). As síndromes genéticas como as Síndromes de Rett, X-Frágil, Down são exemplos de autismo sindrômico de causa genética. Condição médica como epilepsia ou fatores ambientais como exposição ao ácido valpróico, baixo peso ao nascer, síndrome alcoólico fetal, também devem ser especificados (APA, 2014). Finalmente, como mostra a Tabela 1, após a investigação interdisciplinar é preciso caracterizar o nível de gravidade. Tal medida trouxe expressivo avanço sobre as classificações anteriores pois agora não basta dar o

diagnóstico de TEA mas sim apontar os prejuízos mais importantes assim como aspectos da funcionalidade.

Tabela 1: Níveis de gravidade para o Transtorno do Espectro Autista

Nível de Gravidade	Comunicação Social	Comportamentos Restritos e Repetitivos
<p><u>Nível 3</u> “exigindo muito apoio substancial”</p>	<p>Déficits graves nas habilidades de comunicação social verbal e não verbal causam prejuízos graves de funcionamento, grande limitação em dar início a interações sociais e resposta mínima a aberturas sociais que partem de outros.</p>	<p>Inflexibilidade de comportamento, extrema dificuldade em lidar com a mudança ou outros comportamentos estritos/repetitivos interferem acentuadamente no funcionamento em todas as esferas. Grande sofrimento/dificuldade para mudar o foco ações.</p>
<p><u>Nível 2</u> “exigindo apoio substancial”</p>	<p>Déficits graves nas habilidades de comunicação social verbal e não verbal; prejuízos sociais aparentes mesmo na presença de apoio; limitação em dar início a interações sociais e resposta reduzida ou anormal a aberturas sociais que partem de outros.</p>	<p>Inflexibilidade do comportamento, dificuldade de lidar com a mudança ou outros comportamentos restritos/repetitivos aparecem com frequência suficiente para serem óbvios ao observador casual e interferem no funcionamento em uma variedade de contextos. Sofrimento e/ou dificuldade de mudar o foco ou as ações.</p>
<p><u>Nível 1</u> “exigindo apoio”</p>	<p>Na ausência de apoio, déficits na comunicação social causam prejuízos notáveis. Dificuldade para iniciar interações sociais e exemplos claros de respostas atípicas ou sem sucesso a aberturas sociais dos outros. Pode parecer apresentar interesse reduzido por interações sociais</p>	<p>Inflexibilidade de comportamento causa interferência significativa no funcionamento em um ou mais contextos. Dificuldade em trocar de atividade. Problemas para organização e planejamento são obstáculos à independência.</p>

(APA, 2014)

O TEA afeta uma em cada 370 crianças na faixa etária de 7 a 12 anos de idade, segundo o único estudo brasileiro de prevalência (PAULA et al., 2011). O relato do *Center for Disease Control* - CDC de 28 de março de 2014, indica a impressionante cifra de 1:68 como sendo a prevalência de TEA entre crianças de 8 anos de idade, em 11 cidades dos EUA (MMWR, 2014). O TEA tornou-se, assim, o transtorno do desenvolvimento mais frequente, com alto impacto pessoal, familiar e social (FOMBONNE, 2009).

Estima-se que os custos humanos, sociais e financeiros decorrentes das necessidades dos indivíduos com TEA sejam bastante elevados. Dados epidemiológicos de países desenvolvidos revelam que crianças com TEA frequentam nove vezes mais os serviços de saúde do que crianças com outros problemas médicos e três vezes mais que crianças com deficiência mental (NEWSCHAFFER et al., 2007). Com esses dados podemos considerar as implicações financeiras aos serviços de saúde e de educação, e aos programas de intervenção precoce. Estudos apontam que tanto o diagnóstico como a implementação de intervenções precoces propiciam um melhor prognóstico de pessoas com TEA e conseqüentemente à redução de custos financeiros e sociais (VOLKMAR et al., 2004). Identificar as manifestações do quadro, facilmente reconhecíveis clinicamente, seguindo os critérios de inclusão apontados pelo o DSM-5 deverá auxiliar no melhor manejo de alunos com TEA, em sistemas educacionais.

2.2 Comorbidades no TEA

2.2 Comorbidades: síndromes genéticas e outras condições médicas

Em regra, todo paciente com TEA que apresentar alterações do fenótipo morfológico, com ou sem deficiência intelectual, deve ser investigado. Nestes pacientes encontra-se cerca de 15-20% de causas genéticas. Entre elas estão síndromes muito bem conhecidas como a Síndrome do X Frágil, a Esclerose Tuberosa e até mutações de genes muito raros. Não considerando as síndromes morfológicas clássicas como Síndrome de Down, síndrome de Prader-Willi ou Síndrome de Angelman, as quais podem se apresentar em comorbidade com os TEA, dificilmente existe um marcador morfológico que levante uma suspeita diagnóstica para uma mutação específica. Um possível exemplo é a macrocefalia associada às mutações do gene PTEN (BETANCUR, 2011; JESTE; GESCHWIND, 2014).

As alterações genéticas podem ser mutações gênicas ou alterações cromossômicas que são investigadas por exames como o cariótipo, que analisa a quantidade e a estrutura dos cromossomos em uma célula e é utilizado quando há alterações suficientemente grandes e podem ser percebidas pelo microscópio. No entanto a maioria delas só podem ser identificadas por técnicas laboratoriais moleculares como o array genômico. Este exame é capaz de identificar as microdeleções (microdel) ou microduplicações (microdup) e representam o grupo de causas genéticas mais frequentes nos TEA. Acredita-se que entre 10 e 15% dos indivíduos com diagnóstico de TEA pertençam a esta categoria. As microdel/microdup são alterações abaixo do nível de resolução de uma banda cromossômica que é de 10 megabases (ZANOLLA et al, 2015). Estas variantes genômicas costumam ser designadas como CNVs (*copy number variations*). Diversos estudos de revisão detalham as causas genéticas (FOLSTEIN, 2001; VOLKMAR, 2003; MUHLE, 2004).

A Tabela 2 resume os possíveis grupos de fatores etiológicos que podem estar envolvidos no TEA.

Tabela 2: Grupos de alterações genéticas e ambientais associadas ao Transtorno do espectro Autista

Grupos de Causas	%
Anormalidades Cromossômicas	2
Micro duplicações e deleções	10
Doenças monogênicas	5
Ambiental	3
Multifatorial e epigenética	80

(extraído de ZANOLLA, 2015)

A quantidade de alterações genéticas e genes envolvidos no TEA é de tal grandeza que foram desenvolvidos sites especiais com acesso público para oferecer informação adequada. Um dos mais conhecidos é o SFARI (*Simons Foundation Autism Research Initiative* - <https://www.sfari.org/>). A base de dados apresenta diversos módulos como o de genes no qual lista mais de 1000 genes relacionados ao TEA; o módulo de ranking de associação mais provável com 86 genes de alto risco; o módulo dos CNVs com mais de 2000 coordenadas genômicas já descritas.

Assim como as comorbidades genéticas, há de se considerar também as condições médicas e neuropsiquiátricas que estão frequentemente associadas a este transtorno. A seguir algumas delas serão apresentadas.

Deficiência Intelectual (DI)

Inicialmente a DI era conhecida como retardo mental, conceito que vem se modificando há 50 anos. Em 1958 a Associação Americana de Deficiência Intelectual propõe que o retardo mental [ou deficiência intelectual] se refere ao funcionamento intelectual geral abaixo da média, que se origina no período do desenvolvimento e está associado ao comportamento adaptativo (Schalock et al, 2010), conceito estabelecido até os tempos atuais que insere o deficiente dentro de uma perspectiva ecológica social. A partir desta concepção, a deficiência passa a ser entendida como uma dificuldade não apenas no funcionamento intelectual, mas também no comportamento adaptativo.

Descrita no DSM-5 (APA, 2014) como um transtorno do neurodesenvolvimento de causa heterogênea (genética ou adquirida) com início precoce (antes dos 18 anos) e inclui déficits funcionais, tanto intelectuais quanto adaptativos, nos domínios conceitual, social e prático, apresentando variações em decorrência da idade e nível de gravidade (leve, moderado, grave e profundo) a depender do nível de apoio exigido.

Ainda de acordo com APA (2014), foram definidos três critérios diagnósticos que devem ser preenchidos e confirmados tanto pela avaliação clínica quanto por testes de inteligência padronizados, são eles: déficits em funções intelectuais, déficits em funções adaptativas e início dos déficits intelectuais e adaptativos durante o período de desenvolvimento.

A avaliação de nível intelectual (QI) é realizada através de instrumentos psicológicos padronizados que mensuram a capacidade cognitiva, como as Escalas Wechsler de Inteligência para crianças e adultos - WAIS-III, WISC-IV e WASI (WECHSLER, 2013), além de testes não verbais de inteligência que também estão disponíveis em nosso meio como o SON-R 2½-7[A] (LAROS et al, 2015).

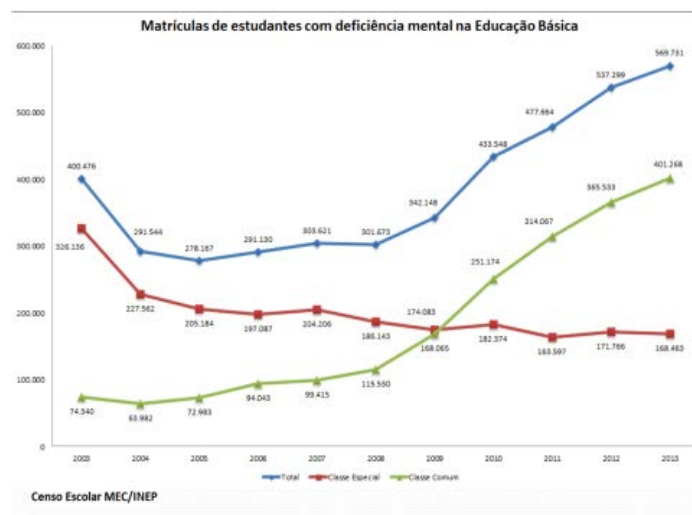
A prevalência é de 1% para a população geral (APA, 2014). No Brasil, a prevalência autorreferida de DI, segundo a pesquisa Nacional de Saúde, é de 0,8%, chegando a 1% em indivíduos do sexo masculino.

Nos sistemas escolares brasileiros que indicam a prevalência dos alunos em inclusão escolar, a DI é uma das mais frequentes. De fato, entre 792 alunos com necessidades educacionais especiais, a frequência dos diagnósticos mais frequentes pode ser vista na Tabela 3.

Tabela 3. Frequência dos principais diagnósticos entre 792 escolares com necessidades educacionais especiais (extraído de Teixeira e cols., 2016)

Condição	N	%
Deficiência Intelectual	410	51,8
Deficiência Visual e ou Auditiva	125	15,8
Deficiência Física	124	15,7
Transtorno do Espectro Autista	28	3,5
Transtorno específico da aprendizagem	14	1,8
Outros transtornos do neurodesenvolvimento/psiquiátricos	91	11,5

Segundo dados do INEP (Censo Escolar MEC-INEP, <http://inep.gov.br>, obtido em agosto, 2019) há incremento constante, a partir de 2008, nos alunos com DI, incluídos na educação básica. O gráfico abaixo mostra uma série histórica 2008-2013 no qual observa-se o incremento de 5 vezes dos alunos matriculados em classe comum.



Como já ressaltado a DI é um dos especificadores do TEA com prevalência em torno de 31% das crianças (BAIO et al 2018), deste modo, ao indicar este especificador

praticamente define-se o TEA sindrômico, dentro do qual as síndromes genéticas têm destaque especial.

Assim como o autismo está associado à DI, outras condições mentais, do neurodesenvolvimento, médicas e físicas (APA, 2014) também se associam a ele com maior prevalência que na população geral. Os transtornos mentais e do neurodesenvolvimento comórbidos mais comuns são Transtorno de Déficit De Atenção/Hiperatividade, Transtorno Depressivo e Bipolar, Transtorno de Ansiedade, Transtorno do Movimento Estereotipado, Transtorno do Controle de Impulso e Transtorno Neurocognitivo Maior (APA, 2014).

Karino e cols, (2011) afirma que é necessário observar e avaliar os indicadores indiretos como os marcos do desenvolvimento neuropsicomotor ou desempenho escolar para indicar a DI, por isso ela não pode ser limitada ao seu nível intelectual, mas sim à funcionalidade e a necessidade de apoio exigida.

Entendendo que não é apenas a condição cognitiva que define o DI ou o TEA e que ambos são comórbidos, é importante saber diferenciá-los para compreensão do quadro e de seu prognóstico. Deste modo, o melhor parâmetro para diferencia-los refere-se as habilidades sociais, domínio discriminante no TEA (FERNANDES et al 2018).

Epilepsia

A Epilepsia é uma comorbidade comum ao quadro de TEA. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a epilepsia como um transtorno neurológico crônico que afeta pessoas de todas as idades. Caracteriza-se por duas ou mais convulsões não provocadas por febre, drogas ou distúrbios metabólicos (<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>). A prevalência na população geral está em torno de 1% dos adultos, segundo dados do *National Health Interview Survey* (NHIS) (KOBAN, 2012).

Enquanto a prevalência do Transtorno Epiléptico na população geral está em 1%, a do autismo está em torno de 1,6%, segundo dados da OMS, quando associados a prevalência aumenta para aproximadamente 30% dos casos com evidências sugerindo a

mesma neurofisiopatologia (PEREIRA et al, 2012). Os mecanismos neurobiológicos associados aos quadros clínicos são ainda desconhecidos (PEREIRA et al, 2012).

Amiet et al (2013) apontam para a prevalência de 41,2% de indivíduos que apresentam epilepsia, autismo e deficiência intelectual, contra 11,1% em indivíduos com autismo e com inteligência preservada. Quanto mais o nível de comportamento adaptativo for prejudicado, maior a prevalência de epilepsia (NABB OTT E DULAC, 2003). É bem estabelecido que a atividade epiléptica pode causar deterioração neurológica e restringir as competências acadêmicas das crianças, bem como sua capacidade de realizar atividades do dia-a-dia (SOUZA-OLIVEIRA et al 2010).

Seguindo a hipótese de fatores de riscos genéticos envolvidos no TEA e na Epilepsia, ambos podem ter em comum características fenotípicas causadas por mutações em genes implicados no desenvolvimento, funcionamento e/ou plasticidade sináptica, assim como podem ser identificados algumas alterações genéticas comuns aos dois transtornos (síndromes cromossômicas envolvendo as regiões 1q21.1, 3q29, 7q11.23, 15q11-13, 15q13.3, 16p11.2, 16p13.11, 17q12 e 22q11.2) (AMIET et al 2013). Contudo, é importante ressaltar que existem também fatores de risco não genéticos identificados, entre eles o principal é a a/hipóxia perinatal, cuja implicação para o autismo, epilepsia e deficiência intelectual é bem conhecida (AMIET et al 2013).

Chepure et al (2018), acreditam que a epilepsia pode ter um papel crucial no desenvolvimento do autismo, uma vez que o autismo regressivo é frequentemente associado a crianças com sintomas epilépticos. Essa associação, quando ocorre no período dos 18 a 24 meses pode acarretar no autismo regressivo, apresentando perda de linguagem e comportamento em associação com deficiências sociais significativas. Assim, a regressão associada ao autismo pode ser percebida através do desenvolvimento anormal prévio e geralmente se observa pela perda de palavras e pela perda de habilidades de comunicação não-verbal (LUYSTER et al, 2005).

Embora o autismo regressivo esteja associado à epilepsia, não há evidências apontando esta como causa de TEA, aparentemente o que existe é um mecanismo subjacente comum entre a epilepsia e o autismo (BESAG, 2015; TUCHMAN, 2006).

Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

O Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) ocorre na maioria das culturas em cerca de 5% das crianças e 2,5% dos adultos [...] é mais frequente no sexo masculino com uma proporção de 2:1 (APA, 2014). Está classificada como uma das comorbidades de TEA, podendo ter a mesma disfunção neural e por isso apresentar sintomas semelhantes envolvendo ritmo irregular de sono-vigília, redução da coordenação motora e equilíbrio e déficits na função executiva, como deficiências na flexibilidade e planejamento cognitivo (LIPSKER et al. 2018).

O TDAH é um transtorno do desenvolvimento do autocontrole, com bases biológicas, evidenciado no início da fase escolar, em decorrência das exigências atencionais serem maiores nesse período e os sintomas se confundirem com os bebês e crianças com desenvolvimento típico na educação infantil (APA 2002). Assim, torna-se mais evidente nos primeiros anos do ensino fundamental. Os sintomas presentes consistem em graus diferentes de desatenção, hiperatividade e controle do impulso, indicando que tudo pode ser mediado pelo córtex frontal e particularmente pelos lobos pré-frontais (BARKLEY, 2003).

O lobo frontal tem papel importante de mediar o controle das funções executivas que abarca, entre outros, o controle inibitório, a atenção seletiva e o planejamento de ações direcionados a uma meta (PIMENTEL E CYSNEIROS, 2017). As funções executivas dizem respeito a capacidade de jogar mentalmente com ideias; tomando tempo para pensar antes de agir; enfrentar novos desafios imprevistos; resistindo a distratores e ficar focado (DIMOND, 2018). Este é mais um ponto de semelhança entre o TEA e o TDAH, pois em ambos se percebe a dificuldade no controle dos impulsos.

Ao contrário do que é exposto na quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais e na Classificação Internacional de Doenças que não colocam o TDAH e o TEA como comórbidos em função da profunda sobreposição dos sintomas presentes (DSM IV; SEPTIER et al, 2018), o DSM-5 (APA, 2014) associa os dois transtornos porque os sintomas de desatenção, disfunção social e comportamento de difícil manejo estão presentes nos dois casos. Assim é de extrema importância realizar o diagnóstico diferencial.

Em ambos os transtornos não há um marcador biológico que defina o diagnóstico, por isso este é realizado através da observação nas disfunções sociais que

em pessoas com TEA a dificuldade na socialização é marcada pelo isolamento social e indiferença nas pistas de comunicação facial. Já no TDAH a dificuldade na socialização é consequência dos danos causados pela impulsividade (APA, 2014). Mas, apesar da prevalência afetar em conjunto mais de 10% das crianças em idade escolar, ainda assim não há unanimidade em relação ao diagnóstico diferencial (MCDONNELL, et al 2018).

Como não há marcadores biológicos, o diagnóstico de TDAH e TEA são realizados com base nos sintomas comportamentais. Segundo Montiel-Nava e Peña (2011) os dois transtornos apresentam em comum comportamentos que envolvem agitação motora, agressividade, impulsividade, e algumas vezes apresentam também alterações na comunicação e interação social o que muitas vezes pode confundir o diagnóstico. A diferença primordial entre os dois está no funcionamento social, sendo que o TEA se mostra com padrões de comportamentos restritivos e repetitivos e o TDAH apresenta persistência de sua manifestação e sua severidade em relação aos comportamentos tipicamente observados em indivíduos de nível equivalente de desenvolvimento (LARROCA & DOMINGOS, 2012).

Outra característica associada ao TDAH é a epilepsia, com prevalência maior do que na população geral, segundo estudos levantados por Pimentel e Cisneiros, 2017. A associação entre os dois sugere a existência de um mecanismo neurobiológico comum e de uma relação bidirecional entre ambas as condições [...] que podem provocar significativas consequências negativas para o comportamento, aprendizado e comportamento social (PIMENTEL E CISNEIROS, 2017). Deve haver também um fator de confusão entre os dois diagnósticos uma vez que medicamentos antiepilépticos causam prejuízos atencionais e que, por conseguinte, poderiam contribuir para a associação entre a epilepsia e o TDAH.

Diante do exposto percebe-se que a tríade TEA, TDAH e Epilepsia fazem parte de um mecanismo complexo e heterogêneo que são resultantes de vários mecanismos neurobiológicos alterados envolvidos no desenvolvimento cerebral inicial, e influenciando a plasticidade sináptica, neuro-transmissão e conectividade funcional (LO-CASTRO E CURATOLO 2014).

Sendo assim, é possível entender que a complexidade do mecanismo neurobiológico envolvido no autismo e influência de diferentes fatores que podem estar

ligados a etiologia do TEA, pode gerar confusão diagnóstica e associação com diferentes transtornos, sendo necessário realizar diagnóstico diferencial.

Acreditando que a influência genética e médica não é exclusiva na etiologia do autismo, lembrando que a epigenética também influencia o desenvolvimento biológico e cognitivo precisamos estudar sobre as influências ambientais associadas ao autismo, saindo da discussão sobre influência da neurobiologia, entendendo que ela tem penetrância e por isso é necessário observar a magnitude de seu efeito, como afirma Tordjman et al. (2014), assim , acredita-se que, em alguns indivíduos, o TEA surge de anormalidades sistêmicas, e não específicas do Sistema Nervoso Central (ROSSIGNOL e FRYE, 2012).

2.3 Comorbidades: Intercorrências Perinatais

O período perinatal, segundo definição ampla, compreende o período da vida entre a concepção e o primeiro mês de vida.

Diversos trabalhos procuraram evidenciar fatores de risco perinatais apurados através da informação materna sobre a gestação. Um dos primeiros estudos, nesta linha foi de Folstein e Rutter (1977). Os autores utilizaram dados do amplo estudo sobre gêmeos e identificaram algumas intercorrências acometendo o gêmeo que no futuro foi diagnosticado com autismo. No geral estes estudos (BILDER e cols, 2009; BRIMACOMBE e cols, 2007; KOLEVZON e cols, 2007) e outros revisados por Zangh e cols (2010), indicam frequências maiores em gestações de crianças autistas para os seguintes fatores: sangramento durante a gestação; apresentação pélvica, escores de APGAR mais baixos, tentativa de abortamento, parto cesáreo; idade gestacional menor do que 35 semanas; exposição pré-natal à talidomida e vírus da rubéola; fumo durante a gestação; idades materna e paterna maiores em relação aos controles.

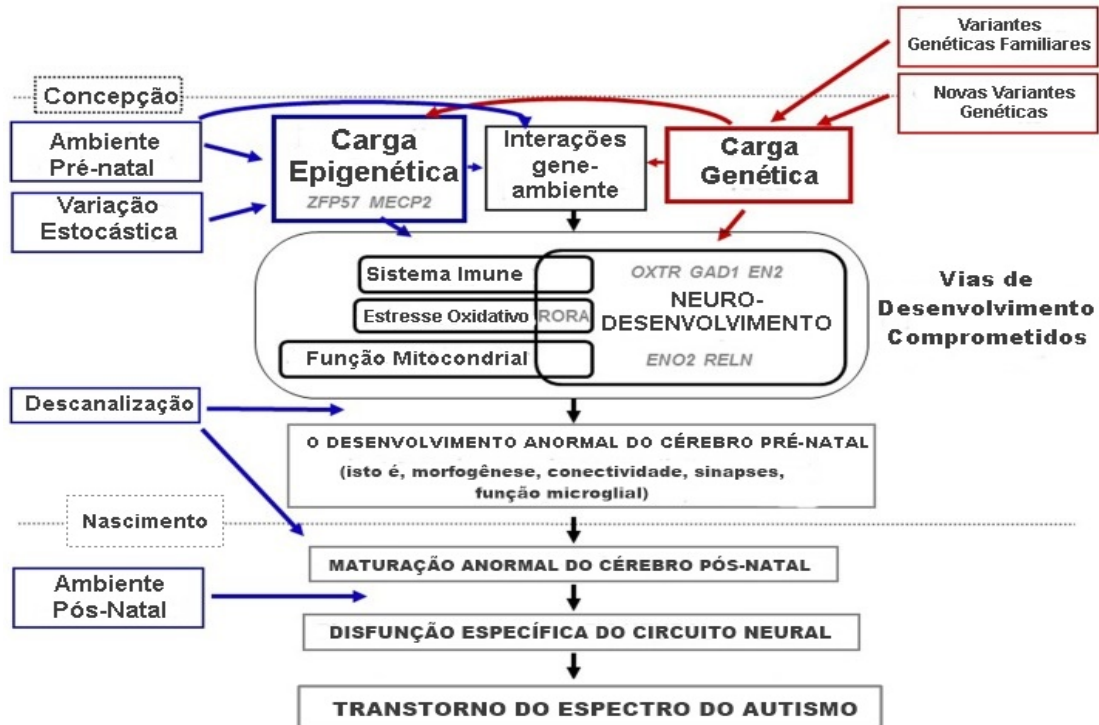
Estes estudos são de grande importância porque é no período pré e perinatal que o cérebro do feto se desenvolve e qualquer alteração do ambiente intra-uterino em diferentes fases da gravidez, como doenças metabólicas maternas, pode levar a uma condição de longo prazo no recém-nascido. Isso ocorre em consequência de mediadores inflamatórios capazes de atravessar a barreira hemato-placentária e interagir com o neurodesenvolvimento fetal (CARPITA et al, 2018).

Os fatores ambientais também são abordados no DSM-5. Segundo o manual, há uma gama de fatores de risco, como idade parental avançada, baixo peso ao nascer ou exposição fetal ao ácido valproico (APA, 2014). Estes fatores não têm influência única no desenvolvimento do feto, pois são fruto da interação ambiente e gene, denominada de interação epistática que está envolvida na etiologia do TEA. Deste modo entende-se que a exposição fetal aos fatores de risco apontados não é individualmente o desencadeador do TEA, mas sim um fator adjuvante no desenvolvimento do transtorno. Este racional está de acordo com o modelo etiológico multifatorial o qual explica pelo menos 80% dos casos de TEA.

Pires (2018) e Grabrucker (2013), destacam também a influência de vírus, medicamentos, produtos químicos como mercúrio, anóxia, hipóxia, agentes físicos e influências sociais e culturais, hemorragia cerebral no recém-nascido e estresse materno como possíveis fatores de risco.

A Figura 1 mostra estas relações e a Tabela 4 resume os fatores perinatais, possivelmente nocivos ao desenvolvimento cerebral.

Figura 1 Interação entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais no desenvolvimento neural no TEA.



(extraído de LOKE; HANNAN; CRAIG, 2015)

Tabela 4- Fatores de risco perinatais para o TEA

FATORES DE RISCO	QUALIDADES DAS EVIDENCIAS PRODUZIDAS NOS ESTUDO
Infecção viral pré-natal	<p>A infecção materna, doença autoimune, e / ou alergia poderiam alterar o estado imunitário do cérebro do feto e do sistema imune em geral fetal.</p> <p>Os resultados foram replicados várias vezes e as evidências de uma associação de estado imunológico alterado e TEA é forte.</p>
Deficiência de Zinco	<p>A alta taxa de incidência da deficiência de zinco é visto em crianças autistas. A deficiência de zinco cedo na gestação pode fornecer um mecanismo de interação gene / ambiente.</p> <p>Os resultados foram replicados várias vezes, recentemente usando um grande estudo de coorte com 1.967 crianças autistas. Com base nos dados, uma forte associação entre a deficiência de zinco e TEA é encontrado.</p>
Síntese anormal de melatonina	<p>As anomalias genéticas e / ou fatores ambientais podem influenciar a síntese de melatonina. Melatonina regula o ritmo circadiano, é um antioxidante, está envolvido na resposta imunitária, e regula a plasticidade sináptica.</p> <p>Poucos estudos de alta qualidade relatam uma associação de síntese anormal de melatonina I e TEA. Estudos genéticos sugerem para uma diminuição da melatonina como causador do TEA ao invés de fator de consequência deste. No entanto, mais pesquisas são necessárias para fortalecer a associação e propor um mecanismo patológico.</p>
Diabetes Materna	<p>Obesidade e diabetes ocorrem mais frequentemente em mães de casos de TEA. Diabetes na mãe durante a gestação leva a um risco duas vezes maior.</p> <p>Meta-análise confirmou o diabetes materno como fator de risco. No entanto, o número de estudos é pequeno e os outros não encontraram uma associação significativa. É provável que, em</p>

alguns casos de diabetes, os efeitos a jusante podem atuar como fatores de risco para o TEA. No entanto, mais pesquisas biológicas moleculares são necessárias para identificar os possíveis mecanismos.

Estresse Pré-natal e perinatal TEA tem sido associado ao estresse pré-natal. Em animais, independentemente da estressor pré-natal específico utilizado, o stress pré-natal ativou o Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, resultando em anormalidades na função imune pós-natal.

O estresse pode referir-se a fatores que variam desde mecânicos para os puramente psicológicos. A melhor associação de "estresse" com TEA está relacionado a fatores de ativação do eixo HHA, que podem estar relacionados a alterações no sistema imunológico. A pesquisa futura terá que investigar mais perto os estressores específicos e a alterações celulares e moleculares a ele relacionados.

Toxinas A incidência do TEA é significativamente maior em crianças expostas ao ácido valpróico ou talidomida no período pré-natal. Organofosforados e organoclorados pesticidas podem contribuir para o TEA, bem como drogas psiquiátricas tomados pela mãe durante a gravidez

Um número limitado de casos e estudos faz com que os resultados sejam difíceis de interpretar, uma vez que resulta em fraca associação de toxinas como o fator de risco de desenvolvimento do TEA. A associação mais sólida pode ser encontrada no uso de medicamentos psiquiátricos na mãe durante a gravidez. No entanto, essa associação pode ser explicada de várias maneiras, necessitando de mais pesquisas.

Idade dos pais O risco de desenvolver o TEA está associado com idade avançada em qualquer um dos pais. Enquanto a maioria das mutações se acumulam na linha germinativa paternal, a idade materna avançada pode

Meta-análise de vários estudos confirmaram a idade dos pais como fator de risco para TEA. O resultado é corroborado por recentes estudos genéticos revelando especificamente um aumento da taxa de mutação paternal como um possível

contribuir através de mecanismo. mecanismos como o aumento de complicações da gravidez e autoimunidade materna.

Fatores de risco pós-natal	Anormalidades gastrointestinais ou no sistema imunológico, alergias e exposição das crianças aos medicamentos, infecções, certos alimentos ou metais pesados têm sido propostas como fator de risco para o TEA.	As provas discutidas para os fatores de risco pós-natal necessitam de maior comprovação. Embora pareça plausível que alguns dos fatores que podem afetar o desenvolvimento do cérebro pré-natal, pós-natal, o seu modo de ação precisa ser investigado.
-----------------------------------	---	---

(baseado em GRABRUCKER, 2013)

A seguir descreveremos algumas situações específicas nas quais agentes ambientais foram associados ao TEA. Algumas situações já foram descartadas, mas são mencionadas pelo impacto que tiveram.

2.3.1 Vacina Tríplice

Entre os fatores de risco mencionados um deles foi descartado após diversas pesquisas confrontando a pesquisa original, ou seja, a influência do mercúrio contido nas vacinas MMR (sarampo - measles), caxumba - mumps e rubéola) no desenvolvimento do autismo.

O receio da vacina se alastrou pelo mundo no fim da década de 1990, quando na Inglaterra, uma pesquisa publicada na revista Lancet descrevia 12 crianças com história de desenvolvimento normal e que tiveram perda de habilidades adquiridas, com destaque para perda da linguagem e problemas gastrointestinais após o período de 24 horas a 2 meses de exposição a vacina de MMR. Segundo os autores, os problemas gastrointestinais poderiam desenvolver uma inflamação no cérebro gerando comportamentos que se assemelhava TEA (WAKEFIELD et al 1998).

A associação entre o mercúrio, ou o timerosal (composto orgânico à base de mercúrio) contido na vacina MMR, ou vacina tríplice viral, como é conhecida aqui no Brasil, que engloba sarampo/caxumba/rubéola, foi associado ao desenvolvimento do autismo devido à idade em que a administração da vacina ocorre que coincide com o período em que os primeiros sinais de autismo começam a surgir. Desta forma o mundo enfrentou as vacinas como um fator de risco para TEA, pois acreditava-se que o timerosal poderia influenciar negativamente o desenvolvimento das crianças (PIRES 2018). Tal fato induziu muitas famílias a deixarem de vacinar os filhos por receio de desenvolver autismo, aumentando assim o surto de sarampo pelo mundo (TAYLOR et al, 2014).

Porém, até o momento, nenhuma agência reguladora provou a associação entre o autismo e a vacina (APS et al, 2018). Diante do exposto fica claro que a hipótese de associação entre Timerosal e TEA não é verdadeira, pois não foram encontrados estudos de coorte de análise de dados quantitativos e estudos de caso-controle que avaliaram a relação entre autismo, transtorno do espectro autista e vacinações infantis (TAYLOR et al, 2014).

2.3.2 Drogas Antiepilépticas

Outro fator de risco apontado é a ingestão de antiepilépticos pela gestante. Cohen e cols (2011) e Gentile (2013) mostram que o valproato tem efeito importante sobre o neurodesenvolvimento do feto, assim como outros medicamentos: carbamazepina, clonazepam, diazepam e os fenobarbitais. Sabe-se que estas drogas podem produzir malformações estruturais, apoptose neuronal, causando déficits cognitivos e comportamentais, alterações neuroquímicas e redução no peso do cérebro.

A exposição ao valproato especificamente pode prejudicar as habilidades verbais e não verbais, enquanto a carbamazepina afeta significativamente apenas as habilidades verbais (COHEN et al 2011). Este estudo mostra que esta substância pode causar prejuízos neurocognitivos e um declínio significativo nas habilidades sociais. Essas características estão presentes no espectro do autismo, assim pode-se relacionar que as influências químicas no feto, causadas por esses medicamentos, estão associadas com a etiologia do TEA.

Bortolini et al (2009) demonstram que as drogas antiepilépticas podem influenciar na variação do peso corporal do paciente. Valproato, carbamazepina, gabapentina, pregabalina e vigabatrina promove ganho de peso e pode resultar em sobrepeso e obesidade. As explicações sobre a fisiopatologia da droga ainda não estão totalmente esclarecidas, mas existe a hipótese de que o valproato provocaria aumento da secreção pancreática de insulina e, ao mesmo tempo, reduziria a sensibilidade insulínica. Na medida em que se sabe a fisiopatologia da medicação é possível prevenir os danos futuros para a gestante e para o bebê, conseguindo assim minimizar os transtornos recorrentes do uso da medicação no período perinatal.

2.3.2 Disfunções metabólicas no período pré-natal

Entendendo que as drogas antiepilépticas podem ocasionar a obesidade e sobrepeso e que essa condição pode contribuir para dificuldades na saúde da gestante provocando alterações metabólicas como diabetes, hipertensão, etc e assim influenciar no neurodesenvolvimento do feto, é preciso compreender em que medida essas alterações podem estar associadas com o risco de autismo na prole.

Rossignol e Frye (2012) apontam para o estresse oxidativo (dano ao tecido celular causado por radicais livres, como espécies reativas de oxigênio) como um desencadeador do transtorno durante o período perinatal. Esse efeito pode causar diminuição das funções imunológicas de mãe e feto que acabam suscetíveis às ações ambientais. Esse dano aparentemente está associado à disfunção metabólica da mãe através da atividade enzimática (JAMES et al.2008), pois qualquer alteração do fluxo no ambiente intra-uterino, em diferentes fases da gravidez, pode interferir no desenvolvimento do SNC e contribuir para o desenvolvimento de transtornos como o TEA (CARPITA et al, 2018; FEZER e cols, 2017).

A obesidade e a diabetes materna, gestacional e pré-gestacional, são fatores que podem levar a alteração no desenvolvimento fetal, pois expõe o feto a agentes neuroendócrinos, como a glicose, que pode atravessar a barreira hemato-placentária (CARPITA et al, 2018) e levar a hiperglicemia no feto que pode influenciar o neurodesenvolvimento (XIANG et al 2015). Estudos têm demonstrado associação entre alterações metabólicas durante a gestação e o risco para o desenvolvimento de TEA (DODDS e cols, 2011, KRAKOWAIK e cols, 2012, LYALL e cols,, 2013). Tais

estudos apontam que o aumento de peso na gestação (18 ou mais quilos) pode afetar o desenvolvimento neurológico do feto e assim ser um fator de risco para TEA. Li et al (2016) apontam para um risco ligeiramente aumentado de TEA quando a mãe possui obesidade pré-gestacional e diabetes pré-gestacional, mas a associação foi mais pronunciada quando as mães tinham ambas as condições. Já para Xiang et al (2015) há associação mais evidente entre diabetes (pré-gestacional e gestacional) e o TEA.

Se a obesidade está associada ao risco de autismo, também a alimentação pode estar associada ao transtorno, pois algumas substâncias necessárias para o desenvolvimento neurológico do feto devem ser suplementadas (como os ácidos graxos ômega 3 e 6). Lyall et al. (2013) constataram que a ingestão de alimentos com ácidos graxos, reduziria em 40% o risco de terem um filho com TEA.

Assim como os ácidos graxos, o folato tem grande relevância para o desenvolvimento do normal, o crescimento e a manutenção da saúde ideal do feto (BAILEY et al 2019), pois ajuda na produção e manutenção de novas células sanguíneas e ajuda no desenvolvimento normal do sistema nervoso central, sendo especialmente importante durante períodos de rápida divisão celular e crescimento, como o que ocorre no primeiro trimestre da gestação (HIRAMA et al 2008). Contudo, nem sempre há uma produção adequada deste no organismo materno, por isso há muitas vezes a necessidade de suplementação com ácido fólico.

Conforme já foi ressaltado, agentes que conseguem atravessar a barreira hemato-placentária podem provocar alteração no desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) e, portanto, possivelmente contribuir para o desenvolvimento de TEA. O estresse materno durante a gravidez é um evento que aparentemente também tem essa característica. Na medida em que os estressores influenciam o ambiente intrauterino, possibilitando a entrada de moléculas neurotóxicas no cérebro, resultam em inflamação cerebral e, desse modo, podem contribuir para a patogênese do TEA (FEZER et al, 2017).

Porém é necessário ressaltar que o nível de estresse aqui estudado está relacionado com eventos de grande impacto pessoal ou social, está também relacionado com complicações na hora do parto e ao parto em si ambos associados a maior risco de hipóxia e hemorragia cerebral no recém-nascido. Grabrucker (2013) ainda mostra que

para haver influência dos vírus e toxinas no período perinatal, é preciso que diferentes fatores influenciem feto e mãe como por exemplo estado imunológico materno, suscetibilidade do hospedeiro materno e fetal, o estágio de desenvolvimento do feto, a quantidade de vírus que chega ao feto, a via de acesso e o vírus infectante e a estirpe do vírus.

Assim, conhecer os fatores ambientais perinatais que gestantes de uma determinada população estão expostas, poderá contribuir para o entendimento do desenvolvimento de autismo em seus filhos.

3 OBJETIVOS:

3.1 Objetivo Geral:

Comparar, identificar os fatores ambientais nas ocorrências perinatais de crianças com Transtorno do Espectro Autista e crianças sem o transtorno.

3.2 Objetivos Específicos:

Identificar fatores ambientais associados com TEA e especificadores do DSM 5 comparados com o grupo controle num município brasileiro de alta vulnerabilidade social.

4 MÉTODO:

A abordagem metodológica da pesquisa é de natureza qualitativa (LÜDKE; ANDRÉ, 1996; CHIZZOTTI, 1995) e quantitativa de tipo transversal, caso-controle. Os dados foram coletados na rede municipal de ensino de Embu das Artes/SP mediante a entrevistas sistematizadas com pais ou responsáveis de alunos com TEA e alunos sem menção de tal diagnóstico regularmente matriculados nas escolas da rede municipal. Embu das Artes é um município da Região Metropolitana de São Paulo, localizado na Zona Sudoeste da Grande São Paulo, com população estimada pelo IBGE (2017) de 267.054 habitantes, distribuída em área é de 70,1 km². A rede municipal de ensino conta com 24.655 alunos.

Os contatos com pais e professores foram iniciados após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Plataforma Brasil, Parecer Consubstanciado do CEP 24095119.4.0000.0084.

4.1 Amostra

Com auxílio da secretaria de Educação do Município de Embú das Artes, foram levantadas 140 escolares com TEA regularmente matriculados nas escolas do município, com diagnóstico confirmado, tendo idade entre 3 e 12 anos, sendo 95 meninos e 24 meninas. Dentre estas foram averiguadas inicialmente 54 alunos e famílias que fazem parte do estudo de ARAÚJO, 2018, posteriormente, no primeiro semestre de 2019, foram acrescidos 61 alunos, totalizando uma amostra de 115 estudantes atingindo 82% dos alunos com TEA matriculados no ano de 2019. Na figura que segue, tem-se a localização das 27 escolas frequentadas pelos alunos com diagnóstico de TEA, incluídos neste estudo. Esta amostra será chamada CASOS.

Com o mesmo método constitui-se a amostra CONTROLE, representada por alunos que frequentam as mesmas escolas dos CASOS, pareados por sexo e idade. Procurou-se manter a proporção 2:1 entre controles e casos. Estes escolares, sem laudos médicos indicando algum transtorno do desenvolvimento, foram averiguados através de 2 estratégias: pela autora deste trabalho e através de outra amostra que representa uma pesquisa em andamento (Teixeira e cols, 2018). Nos CONTROLES a suspeita ou identificação de casos de TEA, excluíram o aluno da análise dos resultados. No entanto outros transtornos do desenvolvimento identificados, na averiguação dos alunos, mesmo sem laudo médico, foram incluídos.

Figura 2. Mapa do município de Embu da Artes/SP: localização das escolas frequentadas por alunos com TEA



Fonte: ARAÚJO, 2018.

4.2 Instrumentos e Procedimentos de Coleta de Dados

As visitas às escolas foram organizadas em reunião com a coordenadora da Educação Especial do Município. O convite aos pais, conforme orientação da coordenadoria de ensino, foi feito pelas professoras das salas de AEE. Todos os alunos CASOS tinham laudo com o diagnóstico de TEA emitidos por médicos psiquiatras ou neurologistas do município ou região. A entrevista com os pais ou responsáveis foi realizada por 2 profissionais treinados para este fim.

Para a organização dos dados da pesquisa e para manter o sigilo da identidade dos alunos, cada um deles foi identificado com a letra “C” acrescida de números progressivos, cuja numeração respeitou a sequência com que os dados foram fornecidos pela Secretaria de Educação Especial do Município.

Os instrumentos aplicados aos pais ou responsáveis foram:

Ficha de Triagem “Mutirões Embu das Artes” (Anexo A) utilizada para conhecer o histórico clínico da criança, histórico da família, especificadores e o nível de gravidade do quadro de TEA, segundo o DSM-5. Além do histórico geral aplica-se um **Questionário Obstétrico** (Anexo B), utilizado para o levantamento de eventos que aconteceram durante a gestação, nascimento e na vida pós-natal, baseado em Bryson; Smith & Eastwood, 1988. São 50 questões que abordam diversas intercorrências que podem estar relacionadas com o desfecho clínico. O questionário é seguido por anamnese aberta que permite obter informações do crescimento e desenvolvimento do sujeito da pesquisa, do nascimento à idade atual. As variáveis foram discriminadas no momento da entrevista com os pais ou responsáveis. O método é exclusivamente baseado na informação trazida pelo entrevistado. No caso de haver alguma informação relevante, como algum resultado de exame genético ou atestado médico, marcou-se entrevista subsequente.

Escala de Rastreio Autism Behaviour Checklist (ABC)

Conhecido no Brasil como Inventário de Comportamentos Autísticos – ICA (MARTELETO & PEDROMÔNICO, 2005), a escala é uma das ferramentas mais utilizadas para rastreamento e diagnóstico de TEA. É composta por 57 comportamentos não adaptativos, atípicos, organizados em cinco áreas: sentidos (1), relações (2), uso do corpo e objetos

(3), linguagem e interação social (4) e autocuidado (5). Cada um dos itens é pontuado de 1 a 4, resultando em uma pontuação parcial para cada domínio e em uma pontuação global, com a seguinte classificação a partir da pontuação final: menor que 47 = triagem negativa para autismo; 47-53 = leve probabilidade para autismo; 54-67 = moderada probabilidade para autismo; maior 68 = autismo (Anexo C).

Cabe esclarecer que utilizamos a designação de Transtorno do Espectro Autista (TEA), em consonância ao DSM-5, mesmo que nos laudos estivesse especificado na nomenclatura do CID10, que usa categorias distintas agrupadas na designação de Transtorno Global do Desenvolvimento.

Questionário da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa – ABEP: critérios de classificação econômica do Brasil (Anexo D), que estabelece um padrão para classificar os extratos sociais, no caso desta pesquisa, o pertencimento socioeconômico das famílias dos alunos com TEA.

A informação disponível foi digitada em planilhas Excel, nas quais as variáveis analisadas estão descritas no quadro abaixo.

Quadro 1. Variáveis obtidas para o estudo entre CASOS e CONTROLES e digitadas em planilha Excel

sexo
Idade
escola
ano escolar
médico que diagnosticou
idade ao diagnóstico
idade da mãe e pai ao nascimento da criança investigada
genealogia da família nuclear: registro de irmãos afetados e ½ irmãos
número de intercorrências gestacionais entre 50 eventos possíveis*
tipo de evento gestacional considerado de risco para dano cerebral
especificadores de TEA: com ou sem deficiência intelectual, com ou sem outra condição médica ou ambiental, nível do TEA: leve, moderado, grave
pontuação total do ABC
classificação ABEP da família

Os resultados foram analisados através de estatística descritiva. As comparações possíveis entre as variáveis de CASOS e CONTROLES foi feita através do teste do qui quadrado para variáveis categóricas e Teste t de Student para variáveis contínuas. Em todas as comparações interpretamos como diferença significativa quando o valor de p foi igual ou menor a 0,05.

Considerações Éticas

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Presbiteriana Mackenzie mediante apresentação de projeto e documentos estabelecidos na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, como extensão do projeto CEP 80905717.1.0000.0084. O presente projeto está registrado na Plataforma Brasil CAAE: 24095119.4.0000.0084.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Escolas de Casos e Controles

No segundo semestre de 2017 estavam matriculados nas Escolas Municipais Públicas de Embu das Artes, a saber, Escola Especial, do Ensino Fundamental 1 e 2, 102 alunos com o diagnóstico de TEA. Em fevereiro de 2019 tendo sido acrescentados alunos matriculados na educação infantil o número total de alunos com TEA chegou a 140. Destes conseguiu-se aplicar os instrumentos da presente pesquisa e conseguir informação analisável de 115 alunos (82%). Entre os controles as mesmas informações foram obtidas para 218 alunos. Como há um desvio esperado do sexo masculino para os casos, incluímos um número maior de meninas, neste grupo.

A Tabela 5 mostra as características principais destes alunos e respectivas escolas

Tabela 5. Casos e controles e respectivas escolas e seriação

Característica	Casos	Controles
Indivíduos incluídos na pesquisa	115	218
Sexo masculino	79,1%	59,1%
Média da idade*	6,8	7,0
Idade mínima	3	3
Idade máxima	17	12

Número de Escolas visitadas	40	30
Número de alunos		
Educação Infantil	34	26
Fundamental 1	60	191
Fundamental 2	0	1
Escola Especial	21	0

* idade em anos completos, registrada no dia da entrevista

Em relação a esta distribuição alguns comentários são necessários: a maior representação de alunos no ensino fundamental entre os controles se deu pela maneira como eles foram selecionados, de acordo com o explicado no método. Assim, parte dos controles, deriva de um projeto de pesquisa que avalia exclusivamente alunos do ensino fundamental. Por outro todos os 120 alunos da Escola Especial Armando Vidigal apresentam algum transtorno de desenvolvimento com laudo médico e assim não poderiam ser recrutados controles. Mesmo assim, manteve-se a principal variável, qual seja o pareamento de idade entre CASOS e CONTROLES. Como a informação é fornecida, baseada na memória materna, o mesmo viés é esperado nos 2 grupos. A diferença entre o número de escolas visitadas também se relaciona com a mesma explicação: mais alunos na Educação Infantil entre os CASOS.

Consideração mais relevante refere-se ao número de alunos com TEA incluídos entre os 24.655 alunos do ensino municipal público de Embu das Artes, 140 no total. Estes números conferem uma prevalência de 1:176 (um CASO para cada 177 alunos).

Temos, por um lado, a evidência que há um subdiagnóstico quando se considera a prevalência internacionalmente referida. De fato, relato do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention* - <http://www.cdc.gov>) de 28 de março de 2014 indica a impressionante cifra de 1:68 como sendo a prevalência de TEA entre crianças de 8 anos de idade em 11 cidades dos EUA (MMWR, 2014). O TEA tornou-se assim, o transtorno do desenvolvimento mais frequente, com alto impacto pessoal, familiar e social (FOMBONNE, 2009) acima das doenças autoimunes; Diabetes Mellitus tipo I, deficiência visual e auditiva (KOHANE et al., 2012).

Por outro lado, o único dado de prevalência estimado para a população brasileira é de um estudo realizado em Atibaia, estado de São Paulo. Através de averiguação

múltipla os autores estimaram a prevalência de 1: 300 na população infantil (Paula et al., 2011).

Assim, pode-se considerar que a averiguação dos alunos com o diagnóstico de TEA no município de Embu das Artes é mais adequada do que a média verificada em outros municípios com amostra similar como a rede municipal do município de Barueri, SP. No ano de 2008 o município contabilizava 60.545 alunos matriculados na Educação Infantil e no Ensino Fundamental. Deles 1201 apresentavam necessidades educacionais especiais (NEE), taxa de 1,98%. Do total de alunos com NEE, 46 tinham o diagnóstico de TEA enquanto que um esperado mínimo seria de 200 crianças (prevalência de 1:300) (GATTO e cols, 2012).

Outro dado significativo foi a possibilidade de incluir nesta amostra, 82% dos alunos com TEA, matriculados na rede entre outubro de 2017 e fevereiro de 2019. Na pesquisa participaram 3 profissionais treinados com os instrumentos de coleta. Dificuldade significativa representou a possibilidade de conversar com os responsáveis pelos alunos. Estimamos que entre outubro de 2017 e agosto de 2019 foram realizadas em torno de 100 visitas em 40 escolas distribuídas no município, de acordo com a Figura 1 acima apresentada.

Famílias de casos e controles

Apesar das dificuldades relatadas para ter acesso aos pais ou responsáveis pelas crianças quando a entrevista agendada se concretizava a impressão subjetiva era de interesse e motivação. De fato, grande número dos pais, referiam preocupação com a evolução das crianças e se mostravam interessados em ampliar o conhecimento tanto da condição médica como das possibilidades de aprendizagem. Assim, mesmo diante das dificuldades sócio-econômicas que a maioria das famílias enfrentam, consideramos como de boa receptividade aos projetos em andamento. Ao serem informados dos objetivos da pesquisa todos aceitaram participar e deram seu consentimento.

Na Tabela 6 mostramos as principais características sociodemográficas das famílias.

Tabela 6. Características sociodemográficas das famílias de Casos e Controles

Características	Casos	Controles
Média da idade das mães*	28,2	27,8
Idade mínima das mães	14	15

Idade máxima das mães	42	48
Média da Idade dos pais	31,5	31
Idade mínima dos pais	17	15
Idade máxima dos pais	55	64
Genealogia com ½ irmãos	15,6%	29,3%
Classificação ABEP (%)		
C/D/E	80	86
A/B	20	14

* idades das mães e pais calculadas no momento do nascimento de CASOS e CONTROLES

Os dados da tabela acima mostram uma distribuição similar entre casos e controles em relação ao nível ABEP, como seria de se esperar já que as famílias têm os filhos nas mesmas escolas e residem nos mesmos bairros.

A distribuição das classes sociais no Brasil se dá de acordo com a Figura 2. Assim um município da Grande São Paulo apresenta distribuição das classes sociais das famílias que tem filhos matriculados em escolas públicas similar à distribuição no Brasil.

Figura 2. Distribuição das classes sociais, Brasil, 2016

Classe	Brasil	Sudeste	Sul	Nordeste	Centro Oeste	Norte
A	2,9%	3,6%	3,4%	1,4%	4,2%	1,8%
B1	5,0%	6,2%	6,2%	2,7%	5,3%	3,4%
B2	17,3%	21,0%	20,6%	10,5%	18,7%	11,7%
C1	22,2%	25,3%	28,0%	15,1%	23,0%	17,9%
C2	25,6%	25,4%	24,8%	25,6%	27,5%	26,3%
D-E	27,0%	18,5%	17,0%	44,7%	21,3%	38,9%
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%	100%

(obtido em <http://www.abep.org/criterio-brasil>)

Informação mais significativa diz respeito às idades de mães e pais de casos e controles, já que se esperaria uma diferença significativa entre eles. Os dados mostram que a distribuição das idades dos progenitores entre casos e controles é idêntica, a todos os parâmetros da estatística descritiva. Entre os fatores de risco, consistentemente associados ao TEA está a idade dos genitores.

De fato, idade materna avançada foi indicada por diversos autores. A revisão sistemática e metanálise de Wu e cols (2017) selecionou 27 estudos mostrando que idades parentais menores levam a menor risco para autismo (*odds ratio* de 0,89 e 0,81, respectivamente para pai e mãe) e idades mais avançadas, ao contrário, risco maior (*odds ratio* de 1,41 e 1,51 para mães e pais). Visto de outra maneira este estudo mostrou que um incremento em 10 anos na idade materna aumenta o risco em 18% e o mesmo incremento na idade paterna, aumenta o risco em 21%.

Os dados indicados acima são corroborados por estudo genômicos, pelo menos no que diz respeito à idade paterna. De fato, entre casos de TEA não sindrômicos um dos mecanismos subjacentes parece ser o aumento na taxa de SNVs (single nucleotide polymorphism) e CNVs (copy number variation) com o aumento da idade paterna (KONG e cols, 2012).

A ausência deste efeito em nossa amostra talvez se deva ao fato de que a amostra dos controles não foi aleatória, como se viu no método. Por outro lado, a ausência de diferença na média de idade entre os alunos TEA e controles torna este argumento frágil. Razão biológica mais expressiva deve representar o fato de que o efeito da idade materna e paterna é evidenciado em amostras nas quais causas genéticas e ambientais óbvias são excluídas. Entre nossos alunos os possíveis 20% de casos devidos a causas determinantes do TEA não foram identificados.

Um dado social que chamou a atenção é o número elevado de $\frac{1}{2}$ irmandades observadas tanto entre casos como controles. O número maior observado entre os controles é significativo e merece investigação mais aprofundada. Em geral há a convicção que um filho deficiente aumentaria o número de separações e, em decorrência, haveria a possibilidade de os progenitores constituírem outras famílias. O tema é controverso e certamente não uniforme entre os diferentes tipos de deficiência. Por exemplo, o estudo que investigou o número de pais divorciados de pacientes com síndrome de Down ou Síndrome de Rett (LEDERMAN e cols, 2015).

Histórico perinatal de Casos e Controles

Como 80% dos casos de autismo são explicados pela herança multifatorial ou complexa, espera-se encontrar uma maior concentração de intercorrências perinatais na

vida destas crianças. Esta observação clínica é antiga e evidenciada em muitos estudos, como observação na fundamentação teórica.

Um estudo recente de revisão sistemática e metanálise (MODABBERNIA, VELTHORST & REICHENBERG, 2017) mostrou que: a) fatores de risco como vacinas, fumo materno, exposição ao timerosal e técnicas de reprodução assistida, não estão associadas a risco aumentado para TEA. Já idade parental aumentada, trauma fetal, anoxia ou hipóxia, têm forte associação com o TEA. Obesidade materna, diabetes, parto cesárea mostram associação menos forte, mas significativa. Nutrição levando a deficiência de ácido fólico, ômega 3 e vitamina D não têm associações conclusivas. Agentes tóxicos ambientais carecem de desenhos metodológicos robustos, existindo, no entanto, evidência suficiente para alguns metais pesados, como mercúrio, inorgânico e chumbo.

Estudo com desenho similar ao presente projeto é o de Zhang e cols (2010). Os autores realizaram estudo caso-controle para investigar fatores de risco perinatal em escolares com autismo pertencentes a 6 escolas de Educação Especial e 2 Instituições de Educação Especial para pré-escolares com autismo, em seis distritos da cidade de Tianjin, China. No total 95 crianças foram incluídas. Os casos foram pareados a controles segundo sexo e ano de nascimento. Os controles eram crianças com desenvolvimento típico. As principais intercorrências apuradas foram: exposição materna ao tabaco, condições crônicas ou agudas não relacionadas à gestação, alterações emocionais maternas, complicações gestacionais em número aumentado, edema, idade gestacional alterada, menor do que 35 ou maior do que 42 semanas, circular de cordão, número de gestações >1 e idade paterna acima de 30 anos.

Na Tabela 7, apresenta-se os principais fatores ambientais detectadas pela informação de responsáveis por casos e controles.

Tabela 7. Fatores ambientais associados ao histórico gestacional

Evento	Casos N=115	Controles N=218	p
Total de eventos na gestação	1005	1903	<0,001
Eventos considerados de risco			
Maternos – Total	78(68%)	137(63%)	0,4
Ameaça parto prematuro	15	23	0,9

Infecções de repetição	5	11	0,9
Sífilis	1	0	-
Toxoplasmose	1	0	-
Hipertensão	24	42	0,8
Diabetes	4	12	0,5
Asma	1	1	-
Depressão	5	8	0,9
Transtorno Bipolar	1	0	-
Hipotireoidismo	2	4	-
Obesidade	2	4	-
Internação prolongada	1	0	-
sangramento uterino/DPP	10	17	0,9
bolsa rota	6	15	0,7
Parto			
Cesárea	45	88	0,9
Parto domiciliar	1	0	-
Feto e recém-nascido- Total	31(27%)	40(18%)	0,002
Sofrimento fetal	4	5	0,7
Prematuridade	10	18	0,9
Baixo peso <2500g	6	10	0,9
Peso acima de 4000g	4	4	0,5
Defeito congênito	4	1	-
Gemelar	1	2	-
Parada respiratória	1	0	-
Sífilis neonatal	1	0	-
Pós-Natal- Total	18 (15,6%)	3(1,4%)	
Epilepsia/convulsões	10	3	0,002
Síndrome a esclarecer	2	0	-
Esclerose Tuberosa	1	0	-

Síndrome de Rett	1	0	-
Macrocefalia	1	0	-
Encefalocele	1	0	-
Cisto aracnoide	1	0	-
Meningite	1	0	-

Os dados referentes à Tabela 7 foram obtidos com a ficha dos anexos A e B, por 2 observadores. Estas informações evidentemente dependem da memória materna e assim vieses são esperados. De qualquer maneira é possível notar o expressivo número de eventos gestacionais tanto entre casos como em controles. Informação relevante e provavelmente relacionada ao quadro de TEA são as alterações que cometeram o feto e o desenvolvimento de epilepsia no período pós-natal.

Os números apresentados estão dentro da variação relatada em investigações similares na literatura. O trabalho de Zhang e cols (2010) também foi realizado em ambiente escolar e os procedimentos da pesquisa foram similares. Os autores encontraram porcentagem similar de complicações fetais e do recém-nascido, 29,5% dos casos, contra 27% em nossa amostra. Entre os controles, no entanto, na amostra chinesa estas complicações foram de 4,2% dos casos, contra 18% em nossa amostra. Para uma melhor comparação destes números seria necessária uma comparação mais abrangente entre as 2 amostras na qual dados socioeconômicos devem ter papel relevante para explicar esta diferença.

Como esperado foram diagnosticados maior número de problemas de saúde entre os casos, 15,6% contra 1,4% nos controles. Apesar disso o número de crianças com epilepsia entre os TEA está aquém do esperado segundo a literatura. De fato, a associação de Autismo com Epilepsia estão na faixa de 40% e é reconhecida há décadas (TUCHMAN e RAPIN 2002; MATSUO e cols., 2010; TUCHMAN e CUCCARO 2011; TUCHMAN et al. 2013). Em nossa pesquisa esta associação está na faixa de 10%. É possível especular que, como a epilepsia é mais frequente no TEA com comorbidades graves, um número não conhecido de crianças com estas 2 condições não sobreviveram. Por outro lado, crianças gravemente acometidas por uma síndrome com epilepsia, possivelmente não são identificadas, entre nós, como TEA sindrômico.

Especificadores do DSM5 e os Controles

Na investigação dos controles procuramos determinar, mesmo que os alunos não tivessem laudos médicos com algum transtorno do desenvolvimento, se havia alguma sugestão neste sentido. O resultado foi surpreendente. Assim foram encontrados aleatoriamente 9 crianças com suspeita ou diagnóstico de TEA, sendo elas 6 meninos e 3 meninas com idade variando entre 3 e 8 anos. Estes casos podem representar a situação na qual alunos em investigação, mas ainda sem conclusão diagnóstica, não estão inseridos como tal na Secretaria de Educação do Município. Talvez fosse interessante adotar uma estratégia de inclusão nesta fase, pelo menos para os diagnósticos mais comprometedores, como TEA e DI.

Outra observação significativa entre os controles refere-se ao fato de termos detectado nos 218 casos entrevistados alta frequência de: dificuldade na aprendizagem com 91 casos (41%); com Deficiência Intelectual correspondendo a 23 casos (10%), 21 casos apresentaram dificuldades em função da prematuridade (9,63%) e 22 crianças com suspeita de Déficit de Atenção e/ou Hiperatividade (10 %). Estes dados, refletem em parte a inclusão entre os controles de alunos em investigação por causa destas queixas, como explicado no método. De qualquer maneira estes alunos não são reconhecidos no sistema formal de alunos com necessidades educacionais especiais. Agilizar a investigação e o diagnóstico preciso torna-se uma necessidade.

Em relação aos alunos com TEA foi possível com o método e procedimentos adotados nesta pesquisa, determinar os especificadores, segundo do DSM-5 (Tabela 8)

Tabela 8. Especificadores do DSM-5 e outras variáveis de interesse

Alunos com TEA	N=115
Idade ao diagnóstico em anos (média e desvio padrão)	3,7 (1,7)
Diagnóstico pelo sistema de saúde do município	95%
Especificador DSM-5: deficiência intelectual	56%
Especificador DSM5: comprometimento da linguagem	66%
Especificador DSM5: outra condição médica ou transtorno do desenvolvimento	21,7%

Especificador DSM5: nível 1	33%
Especificador DSM5: nível 2	19%
Especificador DSM5: nível 3	63%
Pontuação total ABC (média e desvio-padrão)	80,7 (24,8)

Na tabela 8 mostra-se as principais características clínicas observadas em uma amostra de 115 casos de alunos com o diagnóstico de TEA, cujos pais ou responsáveis atenderam ao convite para comparecer na escola da criança e prestar as informações. Ressalta-se que este trabalho foi feito para obter informações mais detalhadas, além do diagnóstico, destes alunos, já que tais dados inexistem da Secretaria de Educação. Tal fato certamente se repete em municípios brasileiros por falta de interlocução entre o Sistema de Saúde e o de Educação. De fato, a literatura reflete o que provavelmente acontece na realidade: pouco interesse pelos profissionais da saúde mental em investigar aspectos cognitivos comportamentais de crianças em AEE e professores acusando a dificuldade de comunicação com a saúde. Este panorama é muito bem demonstrado por O no volume 4 da Série Observatório Nacional de Educação Especial. O livro mostra a experiência do funcionamento das Sala de Recurso Multifuncional em 37 municípios de cinco regiões brasileiras e a falta de entrosamento entre educação e saúde é reiteradamente apontado. Tal fato é também apontado por Silva, Molero & Roman (2016). Os autores realizaram investigação sobre a percepção dos professores sobre o funcionamento desta interface, no município de Santos, SP. O artigo conclui mostrando uma deficiente cooperação entre as duas áreas.

Os dados da Tabela 8 concordam com a observação acima sobre a prevalência, pois revelam observação adequada por parte dos profissionais da saúde na definição diagnóstica. Muitos pais relatavam que o diagnóstico tinha sido feito dentro de um programa, chamado Desenvolver, pareceria do Município com a Universidade Federal de São Paulo. Trata-se de uma equipe multidisciplinar da Secretaria de Saúde do município que faz o seguimento de crianças com risco de problemas do desenvolvimento. Observa-se com isso, também, a média ao diagnóstico de 3,7 anos. O diagnóstico precoce com intervenção adequada possibilita melhor desenvolvimento para as crianças. Também vale a observação que a impressão diagnóstica de um profissional habituado no atendimento de crianças com TEA na clínica TEA-MACK, coincidiu praticamente a totalidade dos casos com a dos médicos responsáveis pelo diagnóstico. Tal situação, por exemplo, é bem diferente

de outro estudo, no qual com método e amostra similar a não concordância diagnóstica chegou a 30% (BRUNONI e cols, 2015).

De uma maneira geral o perfil clínico dos alunos com diagnóstico de TEA no que diz respeito aos agravos perinatais e comorbidades é similar ao de outros estudos (GARCIA e cols, 2016). Não obtivemos dados da literatura informando a respeito da gravidade do quadro nos níveis 1, 2 e 3 como proposto pelo DSM-5 em outras amostras escolares. Como se observa mais da metade das crianças foram classificadas no nível 3, no qual é necessário muito apoio substancial.

6 CONCLUSÃO:

A investigação de alunos com TEA matriculados na rede municipal pública de ensino no Município de Embu das Artes, permitiu cumprir os objetivos deste trabalho, propiciando as principais conclusões: 1) é apropriado o percentual de identificação e idade ao diagnóstico dos alunos com TEA; 2) em quase a totalidade dos casos o diagnóstico é feito pelo sistema de saúde público municipal; 3) o perfil clínico dos alunos com TEA mostrou que mais da metade são significativamente comprometidos merecendo muito apoio nas atividades de vida diária, na escola e na sociedade; 4) a deficiência intelectual e o comprometimento da linguagem atingem mais da metade da amostra; 5) em relação aos controles os alunos com TEA mostraram maior número de intercorrências perinatais, maior número de eventos possivelmente danosos para o Sistema Nervoso Central e o desenvolvimento global; 6) não foi evidenciado nesta amostra o efeito da idade dos progenitores; 7) comorbidades na forma de síndromes genéticas e outras afecções, como a epilepsia, foram registradas em 21,7% dos alunos com TEA; 8) entre os controles foram evidenciadas diversas situações de saúde e de aprendizagem que merecem atenção mais adequado pelo sistema educação/saúde do município.

7 BIBLIOGRAFIA:

American Psychiatric Association (APA). Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais Quinta Edição – DSM-5. Porto Alegre: Artmed; 2014.

American Psychiatric Association (APA). Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM- I. Washington D.C.; 1952.
<http://www.turkpsikiyatri.org/arsiv/dsm-1952.pdf>

American Psychiatric Association (APA). Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais -DSM- II. Washington D.C.; 1968
<https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/history-of-the-dsm>.

American Psychiatric Association (APA). Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM- III. Washington D.C.; 1980
<http://displus.sk/DSM/subory/dsm3.pdf>

American Psychiatric Association (APA). Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM- IV - Texto Revisado - TR. Artmed Editora; 2002.

Aaron W., Carolina; Rauch L., Geraldinne; Benavides G., Felipe y Repetto L., M. Gabriela. Rett Syndrome: MECP2 gene molecular analysis in chilean patients. Rev. Chil. Pediatr. 2019; 92(2):152-156.

Amiet C, Gourfinkel-AnI, Laurent C, Bodeau N, Génin B, Leguern E. Does epilepsy in multiplex autism pedigrees define a different subgroup in terms of clinical characteristics and genetic risk? Molecular Autism; 2013. 4:47. p. 2-16.

Ângulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi Syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine Findings. J Endocrinol Invest. 2015; 38:1249–1263.

Angelidou A, Asadi S, Alysandratos KD, Karagkouni A, Kourembanas S, e Theoharides TC. Perinatal stress, brain inflammation and risk of autism-review and proposal. BMC Pediatrics. 2012; 12:89.

Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, Reymond A, Deutsch S. Chromosome 21 and Down Syndrome: from genomics to pathophysiology. Nat Rev Genet. 2004; 5(10):725-38.

Antunes AM, Júlio-Costa A; Haase VG. Variações Cariotípicas Na Síndrome de Turner: uma análise do fenótipo cognitivo. Minas Gerais, Rev. Interinstitucional de Psicologia Juiz de Fora; 2015; 8(2):348-358.

Aps LRMM, Piantola MAF, Pereira SA, Castro JT, Santos FAO, Ferreira LCS. Eventos adversos de vacinas e as consequências da não vacinação: uma análise crítica. Rev. Saúde Pública. São Paulo 2018; 52(40).

Arantes-Gonçalves F, Marques JG, Telles-Correia D. Perspectiva psicopatológica de bleuler sobre os delírios da esquizofrenia: rumo a novas ferramentas no tratamento da psicoterapia. Frontiers in Psychiatric; 2018.

Araújo AC, Neto FL. A Nova Classificação Americana Para os Transtornos Mentais – o DSM-5. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva*. 2014 16(1)67–82.

Araujo CA. Mapeamento do Alunado com Transtorno do Espectro Autista (TEA) na Rede Municipal de Ensino de Embu das Artes/SP: Perfil Clínico e Escolar. Tese de Doutorado (fase final de elaboração). Programa de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento. Universidade Presbiteriana Mackenzie. 2018

Assumpção FB, Pimentel CM. Autismo infantil. *Rev Bras Psiquiatr* 2000; 22(2):37-9.

Baio J, Wiggins L, Christensen DL, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years — Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ* 2018; 67(6):1–23.

Bailey, A., Singh H.K.A., and Nusbaumer J. Evaluating a moist isentropic framework for poleward moisture transport: Implications for water isotopes over Antarctica. *Geophys. Res. Lett.* 2019; 46(13).

Baker EK, Godler DE, Bui M, Hickerton C, Rogers C, Field M, Amor DJ, Bretherton L. Exploring autism symptoms in an Australian cohort of patients with Prader-Willi and Angelman Syndromes. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 2018; 10:24.

Barkley RA. Issues in the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Brain & Development* 2003; 25:77–83.

Bertolini LGC, Kulak CAM, Borba VZC, Silvado CE, Boguszewski CL. Efeitos endócrinos e metabólicos das drogas antiepilépticas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. São Paulo. 2009; 53(7): 795-803.

Besag FM. Current Controversies In The Relationships Between Autism And Epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015; 47:143-6.

Betancour C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: More than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *BRAIN RESEARCH*. 2011; 1380:42–77.

Bilder D, Pinborough-Zimmerman J, Miller J, McMahon W. Prenatal, Perinatal, and Neonatal Factors Associated With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2009; 123(5).

Borges VM e Moreira LMA. Transtorno do espectro autista: descobertas, perspectivas e autism plus. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*. Salvador. 2018; 17(2).

Bortolini L.G.C, Kulak C.A.M., Borba V.Z.C., Silvado C.E., Boguszewski C.L. Efeitos endócrinos e metabólicos das drogas antiepilépticas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53/7

- Bryson SE, Smith IM, Eastwood D. Obstetrical suboptimality in autistic children
Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 1988;7(27):418-422.
- BRASIL. MEC/INEP. Censo Escolar 2017. Notas Estatísticas. Brasília/DF. Jan. 2018.
- Brimacombe M 1 , Ming X , Lamendola M .Prenatal and Birth Complications in Autism. 2007; 11(1):73–79
- Brown WT, Jenkins EC, Cohen IL, Fisch GS, Wolf-Schein EG, Gross A, Waterhouse L, Fein D, Mason-Brothers A. Fragile X and Autism: a multicenter survey. *Am J Med Genet.* 1986; 23(1-2):341-52.
- Brunoni D. Diagnóstico Etiológico dos Transtornos do Espectro do Autismo: quando e quais exames pedir? *Blucher Medical Proceedings.* 2014; 1(4).
- Brunoni, D., D'Antino, M. E. F., Paula, C. S., Teixeira, M. C. T. V., Cysneiros, R. M., & Schwartzman, J. S. Avaliação diagnóstica em escolares com Transtorno do Espectro do Autismo na rede municipal de ensino de Barueri, SP. In M.L. F. D'Antino, D. Brunoni & J. S. Schwartzman. (Ed.). *Contribuições para a inclusão escolar de alunos com necessidades educacionais especiais: estudos interdisciplinares em educação e saúde em alunos com Transtorno do Espectro do Autismo no município de Barueri, SP* São Paulo: Memnon Edições. 2015; pp. 89-98.
- Científicas. Bryson S.E., Smith I.S., Eastwood D. Obstetrical suboptimality in autistic children. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1998; 27:418-422.
- Canitano R. Epilepsy in Autism Spectrum Disorders. *European child and adolescent psychiatry*, 2007.
- Carpita B, Muti D, Dell'Osso L. Oxidative stress, maternal diabetes, and autism spectrum disorders *oxid med cell longev.* 2018; 2018(3717215):1-9.
- Carvalho G, Vergani N, Brunoni D. Genética do autismo. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2004.
- Center for Disease Control and Prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2014
- Chepure, AH., Somaiya MP., Subramanyam AA., Kamath RK. Epileptic encephalopathy and autism: a complex interplay. *Journal of Pediatric Neurosciences.* 2018; 13(2):273-275.
- Chizzotti A. *Pesquisa em ciências humanas e sociais.* São Paulo. Cortez, 1995.
- Cohen Mj, Meador KJ, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240–246.

Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol*. Department of Psychiatry, University of British Columbia and BC Children's Hospital, Vancouver. 2013; 64:135–168.

Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S. the role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *J Autism Dev Disord*. 2011; 41:891–902.

Eissa N, Al-Houqani M, Sadeq A, Ojha SK, Sasse A, and Sadek B. current enlightenment about etiology and pharmacological treatment of Autism Spectrum Disorder. *Front Neurosci*. 2018; 12:304.

Ewart, A. K., Morris, C. A., Atkinson, D., Jin, W., Sternes, K., Spallone, P., Keating, M. T. Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams Syndrome. *Nature Genetics*. 1993; 5(1):11–16.

Fernandes C.S., Fichman H.C., Barros P.S. Evidências de diagnóstico diferencial entre Transtorno do Espectro Autista (TEA) e Transtorno do Desenvolvimento Intelectual (TDI): análise de casos. *Revista Neuropsicologia Latinoamericana*. 2018; 10(2):29-41.

Fezer GF, Matos MB, Nau AL, Zeigelboim BS, Marques JM, Liberalesso PB. Características perinatais de crianças com transtorno do espectro autista. *Rev. Paul. Pediatr*. São Paulo. 2017; 35(2).

Folstein SE, Rosen-Sheidley B. Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nature Review Genetics*. 2001; 2:943-55.

Folstein S. e Rutter M. Infantile Autism: A Genetic Study of 21 Twin Pairs. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1977; 18:297-321.

Fombonne E. Epidemiology of Pervasive Developmental Disorders. *Pediatric Research*. 2009; 65(6):591–598.

Freitas PM, Nishiyama PB, Ribeiro DO, Freitas LM. Deficiência Intelectual e o Transtorno do Espectro Autista: Fatores Genéticos e Neurocognitivos. *Pedagogia em Ação*. 2016; 8(2).

Garcia AHC, Viveiros MM, Schwartzman JS, Brunoni D. Transtornos do Espectro do Autismo: avaliação e comorbidade em alunos de Barueri. *Revista Psicologia: Teoria e Prática*, São Paulo. 2016; 18(1):166-177.

Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2009; 195:7–14.

- Gatto KR. Perfil sócio-demográfico, educacional e de saúde dos alunos com necessidades educacionais especiais da rede municipal de ensino regular e especial de Barueri. Universidade Presbiteriana Mackenzie. São Paulo. 2010
- Gentile S. Risks of neurobehavioral teratogenicity associated with prenatal exposure to valproate monotherapy: a systematic review with regulatory repercussions. *CNS Spectrums*. Cambridge University Press. 2014; 19: 305–315.
- Grabrucker, AM. Environmental factors in autism. *Frontiers in Psychiatry*; 2013.
- Hirama S.C., Dias B.C.S., Matsudo E.T., Gandolfo C.G., Gandolfo C.G., Ferreira B.C.G., Albuquerque M. Tratamento de Gestantes com Epilepsia: Papel dos Medicamentos Antiepilépticos Clássicos e Novos. *J. Epilepsy Clin. Neurophysiol.* 2008; 14(4):184-192
- James SJ, Melnyk S, Jernigan S, Cleves MA, Halsted CH, Wong DH, Cutler P, Bock K, Boris M, Bradstreet JJ, Baker SM e Gaylor DW. Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006; 141B(8): 947–956.
- James TC, Usher J, Campbell S, Bond U. Lager yeasts possess dynamic genomes that undergo rearrangements and gene amplification in response to stress. *Curr Genet.* 2008; 53(3):139-52.
- Jeste SS, Geschwind DH. Disentangling the heterogeneity of autism spectrum disorder through genetic findings. *Nature Reviews Neurology.* 2014; 10: 74–81.
- Jeste SS, and Tuchman R. Autism Spectrum Disorder and Epilepsy: Two Sides of the Same Coin? *Journal of Child Neurology*, 2015.
- Kanner, L. Autistic Disturbances of affective contact. *Journal: Nervous Child*; Year: 1943; 2:217-250.
- Karino CA, Laros JÁ, Jesus GRD. Evidências de validade convergente do SON-R 2½-7[a] com o WPPSI-III e WISC-III. *J. Psicologia: Reflexão e Crítica.* 2011; 24:621-629.
- Klin, A. Autismo e Síndrome de Asperger: uma visão geral. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2006.
- Kobau R, Luo Y, PhD, Zack M, Helmers S, Thurman D. Epilepsy in adults and access to care — United States. *MMWR.* 2012; 61(45):909-913.
- Kohane IS1, McMurry A, Weber G, MacFadden D, Rappaport L, Kunkel L, Bickel J, Wattanasin N, Spence S, Murphy S, Churchill S. The co-morbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders. *PLoS One.* 2012;7(4):e33224
- Kolevzon A , Gross R , Reichenberg A. Prenatal and Perinatal Risk Factors for Autism: A Review and Integration of Findings. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(4):326-333.
- Kong A., Frigge M.L., Masson G., Besenbacher S., Sulem P., Magnusson G., Gudjonsson

- S.A., Sigurdsson A., Jonasdottir A., Jonasdottir A.. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*. 2012; 488:471–475.
- Kozol, RA.. Neuropatologias Pré-natais no Transtorno do Espectro do Autismo e Deficiência Intelectual: a Geração de um Modelo Abrangente de Peixe-Zebra. *Journal Developmental Biology*, vol. 6, 4ª edição ano 2018,
- Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, Baker AS, Ozonoff S, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*. 129(5) e1121-8 (2012). doi: 10.1542/peds.2011-2583. Epub 2012 Apr 9
- Laros, J.A. Tellegen, Peter J., Jesus, G.R. Karino, C.A. SON-R 2½-7- Teste Não Verbal de Inteligência. Hogrefe/Cetepp. 2015.
- Larroca LM e Domingos NM. TDAH: Investigação dos critérios para diagnóstico do subtipo predominantemente desatento. *Psicol. Esc. Educ.*. Maringá. 2012; 16(1): 113-123.
- Lederman VR, Alves Bdos S, Negrão J, Schwartzman JS, D'Antino ME, Brunoni D. Divorce in families of children with Down Syndrome or Rett Syndrome. *Cien Saude Colet*. 2015 May;20(5):1363-9.
- Li M, Fallin D, Riley A, Landa R, Walker SO, Silverstein M, Caruso D, Pearson C, Kiang S, Dahm JL, Hong X, Wang G, Wang M-C, Zuckerman B, Wang X. The association of maternal obesity and diabetes with autism and other developmental disabilities. *Pediatrics*. 2016; 137(2):2-10.
- Lima, FT, Brunoni D, Schwartzman JS, Pozzi MC, Kok F, Juliano Y, Pereira LV. Correlação genótipo-fenótipo em pacientes com Síndrome de Rett. *Brazilian Arq. Neuro-Psiquiatr*. São Paulo. 2009; 67(3).
- Lintas, C, Persico, AM. Autistic phenotypes and genetic testing: state-of-the-art for the clinical geneticista. *Journal of Medical Genetics*. 2009; 46.
- Lipsker CW, Bölte S, Hirvikoski T, Lekander M, Holmström L, Wicksell RK. Prevalence of autism traits and attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in a clinical sample of children and adolescents with chronic pain. *Journal of Pain Research*. 2018; 11:2827–2836
- Lo-Castro A e Curatolo P. Epilepsy associated with autism and attention deficit hyperactivity disorder: is there a genetic link? *Brain & Development*. 2014; 36(3):185–193.
- Loke YJ, Hannan AJ, Craig JM. The role of epigenetic change in autism spectrum disorders. *Frontiers in Neurology*, 26 May 2015.
- Long M, Ghisari M, Kjeldsen L, Wielsøe M, Nørgaard-Pedersen B, Mortensen EL, Abdallah MW and Bonfeld-Jørgensen EC. Autism spectrum disorders, endocrine

disrupting compounds, and heavy metals in amniotic fluid: a case-control study. Long et al. *Molecular Autism*. 2019; 10:1.

Lowenthal R, Paula CS, Schwartzman JS, Brunoni D, Mercadante MT. Prevalence of pervasive developmental disorder in Down's Syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2007; 37(7):1394-5.

Luyster R, Richler J, Risi S, Hsu W-L, Dawson G, Bernier R, Dunn M, Hepburn S, Hyman SL, McMahon WM, Goudie-Nice J, Minshew N, Rogers S, Sigman M, Spence MA, Goldberg WA, Tager-Flusberg H, Volkmar FR & Lord C. Early Regression in Social Communication in Autism Spectrum Disorders: A CPEA Study. *Developmental Neuropsychology*. 2005; 27(3):311–336.

Lüdke M., André M.E.D.A. *Pesquisa em educação: abordagens qualitativas*. São Paulo: E.P.U., 2012.

Lyall K, Munger KL, O'Reilly EJ, Santangelo SL, Ascherio A. Maternal dietary fat intake in association with autism spectrum disorders. *American Journal of Epidemiology*. Oxford University Press. 2013; 178(2):1:16.

Maris, A.F, Trott, A. The Genetic and molecular pathogenesis of the Angelman Syndrome. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. Rio de Janeiro. 2011; 60(4).

Marteleteo MRF, Pedromônico MRM. Validity of Autism Behavior Checklist (ABC): preliminary study. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. São Paulo, 2005; 4(27).

Matsuo M, Maeda T Sasaki K Ishii K Hamasaki Y. Frequent association of autism spectrum disorder in patients with childhood onset epilepsy. *Brain and Development* 2010; 32(9): 759-763

McDonnell, CG, Bradley, CC, Kanne, SM et al. When are we sure? Predictors of clinician certainty in the diagnosis of Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*; 2018.

Mendes EC, Cia F, Valadão GT. *Série Observatório Nacional de Educação Especial*. 2015;4

Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*. 2017; 8:13.

Montiel-Nava C e Peña JA. Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade em Transtornos do Espectro Autista. *Invista. Clínico*. Venezuela. 2011; 52.

Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics*. 2004; 113(5):472-86.

Nabbout R. and Dulac O. Epileptic encephalopathies: a brief overview. *Journal of Clinical Neurophysiology*. American Clinical Neurophysiology Society. Philadelphia. 2003; 20(6):393–397.

Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, Giarelli E, Grether JK, Levy SE, Mandell DS, Miller LA, Pinto-Martin J, Reaven J, Reynolds AM, Rice CE, Schendel D, and Windham GC. The Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annual Review of Public Health*. 2007; 28:235-258.

Niu M1, Han Y1, Dy ABC; Du J, Jin H, Qin J, Zhang J, Li Q, Hagerman RJ. Autism Symptoms in Fragile X Syndrome. *J Child Neurol*. 2017; 32(10):903-909.

OMS- Organização Mundial de Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças – CID-10. (Tradução do Centro Colaborador para Classificação de Doenças em Português). 8. ed. São Paulo: Editora Universidade de São Paulo; 2000.

OMS- Organização Mundial de Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças - ICD 11. 2019 Disponível em: <https://icd.who.int/en/>.

OMS- Organização Mundial de Saúde. Plano de Ação para Deficiência e Reabilitação. 154ª sessão do Comitê Executivo. Washington, D.C. EUA. 2014

Paula C.S., Fombonne E., Gadia C., Tuchman R., Rosanoff M. Autism in Brazil - perspectives from science and society. *Rev. Assoc. Med. Bras. São Paulo*. 2011; .57(1)

Pereira A, Pegoraro LFL, Cendes F. Autismo e Epilepsia: modelos e mecanismos. *J. Epilepsy Clin. Neurophysiol.* Porto Alegre. 2012; 18(3):92-96.

Pimentel LC e Cysneiros RM. TDAH nas Epilepsias: prevalência e fatores de risco. *Revista Psicologia: Teoria e Prática*. São Paulo. 2017; 19(2):200-214.

Pires VS. Timerosal contido em vacinas e Transtornos do Espectro Autista: revisão de literatura. *SANARE*. Sobral. 2018; 17(1):93-101.

Posar A. e Visconti P. Autism in 2016: the need for answers. *Jornal de Pediatria*. 2017; 93.

Prader, A. Labhart, H. Willi: Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myotonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, Basel. 1956; 86:1260-1261.

Rett A. Über ein elgenartiges hirnatrophisches syndrom bei Hyperammonämie 1966;116:723-6 in José Salomão Schwartzman Síndrome de Rett *Rev. Bras. Psiquiatr.* São Paulo. 2003; 25(2)

Ribeiro, IP, Freitas M e Oliva -Teles N. As perturbações do espectro do autismo: avanços da biologia molecular. *Nascer e Crescer revista de pediatria do centro hospitalar do Porto*. 2013; 22(1).

Riby DM. e Hancock PJB. Do faces capture the attention of individuals with Williams Syndrome or Autism? Evidence from tracking eye movements. *Journal Autism Developmental Disorder*; 2009.

Richards C, Jones C, Groves L, Moss J, Oliver C. Prevalence of Autism Spectrum Disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*; 2015.

Rossignol DA e Frye RE. A Review of Research Trends in Physiological Abnormalities in Autism Spectrum Disorders: Immune Dysregulation, Inflammation, Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction and Environmental Toxicant Exposures. *Psiquiatria Mol.* 2012; 17.

Septier M, Peyre H, Amsellem F, Beggiato A, Maruan A, Poumeyreau M, Amestoy A, Scheid I, Gaman A, Bolognani F, Honey G, Bouquet C, Moal ML, Bouvard M, Leboyer M, Bourgeron T, Delorme R. Increased risk of ADHD in families with ASD. *European Child & Adolescent Psychiatry*; 2018.

Silva C.C.B, Molero E.S.S & Roman M.D. A Interface entre Saúde e Educação: percepções de educadores sobre educação inclusiva. *Psicologia Escolar e Educacional, SP.* 2016; 20(1): 109-115.

Schalock, R.L., Borthwick-Duffy, S.A., Bradley, V.J., Buntinx, W.H.E., Coulter, D.L., Craig, E.M., et al. *Intellectual Disability: Definition, Classification, and Systems of Supports.* American Association on Intellectual and Developmental Disabilities, Washington, DC. 2010.

Souza-Oliveira C, Escosi-Rosset S, Funayama SS, Terra VC, Machado HR, Sakamoto AC. Intellectual functioning in pediatric patients with epilepsy: a comparison of medically controlled, medically uncontrolled and surgically controlled children. *J Pediatr. Rio de Janeiro.* 2010; 86(5):377-383.

Sugayama SMM, Moisés RL, Wagënfur J, Ikari NM, Abe KT, Leone C, Silva CAA, Chauffaille MLLF, Kim CA. Síndrome de Williams-Beuren. Anomalias cardiovasculares em 20 pacientes diagnosticados pela hibridização in situ por fluorescência. *Arq Bras Cardiol.* São Paulo. 2003; 81 (5).

Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine.* Epub. 2014; 32(29):3623-9.

Teixeira MCTV, Monteiro CRC, Velloso RL, Kim CAe, Carreiro LRR. Fenótipo comportamental e cognitivo de crianças e adolescentes com Síndrome de Williams-Beuren. *Revista de Atualização Científica.* 2010; 22(3):215-20.

Teixeira M.C.T.V, Baraldi G.S, Emerich D.R., Miklos M.L.W, Silva N.A., Marino R.L.F., Kim C.A., Honjo R.S., Brunoni D., Osório A.A.C. Indicadores socioemocionais do espectro do autismo em pessoas com síndrome de Williams. *Psicol. Teor. rat.* São Paulo. 2016; 18(1).

Teixeira MCTV, Silva LA, Rossi AC. Identificação de alunos com queixas neurocomportamentais e de desempenho acadêmico na educação básica com uso de recursos Big Data. Mackenzie. São Paulo. 2018 <http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4768168H5#ProjetosPesquisa>.

Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, Kermarrec S, Cohen D, Bronsard G, Bonnot O, Weismann-Arcache C, Botbol M, Lauth B, Ginchat V, Roubertoux P, Barbuoth M, Kovess V, Geoffray MM and Xavier J. Gene × environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Frontiers In Psychiatry*; 2014.

Tuchman RF, Rapin I. Epilepsy in autismo. *The Lancet – Neurology*. 2002; 1(6):352-358.

Tuchman R. Autism and Epilepsy: what has regression got to do with it? Current review in clinical science, *Epilepsy currents*. Blackwell Publishing. 2006; 6(4):107–111.

Tuchman R e Cuccaro M. Epilepsy and Autism: Neurodevelopmental Perspective. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2011; 11(4): 428–434.

Tuchman R, Hirtz D, Mamounas LA. NINDS epilepsy and autism spectrum disorders workshop report. *Neurology*. 2013; 81 (18)

Veenstra-Vanderweele J, Christian SI, Cook EH jr. Autism as a paradigmatic complex genetic disorder. *Annual Review Genomics Human Genetics*. 2004; 5:379-405.

Volkmar FR, Pauls D. Austim. *Lancet*. 2003; 362:1133-1141.

Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A. Autism and pervasive developmental disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2004;45(1):135–170

Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998; 351(9103):637-41.

Wechsler, D. Escala Wechsler de Inteligência para Crianças: 4ª edição. Editora Casa do Psicólogo (Pearson); 2013.

Wechsler, D. (1997). Wechsler Adult Intelligence Scale: administration and scoring manual. San Antônio: Psychological Corporation. Wiznitzer M. Autism and Tuberous Sclerosis *J Child Neurol*. 2004; 19(9).

WHO – World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD). 2019.

Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(1):29-41.

Xiang AH, Wang X, Martinez MP, et al. Association of maternal diabetes with autism in offspring. *JAMA*. 2015; 313(14):1425–1434

Zanolla, TA, Fock RA, Perrone E, Garcia AC, Perez ABA, Brunoni D. Causas Genéticas, Epigenéticas e Ambientais do Transtorno do Espectro Autista. *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento*. São Paulo. 2015; 15(2):29-42.

Zhang J, Landy HJ, Branch DW, et al. Contemporary patterns of spontaneous labor with normal neonatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2010; 116(6):1281–1287.

Zhao X, Leotta A, Kustanovich V, Lajonchere C; Geschwind DH; Law K, Law P, Qiu S, Lord C, Sebat J, Ye, K, Wigler M. A Unified Genetic Theory for Sporadic and Inherited Autism. *PNAS*; 2007.

Liga Brasileira de Epilepsia – O que é Epilepsia? - <http://epilepsia.org.br/o-que-e-epilepsia/> - Acesso em 25 de agosto de 2018.

Síndrome de Angelman: Genética da Doença. <http://www.genoma.ib.usp.br/pt-br/servicos/consultas-e-testes-geneticos/doencas-atendidas/sindrome-de-angelman>.

Acesso em 15 de dezembro de 2018

História do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM (<https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/history-of-the-dsm>) acesso em 15 de dezembro de 2018.

Simons Foudation Autism Research Initiative – <https://www.sfari.org/> - acesso em 15 de dezembro de 2018.

8 ANEXOS:

ANEXO A – MUTIRÕES EMBU DAS ARTES – FICHA DE TRIAGEM 2017/2018

DATA: __/__/____ Local: _____
Nome do aluno: _____ Data nasc: __/__/____
Qual a escola que frequenta em 2017: _____
Nome da mãe: _____ Idade: _____
Nome do pai: _____ Idade: _____
Endereço da família. Rua _____ N°. ____
Bairro: _____ CEP: _____ Contato telefônico _____
Algun _____ e-mail? _____

Explicar nosso projeto de pesquisa. A família quer participar: () sim () não
DIAGNÓSTICO DE TEA () definitivo () suspeito () com laudo () sem laudo
Quem deu o diagnóstico? _____ A criança tinha ____ anos

HISTÓRICO MÉDICO/ FAMILIAR E AVALIAÇÃO CLÍNICA

Impressão clínica: () TEA CONFIRMADO () TEA SUSPEITO () NÃO TEA

DSM-5 299 - TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Especificar se:	
Com comprometimento intelectual concomitante.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Com comprometimento da linguagem concomitante.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Associado a alguma condição médica ou genética conhecida ou a fator ambiental.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Qual?
Usar código adicional para identificar a condição médica ou genética associada.	CID10: _____
Associado a outro transtorno do neurodesenvolvimento, mental ou comportamental.	<input type="checkbox"/> Sim. <input type="checkbox"/> Não Qual?
Com catatonia.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

Especificar gravidade: () NIVEL 1 () NIVEL 2 () NIVEL 3

(Ler para os pais níveis de gravidade)

Nível de Gravidade	Comunicação Social	Comportamentos Restritos e Repetitivos
<p>Nível 3 “exigindo muito apoio substancial”</p>	<p>Déficits graves nas habilidades de comunicação social verbal e não verbal causam prejuízos graves de funcionamento, grande limitação em dar início a interações sociais e resposta mínima a aberturas sociais que partem de outros. Por exemplo, uma pessoa com fala inteligível de poucas palavras que raramente inicia as interações e, quando o faz, tem abordagens incomuns apenas para satisfazer a necessidades e reage somente a abordagens sociais muito diretas.</p>	<p>Inflexibilidade de comportamento, extrema dificuldade em lidar com a mudança ou outros comportamentos restritos/repetitivos interferem acentuadamente no funcionamento em todas as esferas. Grande sofrimento/dificuldade para mudar o foco ou as ações.</p>
<p>Nível 2 “exigindo apoio substancial”</p>	<p>Déficits graves nas habilidades de comunicação social verbal e não verbal; prejuízos sociais aparentes mesmo na presença de apoio; limitação em dar início a interações sociais e resposta reduzida ou anormal a aberturas sociais que partem de outros. Por exemplo, uma pessoa que fala frases simples, cuja interação se limita a interesses especiais reduzidos e que apresenta comunicação não verbal acentuadamente estranha.</p>	<p>Inflexibilidade do comportamento, dificuldade de lidar com a mudança ou outros comportamentos restritos/repetitivos aparecem com frequência suficiente para serem óbvios ao observador casual e interferem no funcionamento em uma variedade de contextos. Sofrimento e/ou dificuldade de mudar o foco ou as ações.</p>
<p>Nível 1 “exigindo apoio”</p>	<p>Na ausência de apoio, déficits na comunicação social causam prejuízos notáveis. Dificuldade para iniciar interações sociais e exemplos claros de respostas atípicas ou sem sucesso a aberturas sociais dos outros. Pode parecer apresentar interesse reduzido por interações sociais. Por exemplo, uma pessoa que consegue falar frases completas e envolver-se na comunicação, embora apresente falhas na conversação.</p>	<p>Inflexibilidade de comportamento causa interferência significativa no funcionamento em um ou mais contextos. Dificuldade em trocar de atividade. Problemas para organização e planejamento são obstáculos à independência.</p>

Fonte: APA/DSM-5, 2014, p. 96.

**ANEXO B – IDENTIFICAÇÃO E INFORMAÇÕES GERAIS SOBRE OS ALUNOS
COM O DIAGNÓSTICO OU SUSPEITA DIAGNÓSTICA DE TEA – QUESTIONÁRIO
OBSTÉTRICO / HISTÓRICO GESTACIONAL**

Nome do Aluno: _____

Nome de quem responde: _____

É a mãe Biológica? () sim () não. Se não, quem é _____

A mãe nasceu ____/____/____ O pai nasceu ____/____/____

Todas as gestações que resultaram em filhos vivos devem ser registradas. Todas com o mesmo marido?

sim () Se não for, indique quais gestações foram com outro marido. Indique A1 (O aluno) com seta.

Gestação/Número

Recém-Nascido Vivo

Data:

Eventos Que Aconteceram Durante A Gestação, Ao Nascimento E Na Vida Pós-Natal

(baseado em: BRYSON, S. E.; SMITH, I. S.; EASTWOOD, D. Obstetrical suboptimality in autistic children. Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, v.27, p. 418-422, 1988).

	Evento	Não sei	Não	Sim	Comentários
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.				
	Evento	Não sei	Não	Sim	Comentários
13	Teve perda de sangue.				
14	Teve anemia.				
15	Teve ameaça de parto prematuro.				
16	Teve parto prematuro.				
17	Tomou antibióticos.				
18	Tomou anti-convulsivos.				
19	Tomou sedativos ou antidepressivos.				
20	Tomou algum outro tipo de medicamento.				
21	Ultrassom diagnosticou algum problema no bebê.				
22	Bolsa rompeu antes do tempo.				
23	Placenta tinha algum problema.				
24	Parto foi espontâneo.				
25	Parto foi <i>fórceps</i> .				
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 2500 g.				
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 1º minuto foi < 7.				
37	A nota do bebê no 5º minuto foi < 5.				
38	Bebê teve hemorragia na cabeça.				
39	Bebê teve infecção grave.				
40	Bebê teve defeito congênito.				
41	Bebê teve convulsão.				
43	Fez fototerapia.				
44	Bebê teve alguma outra doença no berçário.				

45	Bebê não sugou o seio materno.				
Evento		Não sei	Não	Sim	Comentários
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.				

ITENS POSITIVOS: DESCREVA. SE NECESSÁRIO, USE VERSO

<p>Teve algum agravo importante à saúde até hoje? Internação hospitalar, cirurgia, entre outros.</p> <p>() Não () SIM , descreva</p> <p>GUIA:</p> <p>() defeitos congênitos</p> <p>() alterações genéticas</p> <p>() convulsões</p> <p>() Transtornos Psiquiátricos</p>

ANEXO C –INVENTÁRIO DE COMPORTAMENTOS AUTÍSTICOS (ICA): ESTUDO PRELIMINAR (ESCALA ABC)

(MARTELETO, M.R.F., PEDROMÔNICO, M.R.M Revista Brasileira de Psiquiatria,

Vol. 27, n. 4, p. 295-301, 2005)

Nome da criança: _____ Data da aplicação ___/___/___

Idade da criança: _____ Data de nascimento ___/___/___

COMPORTAMENTO		ES	R	C	L	PS
			E	O	G	
1	Gira em torno de si por longo período de tempo.			4		
2	Aprende uma tarefa, mas esquece rapidamente.					2
3	É raro atender estímulo não-verbal social/ambiente (expressões, gestos, situações).		4			
4	Ausência de resposta para solicitações verbais - venha cá; sente-se.				1	
5	Usa brinquedos inapropriadamente.			2		
6	Pobre uso da discriminação visual (fixa uma característica objeto).	2				
7	Ausência do sorriso social.		2			
8	Uso inadequado de pronomes (eu por ele).				3	
9	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.					4
20	Ausência de respostas a solicitações verbal 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			

COMPORTAMENTO		ES	R E	C O	L G	PS
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	Aponta 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.		4			
39	Tapa as orelhas para vários sons.	4				
40	Gira, bate objetos muitas vezes.			4		
41	Dificuldade para o treino de toalete.					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 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.				4	
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 à 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 se comunicar.				3	
57	Olha fixamente o ambiente por longos períodos de tempo.	4				

Total: ___+___+___+___+___=_____

Interpretação:

Menor que 47= triagem negativa para autismo

47-53= leve probabilidade para autismo

54-67= moderada probabilidade para autismo

Maior 68= autismo

ES= estímulo sensorial

RE= relacionamento

CO= uso corpo e objeto

LG= linguagem

PS= pessoal/social

ANEXO D – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA (ABEP):
CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA DO BRASIL

CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA DO BRASIL (ABEP)

Para a classificação sócio-econômica dos entrevistados, estamos utilizando o critério: ABEP 2015. Este critério é baseado na soma de pontos, conforme segue.

Por favor, circule o grau de instrução do chefe da família, ou seja, da pessoa que traz renda para a família do paciente.

Os pontos estão no corpo da tabela abaixo:

	Quantidade				
	0	1	2	3	4 ou +
Banheiros	0	3	7	10	14
Empregados domésticos	0	3	7	10	13
Automóveis	0	3	5	8	11
Microcomputador	0	3	6	8	11
Lava louça	0	3	6	6	6
Geladeira	0	2	3	5	5
Freezer	0	2	4	6	6
Lava roupa	0	2	4	6	6
DVD	0	1	3	4	6
Micro-ondas	0	2	4	4	4
Motocicleta	0	1	3	3	3
Secador de Roupa	0	2	2	2	2

Escolaridade da pessoa de referência	
Analfabeto/ Fundamental I incompleto	0
Fundamental II completo/ Fundamental II incompleto	1
Fundamental II completo/ Médio Incompleto	2
Médio completo / Superior incompleto	4
Superior completo	7

Serviços Públicos		
	Não	Sim
Água Encanada	0	4
Rua Pavimentada	0	2

Classe	Pontos
A	45 - 100
B1	38 - 44
B2	29 - 37
C1	23 - 28
C2	17 - 22
D-E	0 - 16