

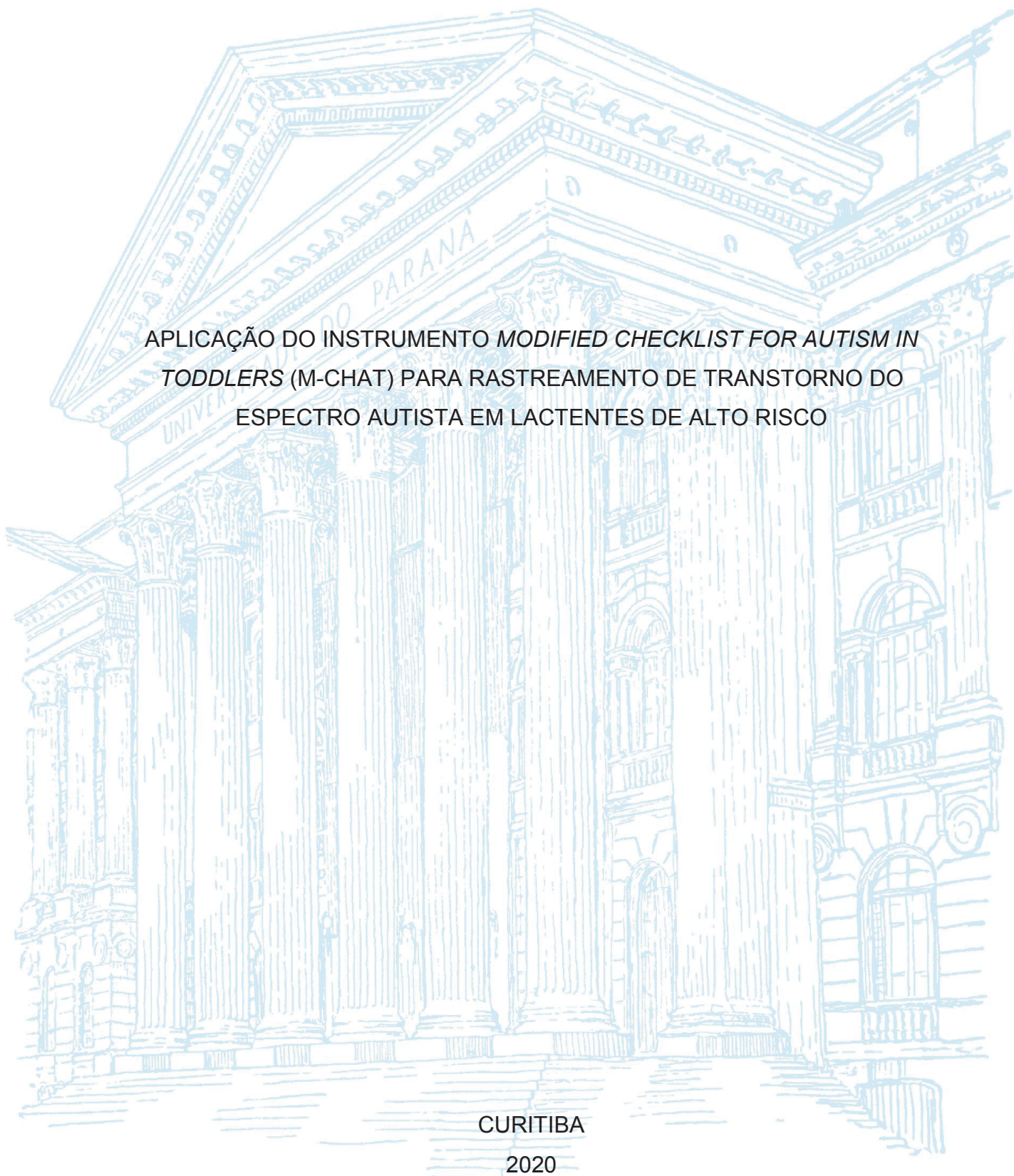
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

THOMAS VIEIRA LOBÃO

APLICAÇÃO DO INSTRUMENTO *MODIFIED CHECKLIST FOR AUTISM IN TODDLERS (M-CHAT)* PARA RASTREAMENTO DE TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA EM LACTENTES DE ALTO RISCO

CURITIBA

2020



THOMAS VIEIRA LOBÃO

APLICAÇÃO DO INSTRUMENTO *MODIFIED CHECKLIST FOR AUTISM IN TODDLERS* (M-CHAT) PARA RASTREAMENTO DE TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA EM LACTENTES DE ALTO RISCO

Dissertação de Mestrado apresentada ao curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito à obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração: Neonatologia; área específica: Neurologia Pediátrica.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Lúcia Figueiredo Sarquis

Coorientador: Prof. Dr. Sérgio Antônio Antoniuk

CURITIBA

2020

L796 Lobão, Thomas Vieira

Aplicação do instrumento modified checklist for autism in toddlers (M-CHAT) para rastreamento de transtorno do espectro autista em lactentes de alto risco [recurso eletrônico] / Thomas Vieira Lobão. – Curitiba, 2020.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ana Lúcia Figueiredo Sarquis

Coorientador: Prof. Dr. Sérgio Antônio Antoniuk

1. Recém-nascido prematuro. 2. Transtorno do espectro autista. 3. Lactente – Diagnóstico. I. Sarquis, Ana Lúcia Figueiredo. II. Antoniuk, Sérgio Antonio. III. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLMC: WM 203.5



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



Programa de Pós-Graduação em Saúde
da Criança e do Adolescente – PPGSCA

TERMO DE APROVAÇÃO

A Banca designada pelo Colegiado do Programa **APROVOU** a Dissertação de Mestrado de **THOMAS VIEIRA LOBAO**, intitulada: “Aplicação do instrumento modified checklist for autism in toddlers (m-chat) para rastreamento de transtorno do espectro autista em lactentes de alto risco”.

O Mestrando pode dar continuidade nos trâmites legais conforme o Regimento do Programa.

Curitiba, 20 de fevereiro de 2020.

Ana Lúcia Figueiredo Sarquis

Profa. Dra. Ana Lúcia Figueiredo Sarquis
Professora Adjunta do Departamento de Pediatria/UFPR

Sérgio Antonio Antoniuk

Prof. Dr. Sérgio Antonio Antoniuk
Professor Adjunto do Departamento de Pediatria/UFPR

Cristina Terumy Okamoto

Profa. Dra. Cristina Terumy Okamoto
Professora de Medicina/UFPR

Ana Chrystina de Souza Crippa

Profa. Dra. Ana Chrystina de Souza Crippa
Professora Adjunta do Departamento de Pediatria/UFPR

Paulyne Stadler Venzon

Profa. Dra. Paulyne Stadler Venzon
Professora Adjunta do Departamento de Pediatria/UFPR

Aos meus queridos pais, Neusa e Rubens, pelo amor incondicional, apoio constante em cada etapa da minha vida e incentivo em seguir sempre adiante.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela onipresença e por me fazer continuar acreditando que para tudo há um propósito no tempo dEle.

Aos meus pais, pela vida, por terem sido os meus primeiros professores e por serem meus melhores exemplos a seguir.

Às minhas irmãs, nosso trio, pelo companheirismo e por vibrarmos com as conquistas uns dos outros.

Às famílias dos pacientes que concordaram em participar, pois, a concretização deste trabalho não seria possível sem a ajuda deles.

À Professora Doutora Ana Lúcia Figueiredo Sarquis, pela orientação, incentivo na área acadêmica e ensinamentos fundamentais na minha formação no cuidado com os pequenos pacientes.

Ao Professor Doutor Sérgio Antônio Antoniuk, pela coorientação, incentivo e contribuições fundamentais para a conclusão desse trabalho.

À Professora Doutora Mônica Nunes Lima Cat pelos ensinamentos transmitidos nas aulas.

À minha dupla querida Cintia Lopes, pela amizade, incentivo e ensinamentos para a finalização desse projeto.

Aos integrantes e colegas do Programa de Pós-Graduação da Saúde da Criança e do Adolescente pelo companheirismo, incentivo e apoio.

Aos profissionais do Ambulatório de Pediatria Preventiva do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela receptividade, incentivo e disponibilidade em me auxiliar na construção desse trabalho.

“Não sabendo que era impossível, ele foi lá e fez.”

JEAN COCTEAU

RESUMO

Introdução: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um dos transtornos do neurodesenvolvimento mais prevalentes na infância e, entre os principais grupos de risco, estão os lactentes prematuros e os de baixo peso ao nascer. Recomenda-se a triagem para TEA em todas as crianças entre 18 e 24 meses de idade por meio do instrumento *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT) para reconhecer sinais de alerta e realizar o diagnóstico precocemente. **Objetivos:** Determinar a frequência de rastreamento positivo para TEA no M-CHAT em uma população de lactentes que nasceram com menos de 32 semanas de idade gestacional e/ou com peso de nascimento menor ou igual a 1.500 gramas (grupo LMP) comparada com uma população de lactentes que nasceram com mais de 37 semanas (grupo LT) e identificar os fatores de risco associados a um resultado de triagem positiva. **Metodologia:** Estudo observacional analítico transversal, envolvendo dois grupos de lactentes acompanhados em ambulatório de pediatria de um hospital terciário, para os quais foi aplicado o questionário M-CHAT na idade entre 18 e 24 meses e avaliada a exposição aos fatores de risco perinatais. **Resultados:** Seis (13,3%) lactentes do grupo LMP apresentaram triagem positiva e dois (7,7%) do grupo LT. Foi observada frequência alta de triagem positiva para o sexo feminino em ambos os grupos (12,5% e 16,7%, respectivamente); e 64,4% do grupo LMP e 34,6% do grupo LT apresentou falha em pelo menos uma questão. No grupo LT, foi observado que as médias de idade paterna e de peso de nascimento eram maiores para os lactentes com triagem positiva ($p < 0,01$) e, no grupo LMP, os lactentes com triagem positiva nasceram com idade gestacional menor ($p < 0,01$) e apresentaram como fator de risco a displasia broncopulmonar ($p = 0,02$). **Conclusão:** A prevalência de triagem positiva foi elevada, especialmente no sexo feminino, e os lactentes muito prematuros apresentaram mais falhas nas questões do M-CHAT. Mesmo que apresentem resultados divergentes na literatura, diversas intercorrências no período perinatal podem estar associadas à predisposição de desenvolver TEA. Os achados reforçam a ideia de que a triagem para TEA deve ser realizada rotineiramente nas consultas de puericultura em todas as crianças.

Palavras-chave: Prematuro. Transtorno do Espectro Autista. Rastreamento.

ABSTRACT

Introduction: Autistic Spectrum Disorder (ASD) is one of the most prevalent neurodevelopmental disorders in childhood and among the main risk groups are premature infants and low birth weight infants. Screening for ASD is recommended in all children aged 18-24 months using the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) instrument to recognize warning signs and subsequent early diagnosis.

Objectives: Determine the frequency of positive screening for ASD in M-CHAT in a population of infants born less than 32 weeks of gestational age and/or with birth weight less than or equal to 1.500 grams (LMP group) compared to an infant population who were born more than 37 weeks (LT group) and identify the risk factors associated with a positive screening result.

Methodology: Cross-sectional observational analytical study involving two groups of infants followed at a pediatric outpatient clinic of a tertiary hospital, for which the M-CHAT questionnaire was applied at ages 18 to 24 months and evaluated at exposure to perinatal risk factors.

Results: Six (13,3%) infants in the LMP group had positive screening and two (7,7%) in the LT group. High frequency of positive screening was observed for females in both groups (12,5% and 16,7%, respectively); and 64,4% of the LMP group and 34,6% of the LT group failed at least one issue. In the LT group, it was observed that the mean paternal age and birth weight were higher for the positively screened infants ($p < 0.01$) and, in the PML group, the positive screened infants were born at a lower gestational age ($p < 0,01$) and presented as risk factor bronchopulmonary dysplasia ($p = 0,02$).

Conclusion: The prevalence of positive screening was high, especially in females, and very premature infants had more flaws in M-CHAT issues. Even though they present divergent results in the literature, several complications in the perinatal period may be associated with the predisposition to develop ASD. The findings reinforce the idea that ASD screening should be routinely performed in childcare consultations in all children, aiming at both diagnosis and early intervention.

Keywords: Premature. Autistic Spectrum Disorder. Tracking.

LISTA DE TABELAS

FIGURA 1 – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS LACTENTES PARA A PESQUISA, CHC-UFPR – 2020	49
--	----

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DO GRUPO DOS LACTENTES MUITO PREMATUROS CONFORME A IDADE GESTACIONAL, CHC-UFPR – 2020	50
GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO DAS PONTUAÇÕES DE AMBOS OS GRUPOS EM CADA UMA DAS 23 QUESTÕES DO QUESTIONÁRIO M-CHAT, CHC- UFPR – 2020	56

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS FAMILIARES DOS LACTENTES, CHC-UFPR – 2020	51
TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AO NASCIMENTO DOS LACTENTES, CHC-UFPR – 2020.....	52
TABELA 3 – PRINCIPAIS ALTERAÇÕES MATERNAS E FETAIS, CHC-UFPR – 2020	53
TABELA 4 – MORBIDADES NEONATAIS DO GRUPO DE LACTENTES MUITO PREMATUROS, CHC-UFPR – 2020	54
TABELA 5 – MORBIDADES NEONATAIS DO GRUPO DE LACTENTES DE TERMO, CHC-UFPR – 2020.....	55
TABELA 6 – RESULTADO DO M-CHAT DE AMBOS OS GRUPOS, CHC-UFPR – 2020	58
TABELA 7 – QUESTÕES PONTUADAS POR CADA UM DOS LACTENTES COM TRIAGEM POSITIVA, CHC-UFPR – 2020	59
TABELA 8 – DADOS CLÍNICOS E PRINCIPAIS INTERCORRÊNCIAS PERINATAIS DOS LACTENTES COM TRIAGEM POSITIVA, CHC-UFPR – 2020...	61
TABELA 9 – FATORES DE RISCO DO GRUPO LACTENTES DE TERMO, CHC-UFPR – 2020	62
TABELA 10 – FATORES DE RISCO DO GRUPO LACTENTES MUITO PREMATUROS, CHC-UFPR – 2020	63

LISTA DE SIGLAS

AIG	-	Adequado para a Idade Gestacional
CHC-UFPR	-	Complexo Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná
DBP	-	Displasia Broncopulmonar
DHEG	-	Doença Hipertensiva Específica da Gravidez
DMH	-	Doença da Membrana Hialina
ECN	-	Enterocolite Necrosante
F	-	Feminino
GIG	-	Grande para a Idade Gestacional
HPIV	-	Hemorragia Periventricular
IG	-	Idade Gestacional
LMP	-	Lactente Muito Prematuro
LT	-	Lactente de Termo
M	-	Masculino
M-CHAT	-	<i>Modified Checklist for Autism in Toddlers</i>
PCA	-	Persistência do Canal Arterial
PIG	-	Pequeno para a Idade Gestacional
pH	-	Potencial Hidrogeniônico
PN	-	Peso de Nascimento
RCIU	-	Restrição de Crescimento Intrauterino
ROP	-	Retinopatia da Prematuridade
SDR	-	Síndrome do Desconforto Respiratório
TEA	-	Transtorno do Espectro Autista
UTIN	-	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 JUSTIFICATIVA	17
1.2 OBJETIVOS	18
1.2.1 Objetivo geral	18
1.2.2 Objetivos específicos.....	18
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 CONTEXTO HISTÓRICO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA	19
2.2 EPIDEMIOLOGIA DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA	20
2.3 DIAGNÓSTICO E RASTREAMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA.....	22
2.4 AUMENTO DA SOBREVIVÊNCIA <i>VERSUS</i> SEQUELAS DA PREMATURIDADE.....	29
2.5 ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO PERINATAIS PARA O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA	31
2.6 POSSÍVEIS FATORES PROTETORES PARA O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA.....	40
3 MATERIAL E MÉTODOS	42
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	42
3.2 HIPÓTESE DO ESTUDO	42
3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	42
3.4 POPULAÇÃO FONTE	43
3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	43
3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	44
3.7 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	44
3.8 AMOSTRA E TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM	45
3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	45
3.10 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO.....	46
3.10.1 Obtenção dos dados	46
3.10.2 Aplicação do M-CHAT	46
3.11 TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS	47
3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	47
3.13 ÉTICA EM PESQUISA	48
3.14 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA.....	48

3.15 FOMENTO PARA PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS	48
4 RESULTADOS	49
4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO EM ESTUDO	50
4.2 PREVALÊNCIA DE TRIAGEM POSITIVA COM A APLICAÇÃO DO M-CHAT	55
4.3 ANÁLISE DA PONTUAÇÃO NO QUESTIONÁRIO M-CHAT	56
4.4 FATORES DE RISCO PARA TRIAGEM POSITIVA NO M-CHAT	60
5 DISCUSSÃO	64
6 CONCLUSÃO	73
6.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS	74
REFERÊNCIAS	75
APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	86
APÊNDICE 2 – FICHA DE COLETA DE DADOS	89
ANEXO 1 – QUESTIONÁRIO M-CHAT	92
ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	93
PRODUÇÃO ACADÊMICA - MANUSCRITO A SER SUBMETIDO AO JORNAL DE PEDIATRIA	98

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um termo utilizado para descrever alterações do desenvolvimento neurológico caracterizadas e diagnosticadas por deficiências qualitativas na comunicação e interação social, e presença de comportamentos ou interesses restritos e repetitivos, com início antes do terceiro ano de vida (MELDRUM *et al.*, 2013; PRITCHARD *et al.*, 2016).

O TEA apresenta expressão heterogênea na população devido a sua diversidade de manifestações clínicas, que podem persistir ao longo da vida e causar prejuízo pessoal, profissional ou em outras áreas importantes da vida, variando desde indivíduos que conseguem viver de maneira independente até indivíduos com déficits cognitivos graves (MESQUITA; PEGORARO, 2013; MAIA *et al.*, 2019).

Os sinais de TEA podem estar presentes já nos primeiros meses de vida. Em lactentes, os sinais observados que sugerem um desenvolvimento atípico são: a) falta de relação social: contato visual pobre, isolamento e desinteresse ou desconforto em ser pego no colo; b) ausência do brincar lúdico; c) falta do mostrar e partilhar interesse, falta de imitação; d) movimento de balançar as mãos (*flapping*), balanceios, *trantums* (birras) e crises de desorganização (ARAÚJO, 2011).

No entanto, em cerca de 30% dos casos, pode ocorrer uma condição chamada de autismo regressivo, no qual a criança apresenta um padrão aparentemente normal do desenvolvimento até os 24 meses, após o qual surgem os sinais e sintomas mais indicativos de TEA. Dentre estes, a perda da fala já adquirida é o sinal mais comumente observado, assim como a perda de interesse e de habilidades sociais (ALMEIDA *et al.*, 2018).

Nos países desenvolvidos, a prevalência atual de TEA na população geral é estimada em aproximadamente 1,5% (LYALL *et al.*, 2017) e afeta uma em cada 59 crianças nos Estados Unidos (BAYO *et al.*, 2018). Alguns estudos realizados com crianças prematuras de diferentes idades gestacionais ao nascimento mostram taxas de rastreio positivo para TEA com variação de 2,4% a 10%. A prevalência é ainda maior naqueles nascidos extremamente prematuros (12,9%) ou muito prematuros (3,6%) (PRITCHARD *et al.*, 2016), podendo chegar a 41% nas crianças com peso de nascimento inferior a 1.500 gramas (muito baixo peso) (DARCY-MAHONEY *et al.*, 2016). Sendo assim, quando comparadas às crianças que nasceram de termo, as

taxas de rastreio para TEA em populações de prematuros são mais elevadas (LEDERMAN *et al.*, 2016).

A etiologia do TEA é diversa e uma variedade de fatores genéticos e ambientais podem estar associados com essa desordem (CHIEN *et al.*, 2019), sinalizando uma etiologia compartilhada em vez de uma etiologia casual (GUISO *et al.*, 2018). Kolevzon, Gross e Reichenberg (2007) publicaram uma meta-análise incluindo vários estudos epidemiológicos retrospectivos, com representatividade de cinco locais geográficos distintos, e observaram os seguintes fatores com forte associação para um risco aumentado de TEA: baixo peso ao nascer, prematuridade, asfixia perinatal e idade materna avançada (> 35 anos).

Desde então, novos estudos foram realizados com relação à influência dos fatores ambientais, principalmente obstétricos e neonatais, sobre a vulnerabilidade genética e encontraram associação positiva entre múltiplos fatores de risco durante a gravidez e o risco de TEA na descendência (MARAMARA; HE; MING, 2014). No entanto, a gravidade desse impacto ainda permanece desconhecida.

Não existe um marcador biológico que defina o TEA, sendo a observação clínica direta do comportamento da criança e a entrevista com os pais ou principais cuidadores responsáveis os elementos essenciais para o estabelecimento do diagnóstico (MESQUITA; PEGORARO, 2013). A média de idade em que os pais primeiro relatam preocupações geralmente é descrita em torno de 17-18 meses, quando percebem que seus filhos não verbalizam ou não conseguem comunicar-se verbalmente de maneira adequada para a idade, ou quando eles não respondem ao chamado do próprio nome, levantando dúvidas sobre a sua capacidade auditiva (MAIA *et al.*, 2017a; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019).

O diagnóstico de TEA pode ser confiavelmente realizado aos 2 anos, porém a maioria das crianças não é diagnosticada até a idade de 4 anos ou mais, especialmente nas famílias com condições socioeconômicas baixas (KLEINMAN *et al.*, 2008). No Brasil, a média de idade ao diagnóstico é por volta dos 6 anos. Este atraso pode ocasionar maior morbidade e pior uso da plasticidade neuronal nos primeiros anos de vida, pois o terceiro trimestre de gravidez até os 2 anos de idade é considerado o período crítico para o desenvolvimento cerebral (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019).

A Academia Americana de Pediatria recomenda realizar a triagem para TEA em todas as crianças entre 18 e 24 meses de idade para reconhecer sinais de alerta

e possibilitar a realização do diagnóstico precoce subsequente (MYERS; JOHNSON; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, 2007; DARCY-MAHONEY *et al.*, 2016; ONER; MUNIR, 2019). No entanto, isto pode ser considerado um desafio em lactentes, os quais frequentemente são encaminhados para avaliação depois do período considerado ideal (DARCY-MAHONEY *et al.*, 2016).

No Brasil, em 26 de abril de 2017, foi sancionada a Lei nº 13.438 que tornou obrigatória a adoção de protocolos padronizados para a avaliação de riscos para o desenvolvimento psíquico das crianças pelo Sistema Único de Saúde. Também em abril deste mesmo ano, a Sociedade Brasileira de Pediatria publicou um documento científico, o qual orienta os pediatras e profissionais de saúde que trabalham com crianças na primeira infância a utilizarem o instrumento de triagem de indicadores de TEA chamado *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT) nas consultas de puericultura (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

Gray *et al.* (2015) realizaram um estudo incluindo 97 crianças nascidas prematuras com menos de 30 semanas de idade gestacional comparadas com um grupo controle de 77 crianças nascidas de termo, para as quais foi aplicado o questionário M-CHAT aos 2 anos de idade e observaram taxa de rastreamento positivo para TEA de 13,4% e 3,9%, respectivamente. Na evolução, com a aplicação da entrevista de seguimento, três das crianças prematuras permaneceram com triagem positiva e uma delas foi diagnosticada com autismo, comparado a nenhuma criança de termo.

Por ser um instrumento de triagem, nem todo questionário M-CHAT positivo significa que a criança será diagnosticada com TEA. Este questionário também pode apontar para outras anomalias do desenvolvimento neurológico. Diante de uma criança com triagem positiva para TEA no M-CHAT, é necessário o encaminhamento desta para avaliação com médico especialista e equipe multidisciplinar para uma vigilância contínua do desenvolvimento infantil (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

Quando o diagnóstico e o início das intervenções são realizados precocemente, proporciona-se à criança um prognóstico mais favorável na sua área da linguagem, relações sociais e funcionamento adaptativo, devido à plasticidade do cérebro infantil (KLEINMAN *et al.*, 2008). Além disso, os ganhos proporcionados reduzem os custos de familiares e dos sistemas de saúde pública a longo prazo no tratamento de crianças com TEA (ZANON; BAKES; BOSSA, 2014).

1.1 JUSTIFICATIVA

Embora não forneçam o diagnóstico definitivo de TEA, os testes de triagem permitem identificar lactentes de risco para um possível transtorno do desenvolvimento neurológico e que necessitam de atenção e de estimulação precoce. Quanto mais cedo for possível concluir o diagnóstico, maiores são as possibilidades de intervenção no ambiente e planejamento familiar, possibilitando a estimulação da neuroplasticidade infantil e diminuindo as chances de manifestações das características crônicas do TEA. Assim sendo, julga-se importante realizar estudos sobre rastreamento de TEA em lactentes com objetivo de oferecer um melhor atendimento e seguimento desta população.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

- Determinar a frequência de rastreamento positivo para TEA com a aplicação do questionário M-CHAT em uma população de lactentes prematuros que nasceram com menos de 32 semanas de idade gestacional e/ou com peso de nascimento menor ou igual a 1.500 gramas comparada com uma população de lactentes que nasceram com idade gestacional maior ou igual a 37 semanas.

1.2.2 Objetivos específicos

- Descrever e analisar o perfil clínico e epidemiológico dos lactentes prematuros e de termo;

- Identificar os fatores de risco perinatais associados a um resultado de triagem positiva.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O TEA é considerado um dos transtornos do neurodesenvolvimento mais frequentes da infância com aumento significativo da prevalência nos últimos anos. O diagnóstico se baseia em avaliação de características e habilidades sociais, comportamentais e relacionadas à linguagem (GRAY *et al.*, 2015).

2.1 CONTEXTO HISTÓRICO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Em 1911, o termo autismo foi criado por Eugene Bleuler para descrever um sintoma da esquizofrenia definido como “fuga da realidade”. Quanto à origem do termo, encontramos o radical “Autos” de origem grega cuja tradução para o português é “si mesmo”, significando o isolamento exterior e a perda da interação social características das pessoas acometidas (MESQUITA; PEGORARO, 2013).

Em 1943, o médico austríaco Leo Kanner publicou o artigo “*Autistic disturbance of affective contact*”, no qual se encontra a primeira descrição de Autismo na literatura. Esse estudo se baseou na observação de 11 crianças com idades variando entre dois anos e quatro meses a 11 anos, que, como achado comum, compartilhavam um aparente desligamento da sociedade como a característica comportamental mais marcante (KANNER, 1943). No ano seguinte, o médico austríaco Hans Asperger descreveu a psicopatia autista da infância caracterizada por dificuldades de integração social das crianças (ASPERGER, 1944).

Na década de 50, surgiu a teoria descrita como “mãe geladeira” na qual se acreditava que a etiologia do autismo estava ligada à exposição a pais emocionalmente não responsivos a seus filhos. Nos anos 60, pesquisas demonstraram que o autismo era um transtorno cerebral que podia ser identificado precocemente, independentemente da classe socioeconômica ou etnia (KLIN, 2006).

Em 1980, o autismo foi incluído na 3ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-III) na seção dos Transtornos Globais do Desenvolvimento, distinguindo-o da esquizofrenia. A revisão desta edição forneceu uma definição mais complexa, requerendo ao menos oito dos 16 critérios diagnósticos presentes em três domínios: interação social, comunicação e interesses ou atividades restritas e repetitivas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1980).

Em 1994, a 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) trouxe critérios diagnósticos mais complexos e tanto a síndrome de Asperger como a Síndrome de Rett foram incluídas no grupo dos Transtornos Globais do Desenvolvimento (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994).

A partir da 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) publicada em 2013, utilizou-se o termo TEA para se referir ao autismo, à síndrome de Asperger, ao transtorno desintegrativo da infância e ao transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação, por apresentarem uma mesma condição com gradações em dois grupos de sintomas: déficit na comunicação e interação social; e padrão de comportamentos, interesses e atividades restritos e repetitivos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Anteriormente, no DSM-IV, estes diagnósticos apareciam como subtipos do transtorno global do desenvolvimento (ARAÚJO; LOTUFO NETO, 2014).

2.2 EPIDEMIOLOGIA DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

O TEA é encontrado em todos os grupos raciais, socioeconômicos e étnicos, mas a sua prevalência ainda não é totalmente conhecida mundialmente, com uma estimativa variando de 0,1 a 2% entre diferentes populações (FEZER *et al.*, 2017). A última prevalência global de autismo foi estimada em 0,62% (HADJKACEM *et al.*, 2012) e, evidentemente, observou-se um aumento durante os últimos 50 anos. No Brasil, a estimativa foi de 500 mil autistas em 2010 (ALMEIDA *et al.*, 2018).

Em 1966, no Reino Unido, um estudo epidemiológico sobre TEA estimou que existiam cerca de 4,1 pessoas afetadas para cada 10 mil indivíduos (LOTTER, 1966). Em 2016, um estudo desenvolvido com crianças norte-americanas de 8 anos de idade avaliadas no ano de 2012 observou uma prevalência de TEA de 1:68, o que significou um aumento de 23% e 78% quando comparado com os estudos anteriores também desenvolvidos com crianças norte-americanas nos anos de 2008 e 2002, respectivamente (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2016). Atualmente, essa estatística norte-americana aponta uma prevalência de 1:59 (BAIO *et al.*, 2018).

Os motivos para este aumento podem estar relacionados a uma maior preocupação entre pais, educadores e profissionais da saúde com relação ao TEA e, conseqüentemente, maior aceitabilidade com notificação e diagnóstico de novos

casos, bem como pelo aumento da identificação de possíveis fatores de risco etiológicos para TEA, com critérios diagnósticos mais amplos (FEZER *et al.*, 2017; CHENG *et al.*, 2019).

Há uma maior prevalência de TEA no sexo masculino do que no feminino, numa proporção de aproximadamente 4:1 (MESQUITA; PEGORARO, 2013; FEZER *et al.*, 2017; MAIA *et al.*, 2017a). Existem teorias mostrando diferenças entre os cérebros masculino e feminino, sendo que os meninos possuem um córtex cerebral mais fino. Somado a isso, a exposição a altas concentrações de testosterona fetal estaria relacionada ao desenvolvimento de menor interesse social, relações interpessoais precárias e contato visual pobre. Outras teorias levantam questões ligadas à mutação de um gene encontrado no cromossomo X. Como as meninas carregam duas cópias deste cromossomo, elas teriam menor exposição à herança genética autista, ao contrário dos meninos, carreadores apenas de um cromossomo X, sendo o outro cromossomo um Y herdado de seus pais (FARIA, 2018).

Em testes de quociente de inteligência (QI) padrão, as meninas tendem a pontuar mais em habilidades verbais, enquanto os meninos superam nas habilidades visuoespaciais e na resolução de problemas de matemática (FARIA, 2018). Segundo dados da Academia Americana de Pediatria, os meninos são diagnosticados com TEA mais precocemente, possivelmente porque apresentam sintomas iniciais mais graves do que as meninas no condizente a maneirismos, comportamentos repetitivos e interesses restritivos, que são facilmente reconhecíveis (HILLER; YOUNG; WEBER, 2014).

Além disso, as meninas tendem a imitar mais o comportamento de outras meninas da mesma idade e, com isso, disfarçam as suas limitações sociais, sendo necessário que apresentem sintomas mais graves para que se pense em autismo, o que leva não só ao diagnóstico tardio, como também a sua subnotificação. Um estudo publicado nos Estados Unidos mostrou que os pediatras são duas vezes mais vulneráveis a suspeitar menos de meninas do que meninos no rastreamento de autismo (FURFARO, 2017).

O TEA é um problema de saúde pública mundial e a sua identificação precoce em lactentes deve ser uma prioridade (ONER; MUNIR, 2019). Em 2010, foi considerado a principal causa de incapacidade mental em crianças menores de 5 anos e representou 7,7 milhões de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (MODABBERNIA; VELTHORST; REICHENBERG, 2017). Em 2012, os gastos

públicos estimados com esse transtorno chegaram a 34 bilhões de libras esterlinas no Reino Unido e variaram de 3,2 milhões a 126 bilhões de dólares nos Estados Unidos, Austrália e Canadá (MAIA *et al.*, 2017a, 2017b).

Em 2014, nos Estados Unidos, o custo financeiro com os cuidados em saúde, educação e serviços de cuidados de uma criança com TEA foi estimado em 14.061 dólares a mais por ano quando comparado com uma criança sem TEA (LAVELLE *et al.*, 2014). Dados brasileiros de um estudo publicado em 2007 mostrou um gasto total *per capita* de 9.707 reais com indivíduos com autismo de alto nível de comprometimento (MAIA *et al.*, 2017b).

2.3 DIAGNÓSTICO E RASTREAMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Desde sua descrição inicial, o conceito de TEA apresentou modificações. Atualmente, o diagnóstico se baseia em critérios definidos pela Associação Americana de Psiquiatria, publicados no Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais 5ª edição (DSM-5) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013), que define o TEA 299.00 (F84.0) por meio dos seguintes critérios:

- A) Deficiências persistentes na comunicação e interação social em múltiplos contextos (Categoria A com três critérios):
 1. Limitação na reciprocidade social e emocional;
 2. Limitação nos comportamentos de comunicação não verbal utilizados para interação social;
 3. Limitação em iniciar, manter e entender relacionamentos, variando de dificuldades com adaptação de comportamento para se ajustar as diversas situações sociais;
- B) Padrões restritivos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades (Categoria B com quatro critérios):
 1. Movimentos repetitivos e estereotipados no uso de objetos ou fala;
 2. Insistência nas mesmas coisas, aderência inflexível às rotinas ou padrões ritualísticos de comportamentos verbais e não verbais;
 3. Interesses restritos que são anormais na intensidade e foco;
 4. Hiper ou hiporreatividade a estímulos sensoriais do ambiente.

C) Os sintomas devem estar presentes precocemente no período do desenvolvimento (mas podem não estar plenamente manifestos até que as demandas sociais excedam as capacidades limitadas ou podem ser mascarados por estratégias aprendidas mais tarde na vida).

D) Os sintomas causam prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo no presente.

E) Esses distúrbios não são mais bem explicados por deficiência cognitiva ou atraso global do desenvolvimento.

Na maioria das vezes, os pais são as primeiras pessoas a suspeitarem de problemas no desenvolvimento da criança devido à convivência diária, e não os profissionais de saúde, logo, a realização de entrevista com os pais é uma importante fonte de informação (ZANON; BAKES; BOSSA, 2014).

Os pais de crianças com TEA notam as suas primeiras preocupações no desenvolvimento dos seus filhos por volta dos 11 meses de idade e, geralmente, quando a criança completa 18 meses as alterações se tornam mais evidentes (ONER; MUNIR, 2019). Em um estudo brasileiro, a média de idade em que os primeiros sintomas foram percebidos foi 15,2 meses. Também se observou que os comprometimentos no desenvolvimento da linguagem foram os sintomas mais frequentes, porém os problemas de socialização foram os mais precocemente identificados (ZANON; BAKES; BOSSA, 2014).

O diagnóstico de TEA realizado nos primeiros 36 meses de vida é bastante confiável (ZWAIGENBAUM *et al.*, 2013), no entanto, a média de idade do diagnóstico descrita na literatura pode chegar até os 50 meses de vida (CHRISTENSEN *et al.*, 2016), ressaltando um atraso no diagnóstico precoce na prática, especialmente em regiões com poucos recursos e em países de baixa e média renda (ONER; MUNIR, 2019). Mandell *et al.* (2002), nos Estados Unidos, encontraram diferenças étnicas e raciais na idade do diagnóstico de TEA com média de idade de 6,3 anos para crianças brancas e de 7,9 anos para crianças afro-americanas.

A variabilidade na expressão dos sintomas do TEA, a demanda de instrumentos específicos e sensíveis para faixa etária, e a escassez de serviços e profissionais treinados/habilitados para reconhecer as manifestações precoces são alguns fatores que podem influenciar no atraso do diagnóstico (SIKLOS; KERNS; 2007). A intervenção precoce é o fator fundamental para a melhora do quadro clínico

do autismo, gerando ganhos significativos e duradouros no desenvolvimento da criança, porém, vários aspectos podem retardar essa intervenção como a demora na detecção das primeiras dificuldades no comportamento da criança por parte dos próprios pais ou cuidadores, na busca pela ajuda profissional e a realização do diagnóstico (ZANON; BAKES; BOSSA, 2014).

O diagnóstico de TEA deve compor-se de exame clínico com anamnese, com atenção especial para os fatores de risco, da avaliação direta do comportamento da criança, da avaliação neuropsicológica, da avaliação multidisciplinar e solicitação de exames complementares quando indicados (LEDERMAN *et al.*, 2016).

Ao longo dos anos, vários instrumentos foram elaborados e validados para sistematizar a maneira de diagnosticar o TEA. Estes instrumentos utilizam duas fontes principais de informação: descrições dos pais sobre o curso do desenvolvimento neurológico e padrões comportamentais atuais de seus filhos, e informações obtidas a partir da observação direta do comportamento das crianças (LEDERMAN *et al.*, 2016; SEIZE; BORSA, 2017).

Os instrumentos podem ser classificados em Nível 1, os quais são aplicados na população geral com o objetivo de detectar as crianças com sinais de risco de autismo; e Nível 2, os quais são aplicados na população com risco na intenção de identificar crianças com sinais de risco de autismo entre aquelas que já apresentam problemas de desenvolvimento (CASTRO-SOUZA, 2011; SEIZE; BORSA, 2017). A alta sensibilidade de um instrumento de rastreamento garante que crianças com distúrbios sejam identificadas no rastreio, enquanto a alta especificidade favorece a exclusão daquelas que não possuem o distúrbio (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019).

No Brasil, encontram-se traduzidos e validados os seguintes questionários: *Childhood Autism Rating Scale* (CARS), *Avaliação de Traços Autísticos* (ATA), *Autism Screening Questionnaire* (ASQ), *Autism Behavior Checklist* (ABC), *Checklist for Autism in Toddlers* (CHAT), M-CHAT e *Modified Checklist for Autism in Toddlers Revised with Follow-Up* (M-CHAT-R/F), enquanto que a *Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADIR) e o *Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic* (ADOS-2) ainda estão em fase de validação (MARQUES; BOSA, 2015).

A escala *Childhood Autism Rating Scale* (CARS), criada nos Estados Unidos e publicada em 1988, foi traduzida e validada na língua portuguesa em 2008 por Pereira, Riesgo e Wagner (CARS-BR). Essa escala pontua 15 itens, sendo a

comunicação a principal habilidade avaliada, e, por meio dela, é possível classificar a gravidade do autismo em leve, moderada e grave, além de distinguir o autismo da deficiência intelectual. Deve ser aplicada por um profissional treinado por meio de entrevista com os pais ou responsáveis pela criança e a observação direta dela. No entanto, esse instrumento só pode ser aplicado em crianças acima de dois anos de idade, com maior confiabilidade a partir dos três anos, logo, não favorece o diagnóstico precoce (GONÇALVES; PEDRUZZI, 2013).

A Avaliação de Traços Autísticos (ATA) é um protocolo de triagem para uso entre dois e dezoito anos de idade já traduzido e validado para uso no Brasil em 1999 e em outro estudo no ano de 2008, ambos realizados por Assumpção *et al.* É de fácil aplicabilidade, podendo ser realizada por qualquer profissional, permitindo a identificação de casos de autismo e acompanhamento da evolução destes durante o tratamento (GONÇALVES; PEDRUZZI, 2013).

O *Autism Screening Questionnaire* (ASQ) ou Social Communication Questionnaire (SCQ) é um questionário composto de 40 perguntas relativas à interação social recíproca, comunicação, linguagem, padrões de comportamento estereotipados e repetitivos relevantes às características autísticas. Foi traduzido e validado no Brasil por Sato e Mercadante em 2008, recebendo o nome de Questionário de Avaliação do Autismo ou Questionário de Comunicação Social, e diferencia autismo de deficiência intelectual em crianças maiores de quatro anos (LOSÁPIO; PONDÉ, 2008; GONÇALVES; PEDRUZZI, 2013).

A escala *Autism Behavior Checklist* (ABC) é composta por 57 itens que tem a finalidade de triar casos de autismo em crianças a partir dos três anos de idade com base nos comportamentos não adaptativos e auxiliar no planejamento de políticas educacionais para essa população (GONÇALVES; PEDRUZZI, 2013). Marteleto e Pedromônico (2015) traduziram e validaram essa escala no Brasil como Inventário de Comportamentos Autísticos (ICA).

O *Checklist for Autism in Toddlers* (CHAT) foi o primeiro questionário de triagem utilizado para rastreamento de TEA na população aos 18 meses e foi criado por Baron-Cohen *et al.* em 2000 (SILVA *et al.*, 2015). É composto por 14 itens com respostas sim/não divididos em duas seções: A e B. A seção A possui nove itens que devem ser respondidos pelo responsável pela criança e a seção B possui cinco itens que devem ser preenchidos pelo profissional de saúde. No entanto, os estudos de

seguimento encontraram baixos índices de sensibilidade para esse instrumento (CASTRO-SOUZA, 2011).

O M-CHAT é uma extensão do CHAT, mantendo o formato e as nove primeiras questões. As outras 14 questões foram criadas com base em uma lista de sintomas frequentemente presentes em crianças com autismo. É um instrumento de baixo custo e de fácil aplicação muito utilizado para o rastreamento de TEA em crianças entre 16 e 30 meses desenvolvida por Robins *et al.* em 2001. Já foi traduzido para vários idiomas, inclusive a língua portuguesa com validação no Brasil por Losápio e Pondé em 2008, respeitando-se a equivalência transcultural. Consiste em um questionário com 23 perguntas claras, com respostas sim ou não, que devem ser respondidas pelos pais e/ou cuidadores das crianças avaliadas. Possui sensibilidade de 0,85 e especificidade de 0,99 (LEDERMAN *et al.*, 2016; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

O rastreio do M-CHAT é considerado positivo quando houver três falhas em quaisquer dos itens, ou duas falhas nas perguntas consideradas críticas (2, 7, 9, 13, 14 e 15) (LEDERMAN *et al.*, 2016; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017). As seis perguntas consideradas críticas do M-CHAT estão relacionadas à atenção compartilhada (apontar protodeclarativo - item 7; levar objetos para mostrar ao pai - item 9; e olhar para objetos mostrados pelos pais - item 15), habilidades sociais (interesses por outras crianças - item 2; e imitação - item 13) e a comunicação (responder pelo nome - item 14), e sugerem que esses déficits podem ser sinais precoces de TEA (CASTRO-SOUZA, 2011).

Por fim, Robins, Fein e Barton (2009) publicaram uma nova versão revisada do M-CHAT contendo uma entrevista de seguimento, o *Modified Checklist for Autism in Toddlers Revised with Follow-Up* (M-CHAT-R/F). Nela, foram excluídas três perguntas consideradas pouco esclarecedoras: a 4 “Seu filho gosta de brincar de esconder e mostrar o rosto ou de esconde-esconde?”, a 8 “Seu filho consegue brincar de forma correta com brinquedos pequenos (ex: carro ou blocos), sem apenas colocar na boca, remexer no brinquedo ou deixar o brinquedo cair?”, e a 22 “O seu filho às vezes fica aéreo, “olhando para o nada” ou caminhando sem direção definida?”, resultando em 20 perguntas restantes da versão anterior. Além disso, conta com uma entrevista de seguimento elaborada para esclarecer e obter exemplos específicos do comportamento típico da criança e que pode ser aplicada na mesma visita clínica ou

em uma consulta de reavaliação precoce, permitindo a redução do número de falso positivo e o encaminhamento para as clínicas especializadas.

Tanto o M-CHAT quanto a sua versão revisada, o M-CHAT-R/F, são os instrumentos mais usados mundialmente para triagem de TEA em crianças nos mais diversos contextos culturais (ONER; MUNIR, 2019). A recomendação atual da Sociedade Brasileira de Pediatria é realizar a triagem para TEA em todas as crianças entre 18 e 24 meses de idade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

Robins (2008) realizou um estudo no qual foram avaliadas 4.797 crianças por meio do M-CHAT durante a consulta pediátrica de rotina. Foi observado que 466 crianças (9,7%) apresentaram triagem positiva; e, das 362 que completaram a entrevista de seguimento, 61 (16,8%) continuaram apresentando risco para TEA. Dentre as 61 crianças com risco, 41 (67,2%) foram avaliadas evolutivamente e foi observado que 21 (51,2%) foram diagnosticadas com autismo, 17 (41,5%) foram classificadas como atraso do desenvolvimento não autista, e 3 (7,3%) foram consideradas como apresentando desenvolvimento neurológico normal. Importante ressaltar que apenas quatro dos 21 casos diagnosticados de TEA foram sinalizados pelos seus pediatras.

Carvalho *et al.* (2013), em um estudo realizado no Brasil na cidade de Barueri em São Paulo, avaliaram 104 crianças de cinco creches públicas com idades entre 16 e 24 meses utilizando o questionário M-CHAT e encontraram taxa de positividade para TEA em quatro crianças (3,8%).

Chlebowski *et al.* (2013) realizaram um estudo de rastreamento para TEA no qual avaliaram 18.989 crianças de baixo risco entre 16 e 30 meses em duas regiões distintas dos Estados Unidos por meio da aplicação do M-CHAT durante a consulta médica. Foi observado que 1.737 crianças (9,1%) apresentaram triagem positiva; e, destas, 272 (21%) continuaram positivas após a aplicação do M-CHAT-R/F. Das 171 crianças positivas que completaram a avaliação complementar, 92 (53,8%) tiveram o diagnóstico de TEA.

Mohamed *et al.* (2016), em um estudo fase I no Egito, avaliaram 5.546 crianças entre 18 e 24 meses recrutadas de forma aleatória e para as quais foi aplicado o questionário M-CHAT durante as consultas nas unidades primárias de saúde. Como resultado, observaram que 1.320 crianças (23,8%) apresentaram triagem positiva para TEA.

Existem estudos que mostram que o M-CHAT tende a apontar como falso positivo os casos em que crianças nasceram de muito baixo peso, prematuros, ou na presença de algum déficit motor, cognitivo e sensorial (GONÇALVES; PEDRUZZI, 2013). Vale ressaltar que Kuban *et al.* (2009) destacaram em seu estudo que, das 23 questões, muitas delas requerem um sistema motor relativamente preservado (questões 3, 6, 7, 9, 13 e 16); competência visual (questões 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 15, 17, 22, 23); e audição preservada (questões 11, 14, 20 e 21). No entanto, a justificativa para a sua utilização é evitar deixar passar um caso de autismo, pois, embora as crianças triadas como positivas não preencham critérios para o diagnóstico de TEA, elas geralmente podem apresentar outros transtornos do desenvolvimento e, conseqüentemente, se beneficiar de uma futura intervenção e estimulação (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019).

Outras escalas não têm função diagnóstica, mas sim avaliativa, como a avaliação transdisciplinar de crianças autistas baseada no programa *Treatment and Education of Autistic and related Communication Handicapped Children* – TEACCH (Tratamento e Educação para Autistas e Crianças com déficits relacionadas à Comunicação). Por meio de quatro protocolos, a escala avalia interação social, funções comunicativas, aspecto cognitivo e comportamento, identificando as habilidades prejudicadas nas crianças avaliadas. Pode ser aplicada por qualquer profissional que se dedique a estudar e atuar com crianças com TEA (GONÇALVES; PEDRUZZI, 2013).

Na literatura internacional, existem dois instrumentos considerados como “padrão-ouro” para o diagnóstico de autismo: a *Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R) e o *Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic* (ADOS-2). Ambos requerem um treinamento prévio de duração de oito a dez dias para administração e codificação das respostas, e podem ser aplicados por qualquer pessoa devidamente capacitada para essa aplicação (MARQUES; BOSA, 2015).

A *Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADIR) consiste em uma entrevista semiestruturada composta de 93 itens divididos em seis seções com o objetivo de obter descrições detalhadas do comportamento da criança para identificar alguma sintomatologia relacionada ao espectro autista (MARQUES; BOSA, 2015). Possui sensibilidade de 55% e especificidade de 84%, sendo apropriada para ser aplicada em crianças acima de 18 meses, porém necessita de pelo menos duas horas para sua aplicação (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019).

O *Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic* (ADOS-2) é uma escala de observação estruturada em cinco módulos cujo objetivo é avaliar as habilidades de interação social, comunicação, brincadeira e uso imaginativo de materiais pelas crianças com TEA (MARQUES; BOSA, 2015). Possui sensibilidade de 94% e especificidade de 80%, porém necessita de treinamento específico com certificação para poder ser aplicada, o que acaba limitando a sua utilização na prática clínica pediátrica diária (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019).

2.4 AUMENTO DA SOBREVIDA *VERSUS* SEQUELAS DA PREMATURIDADE

Durante as últimas décadas, os avanços científicos e tecnológicos promoveram mudanças referentes aos cuidados obstétricos e neonatais. O aprimoramento da tecnologia em suporte avançado de vida no período neonatal desviou o limite de viabilidade para uma idade gestacional cada vez mais baixa e com peso ao nascer também menor, passando da 30^a a 31^a semanas na década de 1960 para 23^a a 24^a semanas na última década. O encaminhamento pré-natal para centros terciários, tratamento antenatal com esteroides, ventilação assistida adequada e uso da terapia surfactante pós-natal são benefícios que resultaram no aumento da sobrevida e redução da mortalidade entre os recém-nascidos, especialmente aqueles admitidos em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), em sua maioria prematuros e de baixo peso ao nascer (RUGOLO, 2005; OLIVEIRA, 2007). Em contrapartida, o nascimento prematuro está associado a altas taxas de mortalidade neonatal e comorbidades crônicas entre os sobreviventes, incluindo distúrbios do desenvolvimento (BLENCOWE *et al.*, 2013). A maior parte do crescimento e do desenvolvimento cerebral fetal ocorre nas últimas semanas de gestação, logo, a prematuridade em si já aumentaria o risco de danos neurológicos, uma vez que o desenvolvimento cerebral ocorreria em ambiente extrauterino, muitas vezes adverso (LEDERMAN *et al.*, 2016).

A prematuridade continua a ser um importante problema de saúde pública contribuinte para a morbidade e mortalidade perinatais tanto em países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento, gerando altos custos sociais e econômicos. Afeta 15 milhões de crianças por ano no mundo e corresponde a 11% dos nascidos vivos (BRAYETTE *et al.*, 2019). Nos EUA, a taxa de parto prematuro é de 12 a 13%; na Europa e outros países desenvolvidos, as incidências variam de 5 a 9% (RUGOLO,

2005; OLIVEIRA, 2007). No Brasil, segundo dados do DATASUS de 2017, do total de 2.923.535 nascidos vivos, 319.312 (10,9%) foram prematuros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O parto prematuro é definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) quando ocorre em idade gestacional menor do que 37 semanas, o que significa uma imaturidade biológica do recém-nascido para a vida extrauterina. Os recém-nascidos prematuros podem ser classificados com relação a sua idade gestacional, quanto ao peso de nascimento e quanto ao peso ao nascer para a idade gestacional (SLATERRY; MORRISON, 2002; FREITAS, 2011).

A idade gestacional consiste na duração da gestação em semanas e dias, podendo ser estimada de diversas formas, incluindo a data do primeiro dia do último ciclo menstrual, uma ultrassonografia obstétrica precoce realizada nas primeiras 14 semanas de gestação, ou mesmo através do exame clínico do recém-nascido após o nascimento por meio do teste de New Ballard que consiste na avaliação da maturidade física e neurológica do recém-nascido (SCHLINDWEIN, 2008; FREITAS, 2011).

Com relação à idade gestacional, são classificados como prematuros extremos os recém-nascidos menores de 28 semanas; como muito prematuros os nascidos entre 28 e 31 semanas e 6 dias; e prematuros moderados aqueles entre 32 e 36 semanas e 6 dias. Ainda existem os recém-nascidos considerados como pré-termos tardios, englobando aqueles nascidos entre 34 e 36 semanas e 6 dias de gestação (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2017). Os grupos prematuros moderados e pré-termos tardios compõem a maior porcentagem dos nascimentos prematuros (85%), seguidos dos grupos muito prematuros (10%) e prematuros extremos (5%) (BRAYETTE *et al.*, 2019).

Ainda que a crescente utilização de tecnologia avançada no cuidado ao recém-nascido prematuro durante internamento em UTIN tenha aumentando o índice de sobrevivência destes pacientes, a incidência de morbidades crônicas decorrentes da prematuridade, muitas delas envolvendo déficit de crescimento e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, não vem reduzindo de forma significativa (SILVEIRA, 2012). Na evolução, observa-se um aumento de desfechos adversos como baixo rendimento acadêmico e dificuldade na interação social e profissional na idade adulta (BRAYETTE *et al.*, 2019).

As morbidades mais comuns associadas a prematuridade incluem anemia; paralisia cerebral ou deficiência intelectual resultantes de hemorragia periintraventricular (HPIV) ou leucomalácia periventricular; convulsões; problemas respiratórios, incluindo doença da membrana hialina (DMH), displasia broncopulmonar (DPB) e apneia; retinopatia da prematuridade (ROP); enterocolite necrosante (ECN); refluxo gastroesofágico; persistência do canal arterial (PCA); sepse neonatal; e problemas cirúrgicos como hérnia inguinal ou umbilical e criptorquidia (TRACHTENBARG; GOLEMON, 1998). Além disso, a prematuridade e o baixo peso ao nascimento são fatores de risco bem estabelecidos para deficiências motoras e cognitivas, dentre elas o TEA e o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (LEDERMAN *et al.*, 2016).

Leavey *et al.* (2013) estudaram a associação entre TEA e cada semana de gestação completa por meio de dados de registros do seguro saúde de 218.110 nascidos vivos em Alberta no Canadá entre os anos de 1998 e 2004 e observaram que o risco de TEA aumenta de forma gradual à medida em que há diminuição da idade gestacional.

Kuzniewicz *et al.* (2014), em um estudo de coorte retrospectiva de 195.021 bebês nascidos com mais de 24 semanas entre 2000 e 2007 na Califórnia nos Estados Unidos, cujo diagnóstico clínico de TEA foi realizado por especialista clínico ou pediatra e identificado no Registro de Autismo da Kaiser Permanente (um dos maiores planos de saúde americano sem fins lucrativos), relataram prevalência para TEA de 1,78% para os nascidos com menos de 37 semanas e 1,22% para os nascidos com mais de 37 semanas.

2.5 ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO PERINATAIS PARA O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

A etiologia do TEA ainda não está completamente compreendida, sendo considerada uma doença multifatorial, na qual a interação entre fatores genéticos e ambientais contribui para o seu aparecimento. Um estudo recente reportou que 35-40% dos fatores etiológicos do TEA poderiam ser explicados geneticamente, e os outros 60-65% seriam resultado de fatores de risco pré-natais, perinatais e pós-natais (WANG *et al.*, 2017).

Estudos envolvendo gêmeares, os quais compartilham informação genética e o mesmo ambiente intrauterino e familiar, encontraram uma concordância de 59,2% em gêmeos monozigóticos e taxa menor em dizigóticos (12,9%), sugerindo que tanto genes quanto fatores ambientais em combinação interferem no desenvolvimento de TEA (MODABBERNIA; VELTHORST; REICHENBERG, 2017; CHENG *et al.*, 2019).

Os agentes ambientais podem influenciar nos processos epigenéticos através de modificações na expressão gênica em vez de alterações nas sequências de DNA. Estas mudanças podem tornar os indivíduos mais susceptíveis aos efeitos de certos fatores de risco. Além disso, a desregulação da conectividade neuronal pelas interações do gene pelo ambiente já pode estar presente durante a gravidez e ser aumentada durante períodos críticos do desenvolvimento fetal (CHENG *et al.*, 2019).

O TEA é considerado um distúrbio do neurodesenvolvimento. Estudos que avaliaram exames cerebrais de bebês revelaram que os recém-nascidos prematuros apresentam menor número de conexões cerebrais entre o tálamo e o córtex (substância cinzenta responsável por desempenhar muitas funções cognitivas), quando comparados com recém-nascidos de termo. Em contrapartida, apresentam mais conexões com uma determinada área do córtex envolvida na realização de sinais faciais através da movimentação da mandíbula, garganta, língua e lábios, o que facilitaria o processo de alimentação. Estes achados explicariam o fato de crianças nascidas prematuras terem mais probabilidade de apresentarem problemas de concentração e de socialização, tais como autismo, ansiedade e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TOULMIN *et al.*, 2015).

Além disso, a exposição a diversas condições adversas em ambiente extrauterino como ventilação mecânica, excesso de luminosidade e som, procedimentos dolorosos, infecção, dentre outras, podem interferir negativamente no desenvolvimento cerebral a longo prazo. Entretanto, ainda não foi totalmente esclarecido se o TEA está relacionado à própria prematuridade em si ou às comorbidades relacionadas a ela, já que recém-nascidos que posteriormente desenvolvem TEA têm taxas aumentadas de complicações perinatais (FEZER *et al.*, 2017).

Nos últimos anos, fatores obstétricos e perinatais estão sendo estudados devido a sua associação com TEA, dentre eles as idades maternas e paternas avançadas, baixos escores de Apgar, hipóxia perinatal, prematuridade, peso de nascimento, via de parto e complicações maternas (síndrome hipertensiva, diabetes,

sangramentos gestacionais e infecções). Esses fatores contribuiriam para a inflamação cerebral focal do feto, correlacionada à fisiopatologia do TEA (FEZER *et al.*, 2017).

Gardener, Spiegelman e Buka (2011) revisaram 40 artigos publicados até março de 2007 e escreveram a primeira metanálise de associação entre mais de 60 fatores perinatais e neonatais e o risco de TEA. Os seguintes fatores de risco com associação positiva foram identificados: apresentação fetal anômala, complicações relacionadas ao cordão umbilical, sofrimento fetal, lesão ou trauma fetal no nascimento, gestação múltipla, hemorragia materna, nascimento no verão, baixo peso ao nascer, recém-nascido PIG, malformação congênita, Apgar baixo no quinto minuto de vida, dificuldades na alimentação, aspiração de mecônio, anemia neonatal, incompatibilidades ABO/RH e hiperbilirrubinemia. Não foi encontrada associação positiva para os seguintes fatores de risco: anestesia materna, parto vaginal assistido, parto pós-termo, recém-nascido GIG e medidas do perímetro cefálico.

Getahun *et al.* (2017), em um estudo de coorte retrospectivo desenvolvido através de registros médicos de 401.660 crianças nascidas no sul da Califórnia entre 1991 e 2009 com idades gestacionais entre 28 e 42 semanas, observaram que as crianças com diagnóstico de TEA (6.255) eram mais propensas a serem expostas a complicações antenatais, perinatais e intraparto, como pré-eclâmpsia (26%), asfixia perinatal (46%), distócia cervical ou apresentação fetal transversa/pélvica (39%), quando comparadas a crianças com desenvolvimento neurológico normal.

A idade materna avançada é o fator estudado mais frequentemente associado à chance de ter filhos com TEA e tem relação tanto com fatores genéticos quanto ambientais. Como os gametas femininos são formados ainda na vida uterina, o avançar da idade materna pode aumentar a probabilidade de anormalidades cromossômicas e modificações genômicas. Além disso, mulheres com idade mais avançada são mais predispostas a doenças crônicas e complicações obstétricas, o que tornaria o ambiente intrauterino menos favorável ao desenvolvimento cerebral do feto (HADJKACEM *et al.*, 2012; MAMIDALA *et al.*, 2013; DUAN *et al.*, 2014; FEZER *et al.*, 2017; MAIA *et al.*, 2017a; WANG *et al.*, 2017).

Estudos relatam um risco maior em mães de 35 anos ou mais, mas outros já apontam que essa chance aumenta em mulheres acima de 30 anos (HADJKACEM *et al.*, 2012; MAMIDALA *et al.*, 2013; DUAN *et al.*, 2014; FEZER *et al.*, 2017; MAIA *et al.*, 2017a; WANG *et al.*, 2017). Uma metanálise envolvendo 27 estudos sobre a

associação entre idades avançadas dos pais e risco de TEA mostrou que, a cada 10 anos completados nas idades maternas e paternas, esse risco aumenta em 18% e 21%, respectivamente (WU *et al.*, 2017).

Quanto à idade paterna, é descrito na literatura que homens acima de 30 anos são mais predispostos a ter filhos com TEA, fator também genético relacionado às mutações novas que podem ocorrer na replicação do DNA durante as mitoses na produção dos espermatozoides, condição conhecida como “mutação de novo” (MAIA *et al.*, 2017b).

Outros fatores de risco para TEA estão relacionados à ordem de nascimento, sendo mais comum em primogênitos. Porém, as complicações obstétricas durante a gestação do primeiro filho também poderiam favorecer uma maior probabilidade de os próximos filhos desenvolverem TEA, seja por estímulos ambientais, ou por fatores genéticos maternos (MAIA *et al.*, 2017a). A chance de o irmão de uma criança autista também ser afetado é 20 vezes maior, pois a prevalência aumenta de 0,5% para 10,1% e, se já houver dois irmãos com o diagnóstico, salta para 25% (ALMEIDA *et al.*, 2018).

Insultos ambientais precoces representam um fator de risco significativo para a ocorrência de vários distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo o TEA. O próprio ambiente intrauterino pode se tornar um meio adverso ao feto em decorrência de condições gestacionais e complicações obstétricas.

Dentre estas condições, a diabetes gestacional tem sido considerada um fator de risco para o TEA, devido aos efeitos negativos sobre o cérebro fetal e alterações epigenéticas na expressão de vários genes. Além de interferir no crescimento fetal e predispor a outras complicações gestacionais provocando estresse oxidativo fetal intrauterino, ela tem impacto no desenvolvimento da coordenação motora fina e grossa e no aumento das taxas de dificuldades de aprendizagem e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, comorbidade neurocomportamental comum em crianças com o TEA (HADJKACEM *et al.*, 2012; WANG *et al.*, 2017).

Em uma metanálise publicada, Xu *et al.* (2014) encontraram associação positiva de risco entre diabetes materna e chance de ter filhos com TEA, com um aumento de risco de 74% para casos em que a diabetes é pré-gestacional e de 43% quando é desenvolvida durante a gestação. Xiang *et al.* (2018) relataram uma taxa de incidência para TEA por 1.000 crianças de 4,4 quando expostas a diabetes materna tipo 1; 3,6 para diabetes materna tipo 2; 2,9 para diabetes gestacional desenvolvida

antes de 26 semanas; 2,1 para diabetes gestacional após 26 semanas; e 1,8 para ausência de exposição a diabetes materna.

Com relação à doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG), mais especificamente a pré-eclâmpsia, a literatura ainda é inconsistente em sua associação com o TEA, apresentando resultados contraditórios. Nessa patologia, ocorre um processo de placentação defeituosa, marcado por hipoperfusão das células trofoblásticas, redução dos fatores de crescimento angiogênicos e aumento dos detritos placentários na circulação materna, ativando o sistema imune materno com subsequentes danos aos tecidos maternos e fetais. Com a hipoperfusão placentária, há redução de transferência de oxigênio e nutrientes via transplacentária para o feto, gerando estresse oxidativo, restrição de crescimento e hipoxemia gradativa (WALKER *et al.*, 2015).

Em uma metanálise publicada em 2016, Wang *et al.* encontraram associação entre o peso materno e risco para TEA. Mulheres com sobrepeso ou obesidade tem um risco maior em torno de 28 e 36%, respectivamente. Essa associação não foi encontrada em mulheres abaixo do peso, uma vez que a obesidade materna modifica a expressão de genes importantes que são críticos para o desenvolvimento cerebral intrauterino, como a apolipoproteína C (WANG *et al.*, 2016).

As doenças maternas autoimunes também podem exercer influência no neurodesenvolvimento dos filhos, devido ao efeito inflamatório dos auto-anticorpos e citocinas transmitidas verticalmente durante a gravidez. O tratamento adequado e a prevenção das crises inflamatórias durante a gravidez reduzem o risco perinatal para TEA (CHENG *et al.*, 2019).

Outras condições como os sangramentos vaginais durante a gestação, ameaças de abortamento, perda de líquido amniótico e oligodramnia estão associadas ao sofrimento fetal e efeitos adversos aos recém-nascidos, tais como prematuridade, restrição de crescimento intrauterino (RCIU), natimortalidade e óbito neonatal. A hipoxemia resultante levaria a diferentes graus de dano cerebral nas regiões dos gânglios da base, hipocampo e ventrículos laterais, e lesões nessas regiões são achados que podem ser encontrados em exames de neuroimagem de pacientes com TEA (HADJKACEM *et al.*, 2012; MAMIDALA *et al.*, 2013).

Na presença destas condições maternas, há uma maior probabilidade de realização de intervenções precoces, espontâneas ou eletivas, com o objetivo de

evitar complicações maiores decorrentes da deterioração materna e/ou fetal (WALKER *et al.*, 2015).

Estudos relatam que infecções maternas bacterianas ou virais como infecção do trato urinário, respiratório ou gastrointestinal, durante a gestação, ativariam o sistema imunológico materno com aumento de citocinas inflamatórias que cruzariam a barreira transplacentária, possibilitando a entrada de moléculas neurotóxicas no cérebro fetal, resultando em inflamação cerebral e alterações no desenvolvimento e funcionamento das células neuronais. Além disso, o próprio processo inflamatório aumentaria a chance de parto prematuro, fator também associado ao TEA (HADJKACEM *et al.*, 2012; MAMIDALA *et al.*, 2013; DUAN *et al.*, 2014; FEZER *et al.*, 2017).

Em uma revisão sistemática, Jiang *et al.* (2016) encontraram um risco de 18% de TEA para infecção materna bacteriana e 9% para infecção do trato do genitourinário, além de um pequeno aumento, embora significativo, após episódio de gripe materna.

O estado emocional e as desordens psiquiátricas maternas como depressão, ansiedade e estresse, durante a gestação, também atuariam como impacto negativo sobre o desenvolvimento fetal. O excesso de adrenalina provoca vasoconstrição dos vasos placentários com conseqüente diminuição do fornecimento de sangue para o cérebro fetal e exposição a níveis excessivos desses hormônios. A reação ao estresse também aumenta a produção e liberação do hormônio liberador de corticotrofina que, por sua vez, ativa mastócitos resultando na liberação de diversas citocinas pró-inflamatórias, em especial as interleucinas 1 e 6, e o interferon-gama, contribuindo para a patogênese do TEA (DUAN *et al.*, 2014; FEZER *et al.*, 2017; MAIA *et al.*, 2017a; MODABBERNIA; VELTHORST; REICHENBERG, 2017).

Quanto ao uso de medicações maternas no período gestacional, algumas evidências apontam uma associação entre o uso de ácido valproico como fator de risco para distúrbios do neurodesenvolvimento devido ao seu efeito teratogênico, com taxa de risco de 2,9 para TEA (CHRISTENSEN *et al.*, 2012; CHENG *et al.*, 2019). Este medicamento anticonvulsivante e estabilizador do humor utilizado no tratamento de epilepsia e transtorno afetivo bipolar apresenta mecanismo de ação inibitório da enzima histona deacetilase, importante no processo de transcrição gênica, e interfere no metabolismo do ácido fólico, resultando em significativas modificações epigenéticas (MODABBERNIA; VELTHORST; REICHENBERG, 2017).

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina também foram estudados durante a gestação, porém com associação controversa em relação ao TEA, variando de resultados insignificantes a outros com aumento de 50% de risco, encontrados em grande parte devido ao fator confusão pela indicação (MODABBERNIA; VELTHORST; REICHENBERG, 2017). O cuidado maior com relação a essas medicações é que podem tanto atravessar a barreira placentária quanto serem excretadas no leite materno e alguns estudos encontraram níveis elevados de serotonina em pacientes com TEA, sugerindo essa associação (CHENG *et al.*, 2019).

Com relação ao tabagismo materno, seja ativo ou passivo, a literatura ressalta que a fumaça do cigarro contém muitas substâncias nocivas com possíveis efeitos teratogênicos, mutagênicos e cancerígenos, dentre elas, a nicotina, fenóis, aldeídos e traços de metais, podendo aumentar o risco de TEA, mesmo que ainda controverso (MAIA *et al.*, 2017a; WANG *et al.*, 2017). Há associações de que estas substâncias podem exercer efeito comutativo sobre a linhagem de células reprodutivas maternas e aumentar as taxas de abortamento espontâneo, parto prematuro e baixo peso ao nascer, fatores de risco relacionados ao TEA (HADJKACEM *et al.*, 2012). No entanto, Rosen *et al.* (2015) em uma metanálise publicada em 2015, não encontraram associação entre o tabagismo materno e risco de TEA.

Entretanto, sabe-se que esta exposição durante a gestação pode diminuir a capacidade da hemoglobina de carregar o oxigênio e alterar o funcionamento do sistema cardiovascular fetal, gerando vasoconstrição, hipertensão arterial, bradicardia, acidose e hipoxemia (HADJKACEM *et al.*, 2012; WANG *et al.*, 2014; MAIA *et al.*, 2017a).

As complicações durante o parto afetam o neurodesenvolvimento do feto e do neonato em estágios posteriores e podem contribuir para o risco de TEA (HADJKACEM *et al.*, 2012; GETAHUN *et al.*, 2017).

Quanto ao tipo de parto, é descrito na literatura associação de parto cesáreo com o TEA, chegando a 36% de risco, sendo o índice menor nos casos de cesárea eletiva comparado com as cesáreas de emergência (MODABBERNIA; VELTHORST; REICHENBERG, 2017). No entanto, essa associação pode não ser resultado do procedimento cirúrgico em si, mas sim, das indicações que levaram a ele. Vale ressaltar também que há indicações médicas específicas para o parto cesáreo, logo, sua indicação deve ser precisa com o intuito de reduzir o risco de complicações

maternas e fetais durante o trabalho de parto (MAIA *et al.*, 2017a; CHENG *et al.*, 2019).

O espaço de tempo interparto também se correlaciona como possível fator de risco para TEA, sendo encontrada associação positiva para intervalos menores de 12-18 meses ou maiores de 60 meses entre os partos (SCHIEVE *et al.*, 2018).

Outros estudos avaliaram a duração do trabalho de parto e observaram que mulheres com ausência de trabalho de parto ou que apresentaram um longo trabalho de parto (mais de 15 horas) eram mais propensas a ter crianças com TEA quando comparadas às mulheres que tiveram trabalho de parto sem intercorrências (MARAMARA; HE; MING, 2014; MAIA *et al.*, 2017a). O trabalho de parto prolongado pode ser um fator de risco para a asfixia neonatal e, conseqüentemente, comprometimento do desenvolvimento cerebral (MAMIDALA *et al.*, 2013).

A escala de Apgar, desenvolvida pela médica neonatologista Virgínia Apgar, é um escore utilizado para avaliar as condições de nascimento dos recém-nascidos nas salas de parto, numa pontuação de 0 a 10, considerando os seguintes parâmetros: frequência cardíaca, respiração, tônus muscular, irritabilidade reflexa e cor. É descrita na literatura associação positiva entre o índice de Apgar menor que sete no 1º ou 5º minuto, o que indicaria um grau de asfixia neonatal e uma maior chance de desenvolver o TEA (MAIA *et al.*, 2017a).

A privação de oxigênio, acidose e hipercapnia alteram o metabolismo energético e, conseqüentemente, causam disfunção e morte celular. Os recém-nascidos são mais acometidos devido a imaturidade do seu mecanismo autorregulatório e por possuírem massa cerebral branca mais sensível à lesão hipóxico-isquêmica (MODABBERNIA; VELTHORST; REICHENBERG, 2017).

A anóxia causada pela asfixia ao nascimento está associada ao aumento de chance de TEA pela hiperativação do sistema dopaminérgico, achado encontrado em algumas crianças autistas. As regiões cerebrais que sofrem maior injúria são as envolvidas com as funções cognitivas como o hipocampo e o córtex. Recém-nascidos do sexo masculino são mais susceptíveis a sofrerem maior disfunção neurológica secundárias à hipóxia cerebral quando comparados aos do sexo feminino, o que explicaria a maior prevalência de TEA em meninos (DUAN *et al.*, 2014; FEZER, *et al.*, 2017).

Dentre as características do recém-nascido, o peso de nascimento é uma das mais estudadas e com associação significativa com o TEA. Segundo o peso de

nascimento, são considerados recém-nascidos de baixo peso, os que nascem com menos de 2.500 g; recém-nascidos de muito baixo peso, aqueles com menos de 1.500 gramas; e como recém-nascidos de peso extremamente baixo os com menos de 1.000 gramas ao nascimento (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1977).

Quanto ao peso para a idade gestacional, os recém-nascidos podem ser classificados como pequenos para a idade gestacional (PIG), cujo peso é inferior ao 10º percentil; adequados para a idade gestacional (AIG), quando o peso situa-se entre o 10º e 90º percentil; e grandes para a idade gestacional (GIG), com peso superior ao 90º percentil de um gráfico de referência (ALEXANDER *et al.*, 1996; EHRENKRANZ *et al.*, 1999; FENTON, 2003), baseado em uma determinada população com a distribuição dos pesos para cada idade gestacional (SCHLINDWEIN, 2008; FREITAS, 2011).

O peso de nascimento é um forte fator prognóstico tanto na sobrevivência quanto na qualidade de vida de um recém-nascido. Estima-se que aproximadamente 2/3 das crianças que nascem com baixo peso são prematuras, e os agravantes para este problema podem ser atribuídos ao período de gestação abreviado, à taxa de crescimento intrauterino restrito ou à combinação de ambas (FREITAS, 2011).

Moore *et al.* (2012), em um estudo de coorte retrospectiva em que avaliaram 20.206 crianças com diagnóstico de autismo em uma coorte de 5.979.605 nascidos vivos, observaram risco aumentado de TEA de 1,60 para prematuros entre 23 e 33 semanas de idade gestacional que nasceram PIG. Já para os recém-nascidos a termo entre 39 e 41 semanas, foi observado que os nascidos GIG apresentavam risco aumentado de TEA de 1,16.

Dudova *et al.* (2014) avaliaram 157 crianças que nasceram com peso inferior a 1.500 gramas por meio de três questionários (M-CHAT; *Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile Infant-Toddler Checklist*; e *Infant/Toddler Sensory Profile*) e encontraram taxa de positividade para TEA em 56 crianças (35,7%) e em 13 (8,3%) foi confirmado o diagnóstico de autismo.

Outros estudos mostraram que o baixo peso ao nascer pode estar associado ao TEA independentemente da idade gestacional, e a associação entre nascer PIG e o TEA refletiria um prejuízo ao desenvolvimento cerebral decorrente do adverso período pré ou pós-natal (MAIA *et al.*, 2017a; FEZER *et al.*, 2017). Em casos de gêmeares que nascem com peso distintos, há uma probabilidade de cerca de três vezes maior de o gêmeo mais leve apresentar TEA comparado com o gêmeo mais

pesado, apontando uma associação entre baixo peso ao nascer e maior risco para TEA (LEDERMAN *et al.*, 2016).

Outro fator estudado no qual foi encontrada associação a uma maior probabilidade de desenvolver TEA é a icterícia neonatal, provocada pela produção excessiva e acúmulo de bilirrubina sérica. Mamidala *et al.* (2013), em um estudo de coorte retrospectiva realizado na Índia, avaliaram fatores de risco pré, peri e neonatais de 942 crianças entre dois e dez anos de idade (471 com diagnóstico de TEA e 471 controles) e observaram icterícia em 13,5% dos casos *versus* 3,6% nos controles, com razão de probabilidade para TEA de 2,89.

Amin, Smith e Wang (2013) descreveram em uma metanálise que a icterícia que necessita de fototerapia estaria mais associada à probabilidade de risco de desenvolver TEA e que variações na paridade e época de nascimento podem influenciar no grau de icterícia e, conseqüentemente, aumentar esse risco. A exposição prolongada a altas concentrações de bilirrubina indireta (não conjugada) são neurotóxicas, e podem causar danos ao sistema nervoso central como a encefalopatia bilirrubínica, principalmente quando os valores são superiores a 300µmol/L (DUAN *et al.*, 2014; MAIA *et al.*, 2017a).

2.6 POSSÍVEIS FATORES PROTETORES PARA O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Durante a gestação, a suplementação de vitamina D3 e ômega-3 têm mostrado possíveis efeitos benéficos protetores para o desenvolvimento de TEA. Estudos avaliando os níveis de vitamina D materna durante a gestação e seus efeitos no desenvolvimento neuropsicomotor dos filhos mostraram que valores de 25-hidroxivitamina D menores que 25 nmol estão associados a mais dificuldades nas áreas de linguagem, mental e psicomotoras aos cinco e dez anos de idade (MORALES *et al.*, 2012; WHITEHOUSE *et al.*, 2012). Quanto aos ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa e ômega-3 e ômega-6, sabe-se que possuem efeito neuroprotetor ao serem convertidos em ácido docosa-hexaenoico e que seu consumo durante a gravidez reduziria em 34% o risco de ter um filho com TEA (LYALL *et al.*, 2013).

Deficiência de iodo e de ferro devem ser monitorizados durante a gestação e suplementado conforme necessidade, uma vez que são minerais importantes para desenvolvimento cerebral fetal (CHENG *et al.*, 2019). Outra intervenção que seria

considerada protetora para melhorar o desenvolvimento neurológico fetal é a suplementação materna de ácido fólico. O estudo CHARGE observou que mães que tiveram crianças com diagnóstico de TEA consumiram menos ácido fólico comparado às mães de crianças com desenvolvimento normal, e que o consumo diário de 600µg ou mais de ácido fólico durante a gestação reduziria o risco de TEA (SCHIMDT *et al.*, 2012). No entanto, a dose considerada ótima para evitar danos pela super suplementação necessita ainda ser estudada (CHENG *et al.*, 2019).

As recomendações sobre amamentação priorizam que o aleitamento materno seja realizado de forma exclusiva até os 6 meses e, a partir desta idade, deve-se iniciar a alimentação complementar, mantendo o aleitamento materno até os 2 anos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2001). Sabe-se que a amamentação traz benefícios tanto para a mãe quanto para a criança. A ocitocina liberada reduz o estresse e ansiedade maternos, encorajando e fortalecendo o vínculo com o recém-nascido, além de também ser transferida pelo leite materno junto com os ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, importantes para o desenvolvimento cerebral (CHENG *et al.*, 2019).

Embora os mecanismos ainda sejam desconhecidos, o tempo de aleitamento materno aquém do ideal, ou seja, exclusivo por menos de 6 meses, está associado ao risco de TEA, bem como outros déficits cognitivos e de comportamento. Al-Farsi *et al.* (2012) realizaram um estudo caso-controle no qual foi avaliada a prática de amamentação de 102 crianças com TEA *versus* 102 controles e observaram risco de TEA de 1,48 associado ao início tardio do aleitamento (mais de uma hora após o nascimento); de 1,70 para a não ingestão de colostro; de 1,62 para uso de mamadeira; e de 2,02 para ingestão de alimentos pré-lácteos.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional analítico transversal.

3.2 HIPÓTESE DO ESTUDO

Considerando a natureza associativa dos estudos transversais, têm-se como variáveis independentes a prematuridade e o baixo peso ao nascimento, e como variável dependente a triagem positiva para TEA no M-CHAT, estabelecendo-se as seguintes hipóteses:

- Hipótese Nula (H0): Os lactentes muito prematuros (menores de 32 semanas de idade gestacional) e os que nasceram com muito baixo peso (menor que 1.500 gramas) apresentam taxas de rastreamento positivo para TEA iguais aos lactentes nascidos de termo (idade gestacional maior ou igual a 37 semanas).

- Hipótese Alternativa (H1): Os lactentes muito prematuros (menores de 32 semanas de idade gestacional) e os que nasceram com muito baixo peso (menor que 1.500 gramas) apresentam maiores taxas de rastreamento positivo para TEA quando comparados com lactentes nascidos de termo (idade gestacional maior ou igual a 37 semanas).

3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi conduzido e realizado no Ambulatório de Pediatria Preventiva do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR), que funciona de segunda à sexta-feira e atende crianças que nasceram na Maternidade do CHC-UFPR ou que foram vinculadas pelas unidades de saúde.

A primeira coleta de dados foi com lactentes prematuros menores de 32 semanas e/ou com peso de nascimento menor ou igual a 1.500 gramas e ocorreu de fevereiro de 2018 a janeiro de 2019 (período de doze meses). Após a análise dos primeiros dados, surgiu a necessidade de um grupo controle para comparação de dados. Logo, a segunda coleta foi com lactentes nascidos de termo e ocorreu entre setembro e outubro de 2019 (período de dois meses).

3.4 POPULAÇÃO FONTE

Os pacientes avaliados foram lactentes com idade entre 18 e 24 meses, os quais nasceram na Maternidade do CHC-UFPR e continuaram o acompanhamento no Ambulatório de Pediatria Preventiva da mesma instituição. Nessa maternidade, nascem cerca de 1000 recém-nascidos por ano, sendo aproximadamente 20% de prematuros e 10% com 32 semanas de gestação ou menos.

Todos os lactentes com peso de nascimento menor ou igual a 1.500 gramas e/ou idade gestacional menor do que 32 semanas que receberam alta hospitalar da maternidade são encaminhados ao ambulatório de seguimento de prematuros de alto risco para acompanhamento até os quatro anos de idade. Com relação aos lactentes de termo, apenas são encaminhados para seguimento ambulatorial aqueles que apresentarem alguma das seguintes situações: filhos de mães adolescentes, diabéticas, com DHEG, doença mental ou hipertireoidismo; os classificados como PIG ou GIG; os com história de estadia em UTIN; os com alguma malformação ou em investigação genética; e nas situações de vulnerabilidade social.

São considerados de alto risco os nascimentos com 32 semanas de gestação ou menos ou quando os recém-nascidos apresentam peso de nascimento menor ou igual a 1.500 gramas, o que justificou a escolha do intervalo de idade gestacional dos lactentes prematuros que foram avaliados.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Como critérios de inclusão, para o grupo de lactentes muito prematuros foram considerados:

- Peso de nascimento menor ou igual a 1.500 gramas e/ou idade gestacional menor do que 32 semanas;
- Idade corrigida entre 18 e 24 meses.

Como critérios de inclusão, para o grupo controle foram considerados:

- Lactentes que nasceram de termo (idade gestacional maior ou igual a 37 semanas);
- Idade entre 18 e 24 meses.

Para ambos os grupos, foram incluídos os lactentes cujos responsáveis concordaram em participar do estudo por meio da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1).

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Como critérios de exclusão, foram considerados para ambos os grupos:

- Lactentes com disgenesia cerebral conhecida ou suspeita;
- Lactentes com síndrome genética e/ou anomalias cromossômicas;
- Lactentes com diagnóstico de deficiência neurossensorial: motora (paralisia cerebral), deficiência auditiva comprovada pelo exame potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE/BERA), ou deficiência visual grave (retinopatia da prematuridade estágios 4 e 5, em que há descolamento subtotal e total da retina, respectivamente);
- Lactentes que nasceram em outros hospitais e foram transferidos para continuidade do acompanhamento nesta instituição;
- Lactentes que não compareceram à consulta médica.

3.7 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Durante o período de coleta de dados do estudo, uma população de 56 lactentes prematuros menores de 32 semanas e/ou com peso de nascimento menor ou igual a 1.500 gramas e uma população de 48 lactentes nascidos de termo com idade entre 18 e 24 meses tinham consultas médicas agendadas no ambulatório de pediatria preventiva do CHC-UFPR.

De acordo com os critérios de inclusão e exclusão, constituíram os grupos de estudo: 45 (80,3%) lactentes prematuros nascidos com peso menor ou igual a 1.500 gramas e/ou com idade gestacional menor do que 32 semanas (foram excluídos cinco lactentes com paralisia cerebral e um lactente com dificuldade visual grave decorrente de retinopatia da prematuridade, e outros cinco não compareceram à consulta); e 26 (54,2%) lactentes nascidos de termo (foram excluídos cinco lactentes por apresentarem atraso do desenvolvimento neuropsicomotor comprovado em investigação neurológica e/ou genética, e outros 17 não compareceram à consulta).

3.8 AMOSTRA E TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM

A amostra para o presente estudo foi de conveniência e composta por todos os lactentes com idade de 18 a 24 meses que compareceram à consulta no Ambulatório de Puericultura do CHC-UFPR e que preencheram os critérios de inclusão.

3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO

Foram coletados os seguintes dados familiares:

- a) Idades materna e paterna em anos;
- b) Grau de escolaridade materno e paterno;
- c) Renda *per capita* em reais;
- d) Número de irmãos;
- e) História familiar de TEA;
- f) Paridade;
- g) Tipo de gestação (única ou múltipla);
- h) Realização de pré-natal e número de consultas;
- i) Intercorrências gestacionais materno-fetais (síndrome hipertensiva, diabetes, obesidade, infecção do trato urinário, hemorragias gestacionais, distúrbios tireoidianos e psiquiátricos, doenças autoimunes, tabagismo, corioamnionite, amniorrexe prolongada, retardo de crescimento intrauterino, oligodramnia e sofrimento fetal);
- j) Via de parto (vaginal ou cesariana).

Com relação aos lactentes, foram registrados dados relacionados ao nascimento e período de internação em UTIN.

Ao nascimento:

- a) Peso ao nascer em gramas;
- b) Idade gestacional em semanas determinada por meio de ecografia obstétrica precoce, data da última menstruação ou *New Ballard* (na ausência de confiabilidade dos últimos dois métodos);
- c) Sexo;

- d) Classificação de peso ao nascer para idade gestacional (AIG, PIG ou GIG) determinadas pela curva de FENTON (2003);
- e) Escore de Apgar no 1º e 5º minutos;
- f) Necessidade de manobras de reanimação;
- g) Asfixia perinatal: Apgar < 7 no 5º minuto, gasometria inicial com potencial Hidrogeniônico (pH) < 7,25 ou ácido láctico > 2,0.

Durante o período de internamento em UTIN:

- a) Número de dias de hospitalização;
- b) Necessidade e número de dias de oxigenoterapia suplementar;
- c) Presença de morbidades (DMH, DBP, apneia, PCA, HPIV, convulsão neonatal, sepse neonatal precoce e tardia, icterícia, doença metabólica óssea, ECN e ROP);

3.10 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO

3.10.1 Obtenção dos dados

Os dados foram coletados pelo pesquisador por meio de protocolo elaborado para a pesquisa (Apêndice 2). As variáveis em estudo foram obtidas a partir dos dados do prontuário dos lactentes e das consultas de acompanhamento ambulatorial.

Nos prontuários dos lactentes, foram revisados a ficha do nascimento, preenchida rotineiramente no momento do parto, as evoluções diárias preenchidas pela equipe médica e o resumo de alta da internação na UTIN, além das fichas de consulta de seguimento ambulatorial de puericultura.

3.10.2 Aplicação do M-CHAT

Para rastreamento dos sinais de TEA, foi utilizado o instrumento M-CHAT, composto de 23 perguntas com respostas sim ou não, em sua versão traduzida em português (Anexo 1). O questionário foi aplicado pelo próprio pesquisador durante a consulta de puericultura de rotina e anexado ao prontuário. Para minimizar as diferenças que o nível de escolaridade e entendimento poderiam causar na leitura e compreensão das questões, o próprio pesquisador leu as perguntas ao adulto

responsável, perguntou se elas foram entendidas, retirou as dúvidas e anotou as respostas por ele fornecidas.

O rastreio foi considerado positivo quando houve respostas falhas para três ou mais itens, ou duas falhas para as consideradas perguntas críticas (2, 7, 9, 13, 14 e 15). Além disso, o rastreio positivo foi classificado em médio risco (falhas em três a seis questões) ou alto risco (falhas em mais de seis questões ou em dois ou mais itens críticos).

As crianças prematuras deste ambulatório também são acompanhadas no Centro de Neuropediatria do CHC-UFPR, onde recebem atendimento multidisciplinar com neurologistas pediátricos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, psicólogos e fonoaudiólogos. Os casos identificados como rastreio positivo para TEA, foram encaminhados para avaliação complementar e multidisciplinar. Caso a criança não estivesse em acompanhamento neurológico ou houve perda de seguimento, ela foi encaminhada para avaliação e seguimento.

3.11 TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS

O pesquisador realizou todas as etapas referentes à coleta, aplicação do questionário, registro dos dados, revisão de literatura, análise estatística e redação da dissertação. Os dados coletados foram tabulados na ficha de coleta de dados, digitados em planilha eletrônica (*Microsoft Excel*®), conferidos e exportados para posterior análise estatística.

3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis numéricas foram expressas em médias e desvio-padrão (média \pm DP), medianas, valores mínimo e máximo (mediana, mínimo – máximo), e foram comparadas pelo Teste *t* de Student. As variáveis categóricas foram expressas em frequências absoluta e relativa e comparadas pelo Teste Exato de Fisher e Teste Qui-quadrado.

As análises estatísticas foram realizadas com a utilização do programa BioEstat5.0, e foi adotado o valor de $p \leq 0,05$ para comprovação da hipótese do estudo.

3.13 ÉTICA EM PESQUISA

O estudo foi delineado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CHC-UFPR com o parecer número: 3.623.835 e CAAE número: 81277817.4.0000.0096 (Anexo 2).

Os sujeitos da pesquisa tiveram sua privacidade respeitada e foi obtido o termo de consentimento livre esclarecido assinado pelos seus responsáveis que concordaram em participar do estudo. O presente estudo não acarretou nenhum ônus aos participantes.

3.14 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA

Os pesquisadores respeitaram todos os momentos da pesquisa realizada, considerando as medidas de proteção, minimização de riscos, confidencialidade, responsabilidade do pesquisador e da instituição de acordo com o compromisso firmado com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CHC-UFPR na ocasião da submissão do projeto.

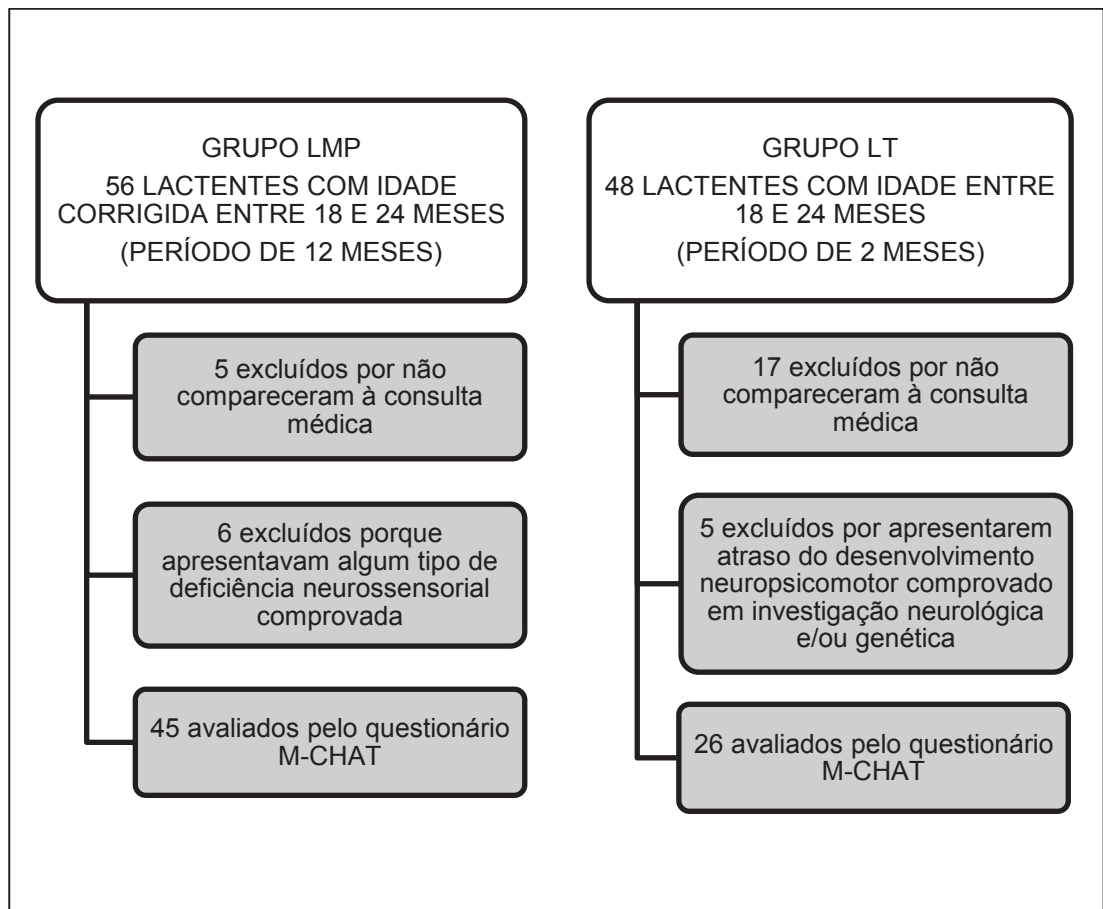
3.15 FOMENTO PARA PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS

Não houve financiamento do projeto e nem participação de outras instituições.

4 RESULTADOS

No período de 12 meses, 56 lactentes prematuros nascidos com peso menor ou igual a 1.500 gramas e/ou com idade gestacional menor do que 32 semanas estavam em acompanhamento no ambulatório com idade corrigida entre 18 e 24 meses. Destes, 45 lactentes (80%) foram avaliados pelo questionário M-CHAT e constituíram o grupo de lactentes muito prematuros (LMP). O grupo controle foi composto por 26 lactentes (54,2%) dos 48 nascidos de termo com idade entre 18 e 24 meses, também avaliados pelo questionário M-CHAT durante as consultas de puericultura no ambulatório em um período de 2 meses, constituindo o grupo dos lactentes de termo (LT). A Figura 1 mostra o fluxograma de seleção dos lactentes.

FIGURA 1 – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS LACTENTES PARA A PESQUISA, CHC-UFPR – 2020



FONTE: O autor (2020).

NOTA: LMP: Lactente Muito Prematuro; LT: Lactente de Termo.

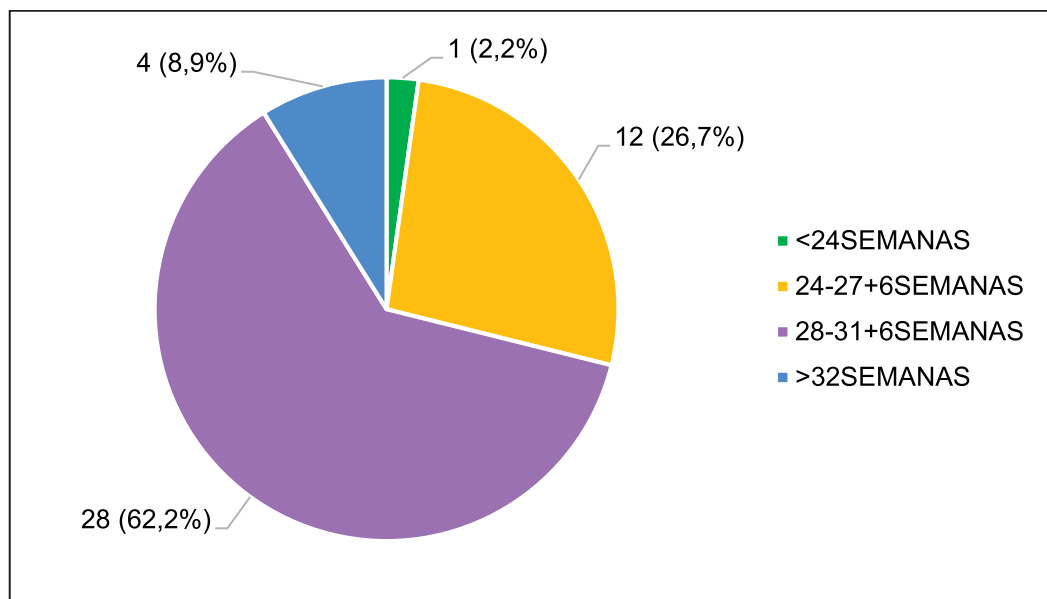
4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO EM ESTUDO

O sexo feminino correspondeu a 53,3% dos lactentes no grupo LMP e, no grupo LT, o sexo masculino correspondeu a 53,8% dos lactentes, sem diferença entre os grupos ($p=0,73$).

No grupo LMP, a média da idade gestacional encontrada foi de $29,3 \pm 2,3$ semanas, a mediana de 29,5 semanas ($23^{5/7} - 33^{0/7}$ semanas), e a média de peso ao nascer de $1071,5 \pm 331,3$ gramas, a mediana de 1.090 gramas (465 – 1.780 gramas). A distribuição por idade gestacional deste grupo está ilustrada no Gráfico 1.

No grupo LT, a média da idade gestacional foi de $38,2 \pm 1,4$ semanas, a mediana de 38,5 semanas ($37^{0/7} - 41^{0/7}$ semanas), e a média de peso ao nascer de $3115,6 \pm 545,3$ gramas, a mediana de 2.950 gramas (2.290 – 4.625 gramas).

GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DO GRUPO DOS LACTENTES MUITO PREMATUROS CONFORME A IDADE GESTACIONAL, CHC-UFPR – 2020



FONTE: O autor (2020).

As características familiares dos lactentes de ambos os grupos estão descritas na Tabela 1. Não houve diferença com relação às médias das idades maternas ($p=0,11$) e paternas ($p=0,17$), apesar de serem mais jovens no grupo LMP, e nem quanto a renda familiar ($p=0,31$). No grupo LMP, houve predomínio de nascimentos por cesariana (66,3%), e no grupo LT o número de nascimentos por

cesariana e parto vaginal foram equitativos. História familiar de TEA foi relatada em uma família do grupo LMP.

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS FAMILIARES DOS LACTENTES, CHC-UFPR – 2020

CARACTERÍSTICAS	GRUPO DE LACTENTES MUITO PREMATUROS	GRUPO DE LACTENTES DE TERMO	VALOR DE p
Idade materna – média (anos)	27,8 ± 7,8	30,7 ± 6,7	0,11 ¹
Mãe ≥35 anos	7 (17,5%)	9 (34,6%)	0,19 ²
Escolaridade Materna			
Ensino Fundamental Incompleto	4 (10,0%)	2 (7,7%)	1,00 ³
Ensino Fundamental Completo	3 (7,5%)	5 (19,2%)	0,24 ³
Ensino Médio Incompleto	8 (20,0%)	2 (7,7%)	0,29 ³
Ensino Médio Completo	12 (30,0%)	12 (46,2%)	0,28 ²
Ensino Superior Incompleto	5 (12,5%)	1 (3,8%)	0,39 ³
Ensino Superior Completo	7 (17,5%)	0 (0,0%)	0,03 ³
Não informado	1 (2,5%)	4 (15,4%)	0,14 ³
Idade paterna – média (anos)	31,3 ± 9,1	34,2 ± 7,7	0,17 ¹
Pai ≥35 anos	10 (25%)	12 (46,2%)	0,13 ²
Escolaridade Paterna			
Ensino Fundamental Incompleto	2 (5,0%)	4 (15,4%)	0,20 ³
Ensino Fundamental Completo	8 (20,0%)	3 (11,5%)	0,50 ³
Ensino Médio Incompleto	8 (20,0%)	2 (7,7%)	0,29 ³
Ensino Médio Completo	11 (27,5%)	4 (15,4%)	0,36 ³
Ensino Superior Incompleto	2 (5,0%)	0 (0,0%)	0,51 ³
Ensino Superior Completo	4 (10,0%)	0 (0,0%)	0,14 ³
Não informado	5 (12,5%)	13 (50,0%)	<0,01 ²
Renda familiar – média (reais)	2872,1 ± 1409,6	2390,9 ± 1354,6	0,31 ¹
História familiar de TEA	1 (2,2%)	0 (0,0%)	1,00 ³
Primeira gestação	13 (32,5%)	7 (26,9%)	0,83 ²
Paridade – 1º filho	19 (47,5%)	9 (34,6%)	0,43 ²
Prematuridade anterior	4 (10%)	0 (0,0%)	0,14 ³
Parto Cesáreo	30 (66,7%)	13 (50,0%)	0,25 ²
Parto Vaginal	15 (33,3%)	13 (50,0%)	0,25 ²

FONTE: O autor (2020).

NOTA1: ¹Teste t de Student; ²Prova do Qui-quadrado; ³Teste Exato de Fisher.

NOTA2: TEA: Transtorno do Espectro Autista.

A Tabela 2 descreve as características clínicas ao nascimento dos lactentes de ambos os grupos. A maioria dos lactentes foi classificada como AIG nos dois grupos. Os lactentes do grupo LMP necessitaram de mais reanimação neonatal ($p < 0,01$) em sala de parto, obtendo índice de Apgar inferior no primeiro minuto de vida ($p < 0,01$) quando comparados aos lactentes do grupo LT.

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AO NASCIMENTO DOS LACTENTES, CHC-UFPR – 2020

CARACTERÍSTICAS	GRUPO DE LACTENTES MUITO PREMATUROS	GRUPO DE LACTENTES DE TERMO	VALOR DE p
Sexo			
Masculino	21 (46,7%)	14 (53,8%)	0,73 ²
Feminino	24 (53,3%)	12 (46,1%)	0,73 ²
Peso de nascimento – média (gramas)	1071,5 ± 331,3	3115,6 ± 545,3	<0,01 ¹
Idade gestacional – média (semanas)	29,3 ± 2,3	38,2 ± 1,4	<0,01 ¹
Peso de nascimento x Idade gestacional			
Adequado para a idade gestacional	33 (73,3%)	20 (76,9%)	0,95 ²
Pequeno para a idade gestacional	12 (26,7%)	4 (15,4%)	0,38 ³
Grande para a idade gestacional	0 (0%)	2 (7,7%)	0,13 ³
Apgar < 7 no 1º minuto	25 (55,5%)	4 (15,4%)	<0,01 ³
Apgar < 7 no 5º minuto	8 (17,7%)	1 (3,8%)	0,14 ³
Reanimação neonatal	27 (60%)	2 (7,7%)	<0,01 ³

FONTE: O autor (2020).

NOTA: ¹Teste *t* de Student; ²Prova do Qui-quadrado; ³Teste Exato de Fisher.

O pré-natal foi realizado em 97,5% das gestações no grupo LMP e 100% no grupo LT. O número médio de consultas de pré-natal foi de 6,7 ± 2,9 consultas e de 13,4 ± 3,8 consultas, respectivamente. As alterações maternas e fetais apresentadas durante a gestação estão na Tabela 3.

Observa-se na Tabela 3 que, dentre as alterações maternas e fetais, no grupo LMP, destacaram-se a DHEG (45,0%), sinais de sofrimento fetal – centralização, diástole zero ou reversa – (17,5%), RCIU (15,0%) e distúrbios tireoidianos (15,0%). No grupo LT, DHEG (30,8%), diabetes mellitus (23,7%), doença mental (19,2%) e infecção do trato urinário (21,6%) foram as alterações mais frequentes. Todas as gestações múltiplas foram de gemelares e ocorreram no grupo LMP. Houve casos de

centralização fetal e diástole zero e/ou reversa apenas no grupo LMP ($p=0,03$). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para as demais variáveis analisadas.

TABELA 3 – PRINCIPAIS ALTERAÇÕES MATERNAS E FETAIS, CHC-UFPR – 2020

ALTERAÇÕES MATERNAS E FETAIS	GRUPO DE LACTENTES MUITO PREMATUROS (n=40 GESTAÇÕES)		GRUPO DE LACTENTES DE TERMO (n=26 GESTAÇÕES)		VALOR DE p
	n	%	n	%	
	DHEG	18	45,0	8	
Amniorrexe prolongada	8	20,0	1	3,8	0,07 ¹
Gestação múltipla	7	17,5	0	0,0	0,03 ¹
Centralização fetal/ Diástole zero ou reversa	7	17,5	0	0,0	0,03 ¹
RCIU	6	15,0	0	0,0	0,07 ¹
Distúrbios tireoidianos	6	15,0	2	7,7	0,46 ¹
Corioamnionite	4	10,0	0	0,0	0,14 ¹
Diabetes mellitus	4	10,0	6	23,1	0,17 ¹
Oligodrâmnio	4	10,0	1	3,8	0,64 ¹
Tabagismo	3	7,5	1	3,8	0,64 ¹
Infecção do trato urinário	3	7,5	5	19,2	0,24 ¹
Incompetência istmo-cervical	3	7,5	0	0,0	0,27 ¹
Cirurgia bariátrica	2	5,0	2	7,7	1,00 ¹
Doença mental	2	5,0	5	19,2	0,10 ¹
Asma	2	5,0	1	3,8	1,00 ¹
Doenças autoimunes	1	2,5	1	3,8	1,00 ¹
Sangramento gestacional	1	2,5	2	7,7	0,55 ¹
Epilepsia	0	0,0	1	3,8	0,39 ¹
Obesidade	0	0,0	2	7,7	0,15 ¹

FONTE: O autor (2020).

NOTA1: ¹Teste Exato de Fisher; ²Prova do Qui-quadrado.

NOTA2: DHEG: Doença Hipertensiva Específica da Gravidez; RCIU: Restrição de Crescimento Intrauterino.

Os motivos de interrupção prematura da gestação no grupo LMP foram: 48,9% causas maternas, 35,5% fetais e 15,6% trabalho de parto prematuro sem causa.

Os lactentes, principalmente os do grupo LMP, apresentaram elevada morbidade durante o período neonatal. Algumas delas estão descritas na Tabela 4. Dentre as intercorrências do período neonatal, destacaram-se: DMH (71,1%), com necessidade de surfactante em 71,9% dos casos; apneia da prematuridade (84,4%), com necessidade de uso de xantinas para prevenção ou tratamento; sepse neonatal precoce (62,2%) e tardia (55,5%) suspeitas e/ou confirmadas; PCA (65,2%); e icterícia com necessidade de fototerapia (88,9%), numa mediana de 3 dias (1 – 11 dias). Muitos lactentes apresentaram distúrbios acidobásicos na primeira gasometria arterial: 57,8% pH menor que 7,25 e 62,2% lactato ao nascimento maior que 2mmol/L.

No grupo LMP, o tempo de duração de hospitalização em UTIN teve mediana de 58 dias (19 – 159 dias). O corticoide antenatal foi realizado em 75,5% das gestações. Trinta e dois lactentes (71,1%) necessitaram de ventilação mecânica invasiva. O tempo total de oxigenoterapia suplementar em UTIN teve mediana de 29 dias (0 – 171 dias). Seis lactentes (13,3%) receberam corticoide pós-natal como tratamento para DBP e dois (4,4%) receberam alta hospitalar em uso de oxigenoterapia domiciliar.

TABELA 4 – MORBIDADES NEONATAIS DO GRUPO DE LACTENTES MUITO PREMATUROS, CHC-UFPR – 2020

MORBIDADES NEONATAIS	GRUPO DE LACTENTES MUITO PREMATUROS	
	n	%
Icterícia	40	88,9
Apneia	38	84,4
Doença da membrana hialina	32	71,1
Sepse neonatal precoce ^a	28	62,2
Sepse neonatal tardia ^a	25	55,5
Displasia broncopulmonar	25	55,5
Persistência do canal arterial	23	51,1
Hemorragia periintraventricular	17	37,8
Retinopatia da prematuridade (estágio ≤ 3)	16	35,5
Enterocolite necrosante	8	17,8
Doença metabólica óssea	5	11,1

FONTE: O autor (2020).

NOTA: ^aSuspeita e/ou confirmada por hemocultura.

No grupo LT, três lactentes (11,5%) foram admitidos em UTIN, todos por distúrbios respiratórios, e o tempo total de internamento teve mediana de 15 dias (2 – 90 dias). Poucos lactentes apresentaram distúrbios acidobásicos na primeira gasometria arterial, sendo um (3,8%) pH menor que 7,25 e três (11,5%) lactato ao nascimento maior que 2 mmol/L. Os demais permaneceram em alojamento conjunto e receberam alta junto com a mãe. Não foram observados casos de HPIV e sepse neonatal precoce nesse grupo. As principais morbidades neonatais do grupo LT estão descritas na Tabela 5.

TABELA 5 – MORBIDADES NEONATAIS DO GRUPO DE LACTENTES DE TERMO, CHC-UFPR – 2020

MORBIDADES NEONATAIS	GRUPO DE LACTENTES DE TERMO	
	n	%
Icterícia	3	11,5
Distúrbios respiratórios	3	11,5
Persistência do Canal Arterial	2	7,7
Sepse neonatal tardia ^a	1	3,8

FONTE: O autor (2020).

NOTA: ^aSuspeita e/ou confirmada por hemocultura.

4.2 PREVALÊNCIA DE TRIAGEM POSITIVA COM A APLICAÇÃO DO M-CHAT

O questionário M-CHAT foi aplicado em 45 lactentes do grupo LMP na idade corrigida entre 18 e 24 meses, com média de idade de $21,0 \pm 3,0$ meses. Desses, seis apresentaram triagem positiva para TEA, sendo três do sexo feminino (LMP1, LMP2 e LMP3) e três do sexo masculino (LMP4, LMP5 e LMP6), o que representou 13,3% da amostra.

O mesmo questionário de triagem também foi aplicado em 26 lactentes que compuseram o grupo LT com média de idade de $20,3 \pm 2,5$ meses, verificando-se resultado positivo em dois lactentes (7,7%), ambos do sexo feminino (LT1 e LT2), com taxa de frequência um pouco inferior quando comparada com o grupo LMP, porém não significativa ($p=0,83$).

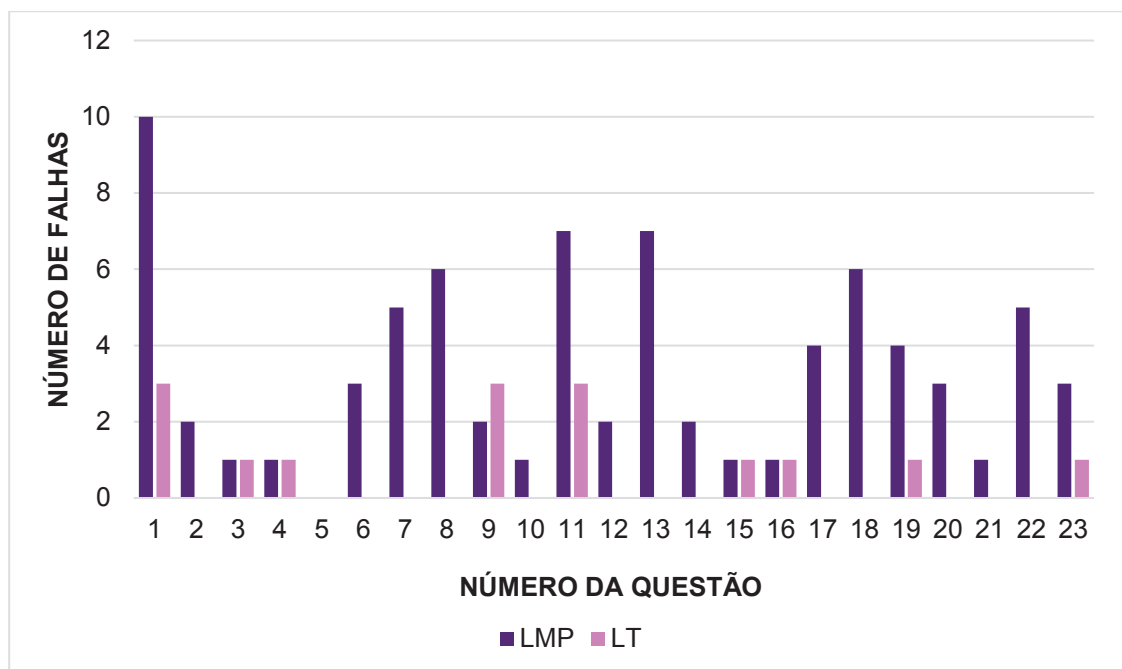
Não foi observada diferença entre as idades em que foi aplicado o questionário ($p=0,87$). Em ambos os grupos, a maioria dos questionários foi

respondida pelas mães dos lactentes (86,7% para o grupo LMP e 96,2% para o grupo LT) e os demais por outros cuidadores que eram os principais responsáveis pelo cuidado das crianças.

4.3 ANÁLISE DA PONTUAÇÃO NO QUESTIONÁRIO M-CHAT

A distribuição das pontuações de ambos os grupos em cada uma das 23 questões do questionário M-CHAT (Anexo 1) está ilustrada no Gráfico 2.

GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO DAS PONTUAÇÕES DE AMBOS OS GRUPOS EM CADA UMA DAS 23 QUESTÕES DO QUESTIONÁRIO M-CHAT, CHC-UFPR – 2020



FONTE: O autor (2020).

NOTA: LMP: Lactente Muito Prematuro; LT: Lactente de Termo.

Dos 45 lactentes do grupo LMP, 16 (35,6%) não falharam em nenhuma questão; 15 (33,3%) falharam em apenas uma questão; oito (17,8%) falharam em duas questões consideradas não críticas; e seis (13,3%) falharam em três ou mais questões. Dentre os seis lactentes com triagem positiva, metade foi classificado como médio risco e, a outra metade, alto risco.

As questões em que os lactentes do grupo LMP mais apresentaram falhas foram: a número 1 (“Seu filho gosta de se balançar, de pular no seu joelho, etc.”); a número 11 (“O seu filho já pareceu muito sensível ao barulho (tapando os ouvidos)?);

e a número 13 (“O seu filho imita você? (ex: você faz expressões/caretas e seu filho imita?”), a qual é considerada um item crítico.

No grupo LT, dos 26 lactentes, 17 (65,4%) não falharam em nenhuma questão; cinco (19,2%) falharam em apenas uma questão; dois (7,7%) falharam em duas questões consideradas como não críticas; e dois (7,7%) falharam em três ou mais questões. Dentre os dois lactentes com triagem positiva, um foi classificado como médio risco e o outro como alto risco.

Embora em menor número, as falhas do grupo LT aconteceram mais nas seguintes questões: número 1 (“Seu filho gosta de se balançar, de pular no seu joelho, etc.”); número 9 (“O seu filho alguma vez trouxe objetos para você (pais) para lhe mostrar esse objeto?”), a qual é considerada um item crítico; e número 11 (“O seu filho já pareceu muito sensível ao barulho (tapando os ouvidos)?”), o que não foi diferente das questões mais pontuadas pelo grupo LMP.

O resultado do M-CHAT por grupo e sexo está descrito na Tabela 6. Nessa tabela, os lactentes foram classificados de acordo com o resultado do questionário em: triagem negativa (com falhas em zero, uma ou até duas questões consideradas não críticas), e triagem positiva médio risco (falhas em três a seis questões) e alto risco (falhas em mais de seis questões ou em dois ou mais questões críticas). Não foi encontrada diferença entre a taxa de triagem positiva para TEA entre o grupo LMP (13,3%) e o grupo LT (7,7%) ($p=0,70$).

Entretanto, dentro da triagem negativa no quesito de falhar em nenhuma questão, foi observada uma frequência maior no grupo LT (70,8%) quando comparado ao grupo LMP (41,0%) ($p=0,04$), principalmente quando analisado o desempenho isolado das meninas (90,0% *versus* 28,6%, respectivamente) ($p<0,01$). Não foram encontradas diferenças ao analisar e comparar somente os meninos entre os dois grupos e nem realizando comparações entre meninos e meninas dentro do mesmo grupo.

Considerando o total de lactentes com triagem positiva para TEA dos dois grupos ($n=8$), três apresentaram falhas em dois ou mais itens críticos, sendo dois do sexo feminino e um do sexo masculino. As questões pontuadas individualmente por cada um dos lactentes que apresentaram triagem positiva e a estratificação de risco do M-CHAT estão na Tabela 7.

TABELA 6 – RESULTADO DO M-CHAT DE AMBOS OS GRUPOS, CHC-UFPR – 2020

RESULTADO	GRUPO DE LACTENTES MUITO PREMATUROS	GRUPO DE LACTENTES DE TERMO	VALOR DE p
Triagem Negativa ^a			
- Meninos	18 (85,7%)	14 (100,0%)	0,25 ¹
- Meninas	21 (87,5%)	10 (83,3%)	0,99 ¹
- Total	39 (86,7%)	24 (92,3%)	0,70 ¹
Falharam em 0 questão			
- Meninos	10 (55,6%)	8 (57,1%)	0,78 ²
- Meninas	6 (28,6%)	9 (90,0%)	<0,01 ¹
- Total	16 (41,0%)	17 (70,8%)	0,04 ²
Falharam em 1 questão			
- Meninos	6 (33,3%)	4 (28,6%)	1,00 ²
- Meninas	9 (42,8%)	1 (10,0%)	0,10 ¹
- Total	15 (38,5%)	5 (20,8%)	0,23 ²
Falharam em 2 questões			
- Meninos	2 (11,1%)	2 (14,3%)	1,00 ¹
- Meninas	6 (28,6%)	0 (0,0%)	0,14 ¹
- Total	8 (20,5%)	2 (8,4%)	0,29 ¹
Triagem Positiva ^b			
- Meninos	3 (14,3%)	0 (0,0%)	0,25 ¹
- Meninas	3 (12,5%)	2 (16,7%)	0,99 ¹
- Total	6 (13,3%)	2 (7,7%)	0,70 ¹
Médio Risco ^c			
- Meninos	1 (33,3%)	0 (0,0%)	1,00 ¹
- Meninas	2 (66,7%)	1 (50,0%)	1,00 ¹
- Total	3 (50,0%)	1 (50,0%)	1,00 ¹
Alto Risco ^d			
- Meninos	2 (66,7%)	0 (0,0%)	1,00 ¹
- Meninas	1 (33,3%)	1 (50,0%)	1,00 ¹
- Total	3 (50,0%)	1 (50,0%)	1,00 ¹

FONTE: O autor (2020).

NOTA1: ¹Teste Exato de Fisher; ²Prova do Qui-quadrado.

NOTA2: ^aTriagem negativa: falhas em zero, uma ou até duas questões não críticas.

NOTA3: ^bTriagem positiva: falhas em três ou mais das 23 questões ou pelo menos duas falhas nas questões críticas.

NOTA4: ^cMédio Risco: falhas em três a seis questões.

NOTA5: ^dAlto Risco: falhas em mais de seis questões ou em dois ou mais questões críticas.

NOTA6: M-CHAT: *Modified Checklist for Autism in Toddlers*.

TABELA 7 – QUESTÕES PONTUADAS POR CADA UM DOS LACTENTES COM TRIAGEM POSITIVA, CHC-UFPB – 2020

LACTENTE	SEXO	QUESTÕES PONTUADAS NO M-CHAT																	PONTOS M-CHAT	RISCO M-CHAT								
		11	18	22	1	17	19	23	1	2 ^a	3 ^a	8	9 ^a	10	11	12	14 ^a	15 ^a			16	17	18	19	21	22	23	
LMP1	F	11	18	22	1	17	19	23	1	2 ^a	3 ^a	8	9 ^a	10	11	12	14 ^a	15 ^a	16	17	18	19	21	22	23	3	Médio	
LMP2	F	1	17	19	23																					4	Médio	
LMP3	F	1	2 ^a	3 ^a	8	9 ^a	10	11	12	14 ^a	15 ^a	16	17	18	22												17	Alto ^b
LMP4	M	6	7 ^a	8	11	17	18	22																		7	Alto	
LMP5	M	6	7 ^a	11	18																					4	Médio	
LMP6	M	2 ^a	4	6	7 ^a	8	9 ^a	12	13 ^a	14 ^a	17	19	20	22												13	Alto ^b	
LT1	F	1	3	4																						3	Médio	
LT2	F	9 ^a	15 ^a	19																						3	Alto ^b	

FONTE: O autor (2020).

NOTA1: ^aItens críticos.

NOTA2: ^bFalhas em 02 ou mais itens críticos.

NOTA3: F: Feminino; LMP: Lactente Muito Prematuro; LT: Lactente de Termo; M: Masculino; M-CHAT: *Modified Checklist for Autism in Toddlers*.

4.4 FATORES DE RISCO PARA TRIAGEM POSITIVA NO M-CHAT

Os dados clínicos e as principais intercorrências perinatais dos lactentes com resultado de triagem positiva para TEA no questionário M-CHAT estão descritos individualmente na Tabela 8. Apenas um lactente foi classificado como PIG (LMP3) e um como GIG (LT1), sendo os demais AIG (LMP1, LMP2, LMP4, LMP5, LMP6 e LT2).

No grupo LMP, dos seis lactentes que apresentaram triagem positiva, um deles foi gerado em fertilização *in vitro* e a mãe teve DHEG grave com sofrimento fetal (LMP1); outro a mãe teve corioamnionite (LMP2); dois foram de gestações gemelares com trabalho de parto prematuro sem causa (LMP3 e LMP6 – não irmãos); um a mãe teve DHEG e diabetes mellitus com repercussão para sofrimento fetal (LMP4); e um a mãe apresentou oligodramnia durante a gestação (LMP5).

Já no grupo LT, dos dois lactentes que apresentaram triagem positiva, em um deles a mãe apresentava epilepsia e fez uso de ácido valproico na gestação e o lactente foi classificado como GIG (LT1) e no outro a mãe tinha infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (LT2).

Dos oito lactentes que apresentaram triagem positiva, seis (75,0%) desenvolveram icterícia com necessidade de fototerapia (todos os do grupo LMP); seis (75,0%) apresentaram diagnóstico de DBP (todos os do grupo LMP); seis (75,0%) apresentaram doença da membrana hialina (todos os do grupo LMP); cinco (62,5%) eram primogênitos; cinco (62,5%) foram acometidos por sepse durante o período neonatal; quatro (50,0%) tinham exames de ecografia cerebral alterados com HPIV (sendo todos do grupo LMP); quatro (50,0%) tinham a mãe e/ou o pai com idade maior ou igual a 35 anos; e três (37,5%) sofreram asfixia perinatal.

TABELA 8 – DADOS CLÍNICOS E PRINCIPAIS INTERCORRÊNCIAS PERINATAIS DOS LACTENTES COM TRIAGEM POSITIVA, CHC-UJFPR – 2020

LACTENTE	SEXO	PN (g)	IG (sem)	PN x IG	MÃE / PAI ≥ 35 ANOS	1º FILHO	ASFIXIA PERINATAL	SDR	DBP	SEPSE PRECOCE / TARDIA	HPIV	ICTERICIA COM FOTOTERAPIA
LMP1	F	865	28 ^{5/7}	AIG	+ / +	+	+	+	+	- / -	+	+
LMP2	F	870	26 ^{6/7}	AIG	- / -	+	-	+	+	+ / -	-	+
LMP3	F	510	26 ^{5/7}	PIG	- / -	+	+	+	+	+ / +	+	+
LMP4	M	860	27 ^{1/7}	AIG	+ / +	-	+	+	+	- / +	+	+
LMP5	M	910	26 ^{5/7}	AIG	- / -	-	-	+	+	+ / +	+	+
LMP6	M	1315	29 ^{0/7}	AIG	- / -	+	-	+	+	+ / +	-	+
LT1	F	4625	39 ^{0/7}	GIG	+ / +	-	-	-	-	- / -	-	-
LT2	F	3370	41 ^{0/7}	AIG	- / +	+	-	-	-	- / -	-	-

FONTE: O autor (2020).

NOTA1: +: Presença do dado clínico ou da intercorrência.

NOTA2: AIG: Adequado para a idade gestacional; DBP: Displasia broncopulmonar; F: Feminino; G: Gramas; GIG: Grande para a idade gestacional; HPIV: Hemorragia perintraventricular; IG: Idade gestacional; M: Masculino; LMP: Lactente Muito Prematuro; LT: Lactente de Termo; M-CHAT: *Modified Checklist for Autism in Toddlers*; PIG: Pequeno para a idade gestacional; PN: Peso de nascimento; SDR: Síndrome do desconforto respiratório; SEM: Semanas.

Alguns fatores de risco foram analisados em ambos os grupos, comparando os lactentes com triagem positiva àqueles que apresentaram triagem negativa no M-CHAT. Considerando o grupo LT, foi observado que as médias de idade paterna e de peso de nascimento eram maiores para os lactentes com triagem positiva quando comparados aos lactentes com triagem negativa ($p < 0,01$) (Tabela 9). No grupo LMP, foi observado que os lactentes com triagem positiva nasceram com menor idade gestacional ($p < 0,01$) quando comparados aos lactentes com triagem negativa, e apresentaram como fator de risco a DBP ($p = 0,02$) (Tabela 10).

TABELA 9 – FATORES DE RISCO DO GRUPO LACTENTES DE TERMO, CHC-UFPR – 2020

VARIÁVEIS	TRIAGEM POSITIVA (n=2)	TRIAGEM NEGATIVA (n=24)	VALOR DE p
Mãe \geq 35 anos	1 (50,0%)	8 (33,3%)	1,00 ²
Idade Materna – média (anos)	31,0 \pm 14,1	30,7 \pm 6,3	0,96 ¹
Pai \geq 35 anos	2 (100,0%)	10 (41,7%)	0,20 ²
Idade Paterna – média (anos)	43,0 \pm 1,4	33,5 \pm 7,6	<0,01 ¹
1º Filho	1 (50,0%)	8 (33,3%)	1,00 ²
DHEG	0 (0,0%)	8 (33,3%)	0,55 ²
Diabetes mellitus	0 (0,0%)	6 (25,0%)	1,00 ²
Sofrimento fetal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00 ²
Parto Cesárea	1 (50,0%)	12 (50,0%)	1,00 ²
Asfixia Perinatal	0 (0,0%)	3 (12,5%)	1,00 ²
Peso de nascimento – média (gramas)	3997,5 \pm 887,4	3042,1 \pm 464,5	<0,01 ¹
Idade gestacional – média (semanas)	40,0 \pm 1,4	38,6 \pm 1,3	0,23 ¹
Sexo Masculino	0 (0,0%)	14 (58,3%)	0,20 ²
Sexo Feminino	2 (100,0%)	10 (41,7%)	0,20 ²
Adequado para a idade gestacional	1 (50,0%)	20 (83,3%)	0,35 ²
Pequeno para a idade gestacional	0 (0,0%)	3 (12,5%)	1,00 ²
Grande para a idade gestacional	1 (50,0%)	1 (4,2%)	0,15 ²
Sepse neonatal	0 (0,0%)	1 (4,2%)	1,00 ²
Icterícia neonatal	0 (0,0%)	3 (12,5%)	1,00 ²

FONTE: O autor (2020).

Nota1: ¹Teste t de Student; ²Teste Exato de Fisher.

Nota 2: DHEG: Doença Hipertensiva Específica da Gestação.

TABELA 10 – FATORES DE RISCO DO GRUPO LACTENTES MUITO PREMATUROS, CHC-UFPR – 2020

VARIÁVEIS	TRIAGEM POSITIVA (n=6)	TRIAGEM NEGATIVA (n=39)	VALOR DE p
Mãe \geq 35 anos	2 (33,3%)	5 (12,8%)	0,22 ²
Idade Materna – média (anos)	31,4 \pm 14,0	27,4 \pm 6,9	0,61 ¹
Pai \geq 35 anos	2 (33,3%)	8 (20,5%)	0,60 ²
Idade Paterna – média (anos)	31,6 \pm 12,4	31,2 \pm 8,8	0,93 ¹
1º Filho	4 (66,7%)	17 (43,6%)	0,39 ²
DHEG	2 (33,3%)	17 (43,6%)	0,69 ²
Diabetes mellitus	1 (16,7%)	3 (7,7%)	0,44 ²
Corioamnionite	1 (16,7%)	3 (7,7%)	0,44 ²
Sofrimento fetal	1 (16,7%)	6 (15,4%)	0,96 ²
Parto Cesáreo	3 (50,0%)	27 (69,2%)	0,38 ²
Asfixia Perinatal	3 (50,0%)	28 (71,8%)	0,35 ²
Peso de nascimento – média (gramas)	888,3 \pm 65,5	1099 \pm 112,4	0,14 ¹
Idade gestacional – média (semanas)	27,5 \pm 1,3	29,5 \pm 5,3	<0,01 ¹
Sexo Masculino	3 (50,0%)	18 (46,2%)	1,00 ²
Sexo Feminino	3 (50,0%)	21 (53,8%)	1,00 ²
Adequado para a idade gestacional	5 (83,3%)	28 (71,8%)	0,66 ²
Pequeno para a idade gestacional	1 (16,7%)	11 (28,2%)	0,66 ²
Grande para a idade gestacional	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00 ²
Doença da membrana hialina	6 (100,0%)	32 (80,0%)	0,56 ²
Apneia	6 (100,0%)	26 (66,7%)	0,16 ²
Displasia broncopulmonar	6 (100,0%)	19 (48,7%)	0,02 ²
Hemorragia periintraventricular	4 (66,7%)	13 (33,3%)	0,17 ²
Sepse neonatal	5 (83,3%)	31 (79,5%)	1,00 ²
Convulsão	1 (16,7%)	1 (2,6%)	0,25 ²
Icterícia neonatal	5 (83,3%)	35 (89,7%)	0,98 ²

FONTE: O autor (2020).

NOTA1: ¹Teste *t* de Student; ²Teste Exato de Fisher.

NOTA2: DHEG: Doença Hipertensiva Específica da Gestação.

5 DISCUSSÃO

O TEA é considerado um dos transtornos do neurodesenvolvimento mais prevalentes da infância, o qual teve aumento expressivo de diagnóstico ao longo dos últimos anos, com taxa de prevalência atual de 1:59 crianças nos Estados Unidos (BAYO *et al.*, 2018). É considerado um problema de saúde pública e atinge todos os setores da população, independentemente de etnia, cor da pele, religião, condição social e nível socioeconômico. No entanto, dados no Brasil sobre prevalência de TEA ainda são escassos (PAULA *et al.*, 2011).

Apesar de a literatura descrever o TEA como sendo mais comum em meninos do que em meninas (4:1) e o sexo masculino ser considerado fator de risco (LIMPEROPOULOS *et al.*, 2008; MOORE *et al.*, 2012; STEPHENS *et al.*, 2012; HADJKACEM *et al.*, 2019), o presente estudo encontrou frequências de triagem positiva para TEA no questionário M-CHAT próximas para ambos os sexos no grupo LMP, numa proporção de 14,3% (3/21) para o sexo masculino e 12,5% (3/24) para o sexo feminino. Já no grupo LT, houve duas triagens positivas para o sexo feminino (2/12; 16,7%) *versus* nenhuma para o sexo masculino (0/14; 0,0%).

Embora diferente da literatura, os resultados encontrados nesse estudo com relação ao sexo, principalmente sobre o sexo feminino, podem estar associados ao número pequeno de participantes do estudo. No entanto, Furfaro (2017) descreveu resultados baseados na triagem para TEA de 3171 crianças (cerca de metade do sexo feminino) por meio do M-CHAT preenchido pelos pais e entregue nas consultas médicas e observou que os pediatras consideraram que apenas 92 crianças (2,9%) precisavam de uma avaliação para autismo, mas, depois de resgatar os questionários preenchidos, descobriram que 467 crianças (14,7%) preenchiam os critérios. Além disso, mostrou que os pediatras não identificam as meninas que precisam de uma avaliação para autismo 1,8 vezes mais do que os meninos, o que pode explicar a prevalência relativamente baixa de autismo nas meninas, e que os meninos tinham uma probabilidade 1,5 vezes maior do que as meninas de serem encaminhados para tratamento independentemente de apresentarem triagem positiva para TEA.

A associação de fatores pré-natais, perinatais e pós-natais com o aumento do risco de desenvolver TEA vem sendo estudada mundialmente, seja através de vias etiológicas independentes ou pela interação destes com predisposição genética,

promovendo, assim, interferências no processo de desenvolvimento cerebral em momentos críticos (LIMPEROPOULOS *et al.*, 2008).

Segundo Leavey *et al.* (2013), o risco para TEA aumenta de forma gradual à medida em que há diminuição da idade gestacional e Kuzniewicz *et al.* (2014) apontam uma prevalência três vezes maior em crianças nascidas com menos de 27 semanas quando comparadas a crianças de termo. A média de idade gestacional encontrada nesse estudo foi de $29,3 \pm 2,3$ semanas para o grupo LMP e, quando considerados os lactentes deste grupo que apresentaram triagem positiva no M-CHAT, a média de idade gestacional foi de $27,5 \pm 1,3$ semanas *versus* $29,5 \pm 5,3$ semanas dos lactentes com triagem negativa com diferença significativa ($p < 0,01$), reforçando a teoria de que há maior risco para TEA quanto menor a idade gestacional.

No entanto, o presente estudo não encontrou associação entre o peso de nascimento e risco de TEA para o grupo LMP ($p = 0,14$). Gardener, Spielgeman e Buka (2011), em uma metanálise, descreveram o baixo peso ao nascer como fator associado ao risco de TEA, e o estudo realizado por Gray *et al.* (2015) também encontrou associação positiva entre nascer com baixo peso ou ser pequeno para a idade gestacional e risco de autismo. Limperopoulos *et al.* (2008) avaliaram 91 crianças prematuras nascidas com peso menor que 1.500g por meio do M-CHAT na idade entre 18 e 24 meses e observaram que 23 (25,3%) apresentaram triagem positiva para TEA. E, segundo Losh *et al.* (2012), em um estudo envolvendo 3.715 pares de irmãos gêmeos do mesmo sexo, a cada 100 gramas a mais de peso de nascimento, o risco de desenvolver TEA reduz em 13,0%, e os gêmeos com baixo peso ao nascer apresentaram três vezes mais chances de desenvolver TEA que os gêmeos mais pesados.

No grupo LT, não foram encontradas diferenças com relação à idade gestacional, mas sim com relação à média de peso ao nascer, sendo mais elevada entre os que apresentaram triagem positiva ($3997,5 \pm 887,4$ gramas) em comparação aos com triagem negativa ($3042,4 \pm 464,5$ gramas) para TEA ($p < 0,01$). Moore *et al.* (2012) observaram que os recém-nascidos a termo entre 39 e 41 semanas classificados como GIG apresentavam risco aumentado de TEA de 1,16, o qual pode ser resultado da exposição a diabetes e obesidade maternas, complicações no trabalho de parto e trauma ao nascimento (secundários ao tamanho fetal) ou distúrbios metabólicos pós-natais.

A idade dos pais, principalmente a materna, é um dos fatores estudados mais frequentemente associado à chance de ter filhos com TEA, com risco aumentado a partir dos 35 anos (GUY *et al.*, 2015) ou até mesmo a partir dos 30 anos (MAMIDALA *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2010), devido ao potencial de mais mutações genéticas nos gametas, maior prevalência de doenças crônicas e maior chance de complicações obstétricas em idade mais avançadas (HADJKACEM *et al.*, 2016). Moore *et al.* (2012) descreveram idade materna inferior a 20 anos como protetora, e Larsson *et al.* (2005) idade menor que 25 anos para os pais.

No presente estudo, foi adotado 35 anos como ponto de corte de idade de ambos os pais para risco de TEA com base na recomendação de alguns estudos (PARNER *et al.*, 2012; SANDIN *et al.*, 2012). Quanto à frequência, não foi observada correlação entre idade materna avançada no momento da concepção e risco de TEA entre os lactentes com triagem positiva e negativa tanto no grupo LMP (33,3% *versus* 12,8%; $p=0,22$) quanto no grupo LT (50,0% *versus* 33,3%; $p=1,00$) e nem para idade paterna avançada nos dois grupos, 33,3% *versus* 20,5% ($p=0,60$) e 100% *versus* 41,7%; ($p=0,20$), respectivamente.

No entanto, a média de idade paterna do grupo LT com triagem positiva ($43,1 \pm 1,4$ anos) foi superior à média daqueles com triagem negativa ($33,5 \pm 7,6$ anos) ($p<0,01$). O fator genético paterno de risco de ter filhos com TEA estaria relacionado ao fenômeno descrito como “mutação de novo”, no qual mutações novas na replicação do DNA poderiam ocorrer durante as mitoses na produção dos espermatozoides (MAIA *et al.*, 2017b).

Hadjkacem *et al.* (2016), em um estudo transversal comparativo no qual foram avaliados fatores parentais, pré-natais, perinatais e pós-natais de 101 crianças (50 com diagnóstico de TEA e 51 irmãos não afetados) também não encontraram correlação entre o TEA e a idade avançada de ambos os pais no momento da concepção, embora tenham descrito que a frequência de pais com mais de 35 anos foi mais alta em crianças com TEA do que seus irmãos (respectivamente, 24,0% *versus* 19,6% para a idade materna e 66,0% *versus* 49,0% para a idade paterna).

Além da idade dos pais, da prematuridade e do baixo peso ao nascimento, outros fatores de risco também foram estudados e descritos na literatura como possível associação para o desenvolvimento de TEA. Condições maternas como o estado emocional, problemas de saúde mental (CROEN *et al.*, 2007; DUAN *et al.*, 2014; GUY *et al.*, 2015); e infecções durante a gestação como coriamnionite

(LIMPEROPOULOS *et al.*, 2008), infecção do trato urinário (HADJKACEM *et al.*, 2012; JIANG *et al.*, 2016) e do trato respiratório (MAMIDALA *et al.*, 2013), provocariam a liberação de diversas citocinas pró-inflamatórias, interferindo no processo de desenvolvimento cerebral durante o período fetal.

Outros fatores como hipertensão gestacional (KOLEVZON *et al.*, 2007; WALLACE; ANDERSON; DUBROW, 2008; MAMIDALA *et al.*, 2013); situações de sofrimento fetal agudo (GARDENER; SPIELGEMAN; BUKA, 2011; HADJKACEM *et al.*, 2012; MAMIDALA *et al.*, 2013); e asfixia neonatal (GARDENER; SPIELGEMAN; BUKA, 2011; MAMIDALA *et al.*, 2013; DUAN *et al.*, 2014), predisporiam à hipoxemia, levando a diferentes graus de dano cerebral.

Guy *et al.* (2015) não foram capazes de encontrar associação potencial dos fatores de risco analisados para TEA, porém, encontraram uma frequência de TEA maior quando estavam presentes os seguintes fatores: idade materna avançada (maior ou igual a 35 anos), saúde mental precária e ausência de amamentação após a alta hospitalar.

No grupo LT, não foram encontrados fatores de risco associados à triagem positiva para TEA dentre os fatores analisados, provavelmente devido ao número pequeno de lactentes avaliados nesse grupo. Com relação ao grupo LMP, a DBP foi observada com maior ocorrência nos lactentes que apresentaram triagem positiva para TEA ($p=0,02$). O TEA se associa à DBP provavelmente devido às dificuldades de oxigenação durante o período neonatal, levando à hipoxemia recorrente (SILVEIRA, 2012).

Do total de oito lactentes que apresentaram triagem positiva, cinco (62,5%) eram primogênitos, seis (75,0%) apresentaram diagnóstico de DBP, quatro (50,0%) tinham exames de ecografia cerebral alterados com HPIV, e seis (75,0%) desenvolveram icterícia com necessidade de fototerapia. Segundo Maia *et al.* (2019) a própria ordem de nascimento poderia influenciar no desenvolvimento de TEA, sendo mais comum a ocorrência em primogênitos, com risco relativo de 1,4. E, condizente com a literatura, alguns fatores pós-natais apresentam associação positiva para TEA, dentre eles: hiperbilirrubinemia (GARDENER; SPIELGEMAN; BUKA, 2011; MAMIDALA *et al.*, 2013; DUAN *et al.*, 2014; MAIA *et al.*, 2017), anormalidades cerebrais detectadas em exames de imagem (LIMPEROPOULOS *et al.*, 2008; MOORE *et al.*, 2012), displasia broncopulmonar grave (MOORE *et al.*, 2012) e episódios de convulsão na infância (MAIA *et al.*, 2017).

Embora a prematuridade seja a causa ou consequência de vários fatores citados anteriormente, todos eles foram descritos associados a TEA e não à prematuridade em si (GARDENER; SPIELGEMAN; BUKA, 2011). Conhecer os fatores envolvidos na etiologia do TEA pode facilitar tanto o diagnóstico quanto a intervenção precoce e, conseqüentemente, um melhor prognóstico para as pessoas com TEA e suporte para os familiares, além de possibilitar a redução de gastos públicos.

A média de idade em que o questionário foi aplicado foi de $21,0 \pm 3,0$ meses para o grupo LMP (idade corrigida) e $20,3 \pm 2,5$ meses para o grupo LT, ambas dentro da faixa etária estabelecida na literatura segundo as recomendações de triagem para TEA através do M-CHAT. A utilização da idade corrigida é um cuidado a ser tomado para uma avaliação mais fidedigna da criança prematura, respeitando-se o seu desenvolvimento neuropsicomotor (LEDERMAN *et al.*, 2016).

A taxa de prevalência de rastreio positivo para TEA encontrada no presente estudo foi de 13,3% no grupo LMP. Vale ressaltar que foram excluídos os lactentes que apresentaram alterações sensoriais auditivas, visuais e motoras significativamente comprovadas. Esses resultados são semelhantes aos encontrados no estudo de Pritchard *et al.* (2016), que avaliaram 169 crianças australianas de 2 a 4 anos nascidas prematuras com idade gestacional menor ou igual a 29 semanas e observaram triagem inicial positiva do M-CHAT de 13,0%; e no estudo de Gray *et al.* (2015) que observaram rastreio positivo de 13,4% quando aplicado o M-CHAT em 97 crianças nascidas prematuras com idade gestacional menor ou igual a 30 semanas.

Em estudos prévios considerando apenas a população de pré-termo, as taxas de prevalência de questionário M-CHAT positivo foram mais elevadas do que a encontrada e variaram de 21 a 41%. Kuban *et al.* (2009) realizaram um estudo no qual avaliaram 988 crianças nascidas prematuras com menos de 28 semanas que foram rastreadas para TEA por meio do questionário M-CHAT e observaram que 212 (21,4%) apresentaram rastreamento positivo. Moore *et al.* (2012) avaliaram a frequência de TEA em crianças nascidas prematuras com menos de 26 semanas através do questionário M-CHAT enviado aos pais e, das 523 crianças que tiveram o questionário preenchido devolvido, 216 (41,3%) apresentaram resultado positivo.

No entanto, nesses estudos, houve incidência significativa de crianças com distúrbios do neurodesenvolvimento de 42,1% (KUBAN *et al.*, 2009) e 62,0% (MOORE *et al.*, 2012), sequelas que podem ser decorrentes da própria prematuridade, e o fato de não terem sido excluídas poderia ter resultado em problemas na interpretação do

teste aplicado, gerando as taxas elevadas (GRAY *et al.*, 2015; LEDERMAN *et al.*, 2016). Quando ajustadas para as deficiências neurossensoriais (motoras, visuais e auditivas), as taxas de rastreamento positivo diminuíram para 10% (KUBAN *et al.*, 2009) e 16,5% (MOORE *et al.*, 2012), semelhantes à encontrada no presente estudo. Segundo Kuban *et al.* (2009), a chance de rastreamento positivo para TEA no M-CHAT aumentaria em sete vezes quando a criança necessita de ajuda para caminhar e em oito vezes se houvesse alguma deficiência visual ou auditiva.

De acordo com Robins *et al.* (2008), a taxa de positividade para TEA descrita na população geral é de 1% após a aplicação do M-CHAT e da entrevista de seguimento (M-CHAT-R/F), e as crianças com triagem positiva devem ser acompanhadas por um especialista e encaminhadas para intervenções e diagnóstico precoce até os 3 anos de idade. No presente estudo, para o grupo LT, a taxa de frequência de rastreamento positivo para TEA encontrada foi de 7,7% (2/26), superior à taxa descrita para a população geral, o que pode ser explicado devido à população de lactentes do grupo LT atendidos no ambulatório deste serviço serem provenientes de gestações consideradas de alto risco com intercorrências maternas e/ou fetais.

Em estudos sobre a prevalência de triagem positiva, quando aplicado o questionário M-CHAT em população de crianças a termo e de baixo risco (sem intercorrências perinatais), as taxas descritas foram inferiores à encontrada pelo presente estudo: 3,8% por Carvalho *et al.* (2013); 3,9% por Gray *et al.* (2015); 4,7% por Yama *et al.* (2012); e 6,5% por Pandey *et al.* (2008). Já Oner e Munir (2019), aplicaram o M-CHAT-R/F em 6.712 crianças entre 16 e 36 meses de idade e encontraram resultado de triagem positiva em 658 (9,8%), superior à encontrada no presente estudo, e 57 crianças (0,8%) receberam o diagnóstico de autismo. Essas diferenças encontradas podem ser decorrentes do tamanho amostral e da metodologia utilizada por cada estudo, porém todos os resultados expressivos e superiores ao estimado na população geral indicam a não raridade dos sinais precoces de TEA que podem ocorrer em crianças consideradas a ter um desenvolvimento normal.

Guy *et al.* (2015), em um estudo no qual avaliaram 1.130 lactentes prematuros moderados e tardios (nascidos entre 32 e 37 semanas incompletas) e 1255 lactentes de termo, encontraram índice de positividade no M-CHAT de 14,5% e 9,2%, respectivamente. Após a aplicação do M-CHAT-R/F através de contato telefônico e exclusão das crianças com deficiências neurossensoriais, o índice de positividade foi

de 2,0% *versus* 0,5% nos dois grupos respectivamente, um risco 3,7 vezes maior de triagem positiva no grupo de prematuros.

Quando usado apenas o questionário M-CHAT, os resultados devem ser interpretados com cautela, principalmente na população de pré-termos. A taxa de falso positivo encontrada na aplicação isolada do M-CHAT é muito elevada em crianças prematuras quando comparadas com crianças nascidas de termo, gerando resultados controversos (GUY *et al.*, 2015). Quanto menor a idade gestacional, maior a probabilidade de a criança desenvolver ou apresentar alguma deficiência ou dificuldade neurossensorial como seqüela da própria prematuridade ou de complicações do internamento prolongado em UTIN.

Apesar de elevadas taxas de falso positivo na triagem para TEA em populações de prematuros, a sua utilização não deve ser desconsiderada, pois permite a identificação de crianças em risco não apenas para TEA, como também para dificuldades de aprendizagem e outros problemas de saúde mental. É descrito na literatura que as crianças classificadas como falso-positivo são mais susceptíveis a desenvolverem problemas cognitivos e de comportamento aos dois anos de idade (JOHNSON *et al.*, 2011; DEREU *et al.*, 2012). Estas crianças ainda deveriam ser vistas e acompanhadas como crianças de risco, pois teriam três vezes mais chance de apresentarem atraso na competência socioemocional e manifestações associadas aos distúrbios psiquiátricos de início tardio (BRIGGS-GOWAN; CARTER, 2008).

Alawami, Perrin e Sakai (2019), em seu estudo no qual distribuíram a versão do M-CHAT traduzida para o árabe para que os cuidadores de crianças entre 16 e 32 meses respondessem durante as consultas médicas em um hospital de baixo risco, observaram que 127 (11,8%) das 1.078 crianças avaliadas apresentaram triagem positiva e 12 (1,1%) foram diagnosticadas com autismo após concluírem a avaliação diagnóstica. Os mesmos autores também observaram outros transtornos do desenvolvimento além do TEA identificados em 39% das crianças que apresentaram triagem positiva no M-CHAT: atraso de linguagem, ansiedade social e outros sintomas autísticos sublimiares que não fechavam critérios diagnósticos. O atraso da fala foi descrito predominantemente no sexo masculino (85%) e os sintomas de ansiedade no sexo feminino (80%).

No presente estudo, das seis crianças que apresentaram triagem positiva no grupo LMP (13,3%), metade delas apresentou triagem classificada como médio risco (falhas em três a seis questões) e, a outra metade, alto risco (falhas em mais de seis

questões ou em dois ou mais itens críticos). No grupo LT, das duas crianças que apresentaram triagem positiva (7,7%), uma foi classificada como médio risco e a outra como alto risco. Alawami, Perrin e Sakai (2019), do total de 11,8% de triagem positiva encontraram mais triagens consideradas como médio risco (dois terços) do que alto risco (um terço).

O questionário M-CHAT é composto de 23 questões e a maioria das perguntas avalia a habilidade que a criança tem ao realizar tarefas, reagir em determinadas situações e executar comandos, logo, a presença de alguma deficiência poderia interferir no resultado predispondo ao encontro de taxas elevadas de triagem positiva. Em decorrência disso, julga-se necessário avaliar se a deficiência encontrada na criança foi o fator limitante para a realização das atividades propostas, gerando positividade no questionário, ou se as limitações encontradas são realmente características de comportamento autístico (GUY *et al.*, 2015; KUBAN *et al.*, 2009). Além disso, fazer uso da entrevista de seguimento (M-CHAT-R/F) permite a exclusão dos casos falso positivos e a identificação das crianças que estariam verdadeiramente em risco para TEA (GUY *et al.*, 2015), aumentando sua especificidade e o valor preditivo positivo para 0,75 em crianças de alto risco (KUBAN *et al.*, 2009).

Algumas questões do M-CHAT foram reportadas como falhas pelos pais ou cuidadores das crianças de ambos os grupos, porém de forma mais expressiva no grupo LMP. Mesmo que eles não tenham apresentado rastreamento positivo para TEA, foi descrito que 64,4% do grupo LMP e 32,5% do grupo LT apresentaram falha em pelo menos uma questão ($p < 0,01$). Observa-se, portanto, que a prematuridade além de ser um fator de risco para TEA, também predispõe a criança a possíveis falhas que poderiam ser resultados de graus variáveis de atraso no neurodesenvolvimento.

As questões mais pontuadas no grupo LMP foram: a número 1 (22,2%), que avalia se a criança gosta de atividades com movimento, a número 11 (15,5%) relacionada à sensibilidade auditiva (tapar ouvidos), e a número 13 (15,5%) sobre a habilidade social de imitação, sendo esta última considerada um item crítico. No estudo desenvolvido por Lederman *et al.* (2016), os itens mais apontados positivamente foram o 11 e o 20, ambos relacionados à sensibilidade auditiva, com proporções de 51% e 20%, respectivamente, ambas superiores às do presente estudo.

Embora em proporções mais baixas, as questões mais pontuadas no grupo LT foram: a número 9 (11,5%) sobre a habilidade de compartilhar objetos com os pais, considerada um item crítico; a número 1 (11,5%), que avalia se a criança gosta de atividades com movimento; e a número 11 (11,5%) relacionada à sensibilidade auditiva (tapar ouvidos). Em vista disso, ressalta-se a importância da triagem de todas as crianças, seguindo as recomendações da Academia Americana de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Pediatria, na tentativa de identificar alguma característica ou desenvolvimento atípico, com encaminhamento precoce desta criança para consulta especializada com neuropediatra e psiquiatra infantil, avaliação auditiva e de linguagem, para promover diagnóstico e intervenções precoces, aproveitando a janela de oportunidades (SILVEIRA, 2012).

Os resultados apresentados devem ser interpretados com cautela. Por ter sido realizado em um serviço terciário com maternidade e seguimento ambulatorial de recém-nascidos de risco, os lactentes de ambos os grupos foram expostos à intercorrências frequentes tanto maternas quanto neonatais, porém em número maior no grupo dos muito prematuros. Dentre as limitações do estudo, estão o número pequeno da amostra de conveniência utilizada e o fato de os lactentes terem sido avaliados em um único momento e com um único questionário.

6 CONCLUSÃO

A frequência de triagem positiva no M-CHAT foi elevada tanto no grupo de lactentes muito prematuros quanto no grupo de lactentes de termo; e ambas foram superiores à encontrada na população geral. Também foi observada uma frequência alta de triagem positiva para TEA no sexo feminino nos dois grupos.

Em ambos os grupos, os lactentes estiveram expostos a várias intercorrências maternas e fetais, no entanto, os lactentes muito prematuros apresentaram mais morbidades no período neonatal, maior necessidade de reanimação neonatal e índice de Apgar menor no primeiro minuto quando comparados com os lactentes de termo.

No grupo de lactentes de termo, foi observado que as médias de idade paterna e de peso de nascimento eram maiores para os lactentes que tiveram triagem positiva. No grupo de lactentes muito prematuros, os lactentes com triagem positiva nasceram com menor idade gestacional e apresentaram como fator de risco a displasia broncopulmonar.

6.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabe-se que o desenvolvimento infantil normal é variável e alguns fatores podem interferir nesse processo de forma temporária ou permanente. Algumas crianças podem apresentar atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor e serem identificadas como “falso-positivos” nos instrumentos de triagem, mas que poderiam superar essas dificuldades nos meses seguintes, seja por meio de terapias instituídas para estimulação ou pelo curso natural do seu desenvolvimento. Além disso, existem situações em que pode ocorrer o autismo regressivo não sendo detectados pela triagem inicial (“falso-negativos”). Em vista disso, sugere-se o acompanhamento desses lactentes com a realização de um novo rastreamento posterior, seja por meio da entrevista de seguimento (M-CHAT-R/F) ou aplicação novamente do M-CHAT em conjunto com outro instrumento de triagem ou diagnóstico visando obter uma avaliação mais detalhada dessas crianças e minimização de falsos-positivos ou perda de crianças que manifestariam os sintomas em idades superiores.

Mesmo que apresentem resultados divergentes na literatura, diversas intercorrências no período pré, peri e pós-natais podem estar associadas à predisposição de desenvolver TEA. O estudo desses fatores, a identificação e a influência de cada um deles permitiria a elaboração de estratégias para tentar minimizar os possíveis riscos ao desenvolvimento neurológico das crianças.

REFERÊNCIAS

ALAWAMI, A. H.; PERRIN, E. C.; SAKAI, C. Implementation of M-CHAT screening for Autism in primary care in Saudi Arabia. **Global Pediatric Health** 2019; 6:1-9.

AL-FARSI, Y. M. et al. Effect of suboptimal breast-feeding on occurrence of autism: a case-control study. **Nutrition** 2012; 28:27-32.

ALMEIDA, S. S. A. Transtorno do espectro autista. **Residência Pediátrica** 2018; 8:72-8.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Guidelines for Perinatal Care, Eight Edition. **Elk Grove Village, IL** 2017.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Autism spectrum disorder. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition. **American Psychiatric Association** 1980.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Autism spectrum disorder. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. **American Psychiatric Association** 1994.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Autism spectrum disorder. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. **American Psychiatric Association** 2013; 50-9.

AMIN, S. B.; SMITH, T.; WANG, H. Is neonatal jaundice associated with autism spectrum disorders: a systematic review. **J Autism Dev Disord** 2011; 41:1455-63.

ANCHIETA, L. M.; XAVIER, C. C.; COLOSIMO, E. A. Velocidade de crescimento de recém-nascidos pré-termo adequados para a idade gestacional. **J Pediatr (Rio J)** 2004; 80:417-424.

ARAÚJO, A. C.; LOTUFO NETO, F. A nova classificação Americana para os Transtornos Mentais; o DSM-5. **Rev bras ter comport cogn** 2014; 16:67-82.

ARAÚJO, C. A. Psicologia e transtornos do espectro do autismo. In: SCHWARTZMAN; J. S.; ARAÚJO, C. A. (editores). **Transtornos do espectro autismo** 2011; 173-99.

ASPERGER, H. Die "autistischen psychopaten" im kindersalter. Archives fur Psichyatrie und NervernKrankheiten 1944; 117: 76-136.

ASSUMPÇÃO, Jr. F. B. et al. Escala de Avaliação de Traços Autísticos (ATA): Validade e confiabilidade de uma escala para a detecção de condutas autísticas. **Arq Neuropsiquiatr** 1999; 57:23-9.

ASSUMPÇÃO, Jr. F. B. et al. Escala de Avaliação de Traços Autísticos (ATA): segundo estudo de validade. **Med reabil** 2008; 27:41-4.

AULER, F.; DELPINO, F. S. Terapia nutricional em recém-nascidos prematuros. **Revista Saúde e Pesquisa** 2008; 1:209-216.

BAIO, J. 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; 67:1-23.

BLENCOWE, H. et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. **Lancet** 2013; 379:2162-2172.

BRAYETTE, M. et al. Incomplete Gestation has an Impact on Cognitive Abilities in Autism Spectrum Disorder. **J Autism Dev Disord** 2019; 49:4339-4345.

BRIGGS-GOWAN, M. J.; CARTER, A. S. Social-emotional screening status in early childhood predicts elementary school outcomes. **Pediatrics** 2008; 128:957-62.

CARVALHO, F. A. et al. Screening of early signs of autism spectrum disorder in children of a day care center from the city of São Paulo. **Psicol. teor. prat** 2013; 15:144-54.

CASTRO-SOUZA, R. M. Adaptação brasileira do M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers). Dissertação (Mestrado em Psicologia Social, do Trabalho e das Organizações) - Universidade de Brasília, Brasília – DF. 2011.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2012. **MMWR Surveill Summ** 2016; 65:1-23.

CHENG, J. et al. Improving autism perinatal risk factors: a systematic review. **Medical Hypotheses** 2019; 26-33.

CHIEN, Yi-L. et al. Prenatal and perinatal risk factors and the clinical implications on autism spectrum disorder. **Autism** 2019; 23:783-91.

CHLEBOWSKI, C. et al. Large-Scale use of the Modified Checklist for Autism in Low-Risk Toddlers. **Pediatrics** 2013; 131:1121-1127.

CHRISTENSEN, D. L. et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among 4-year-old children in the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. **Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics** 2016; 37:1-8.

CHRISTENSEN, J. et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. **JAMA Pediatrics** 2013; 309:1696-1703.

CROEN, L. A. et al. Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. **Arch Pediatr Adolesc Med** 2007; 161:334-40.

DARCY-MAHONEY, A. et al. Probability of an Autism Diagnosis by Gestacional Age. **Newborn Infant Nurs Rev** 2016; 16:322-6.

DUAN, G. et al. Perinatal and background risk factors for childhood autism in central China. **Psychiatry Research** 2014; 220: 410-17.

DUDOVA, I. et al. Comparison of three screening tests for autism in preterm children with birth weights less than 1500 grams. **Neuropsychiatr Dis Treat** 2014; 10:2201-2208.

FARIA, L. Autismo em meninos: entenda por que eles são os mais afetados. **Meu cérebro** 2018. Disponível em: <<https://meucerebro.com/autismo-em-meninos/>>. Acesso em: 31 out. 2019.

FEZER, G. F. et al. Características perinatais de crianças com transtorno do espectro autista. **Rev Paul Pediatr** 2017; 35:130-5.

FREITAS, B. A. C. Parâmetros clínicos, epidemiológicos e nutricionais de recém-nascidos prematuros atendidos em uma unidade de terapia intensiva neonatal no município de Viçosa-MG. Dissertação (Mestrado em Ciência da Nutrição) – Universidade Federal de Viçosa. Viçosa – MG. 2011.

FURFARO, H. Doctors twice as likely to miss girls as boys on autism screen. **Spectrum Autism Research News** 2017; 1-2.

GARDENER, H.; SPIELGEMAN, D.; BUKA, S. L. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. **Pediatrics** 2011; 128:344-55.

GETAHUN, D. et al. Association of Perinatal Risk Factors with Autism Spectrum Disorder. **Am J Perinatol** 2017; 34:295-304.

GONÇALVES, T. M.; PEDRUZZI, C. M. Levantamento de protocolos e métodos diagnósticos do transtorno autista aplicáveis na clínica fonoaudiológica: uma revisão de literatura. **Rev. CEFAC** 2013; 15:1011-1018.

GRAY, P.H. et al. Screening for autism spectrum disorder in very preterm infants during early childhood. **Early Human Development** 2015; 91:271-76.

GUISSO, D. R. Association of Autism with Maternal Infections, Perinatal and Other Risk Factors: A Case-Control Study. **J Autism Dev Disord** 2018; 48:2010-2021.

GUY, A. et al. Infants born late/moderately preterm are at increased risk for a positive autism screen at 2 years of age. **The Journal of Pediatrics** 2015; 166:269-75.

HADJKACEM, I. et al. Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder. **Jornal de Pediatria** 2016; 92:595-601.

HILLER, R. M.; YOUNG, R. L.; WEBER, N. Sex differences in autism spectrum disorder based on DSM-5 criteria: evidence from clinician and teacher reporting. **J Abnorm Child Psychol** 2014; 42:1381-93.

JIANG, H. Y. et al. Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis. **Brain Behav Immun** 2016; 58:165-72.

KANNER, L. Autistic disturbances of affective contact. **Nervous Child** 1943; 2:217-50.

KHOWAJA, M.; ROBINS, D.L.; ADMSON, L.B. Utilizing two-tiered screening for early detection of autism spectrum disorder. **Autism** 2018; 22:881-890.

KLEINMAN, J. M. et al. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: a follow-up study investigating the early detection of autism spectrum disorders. **J Autism Dev Disord** 2008; 38:827-39.

KLIN, A. Autismo e Síndrome de Asperger: uma visão geral. **Rev Bras Psiquiatr** 2006; 28:3-11.

KOLEVZON, A.; GROSS, R.; REICHENBERG, A. Prenatal and perinatal risk factors for autism. **Arch Pediatr Adolesc Med** 2007; 161:326-33.

KUBAN, K. C. K. et al. Positive screening on the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in extremely low gestational age newborns. **J Pediatr (Rio J)** 2009; 154:535-40.

KUZNIEWICZ, M. W. et al. Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. **The Journal of Pediatrics** 2014; 164:20-25.

LARSSON, H. J. et al. Risk factor for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. **American Journal of Epidemiology** 2005; 161:916-25.

LAVELLE, T. A. et al. Economic Burden of Childhood Autism Spectrum Disorders. **Pediatrics** 2014; 133:520-29.

LEAVEY, A. et al. Gestational age at birth and risk of autism spectrum disorders in Alberta, Canada. **J Pediatr** 2013; 162:361-8.

LEDERMAN, V. R. G. et al. Rastreamento de sinais sugestivos de TEA em prematuros com muito baixo peso ao nascer. **Revista Psicologia: Teoria e Prática**. 2018; 20:72-85.

LIMPEROPOULOS, C. et al. Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. **Pediatrics** 2008; 121:758-65.

LOSÁPIO, M.; PONDÉ, M. Tradução para o português da escala M-CHAT para rastreamento precoce do autismo. **Rev Psiquiatr Rio Gd Sul** 2008; 30:221-9.

LOSH, M. et al. Lower birth weight indicates higher risk of autistic traits in discordant twin pairs. **Psychol Med** 2012; 42:1091-1102.

LOTTER, S. Epidemiology of autistic conditions in young children. **Soc Psychiatry** 1966; 1:124-35.

LYALL, K. et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. **Annu Rev Public Health** 2017; 38:81-102.

MAIA, F. A. et al. Fatores perinatais associados ao transtorno do espectro do autismo: revisão integrativa da literatura. **Revista Norte Mineira de Enfermagem** 2017a; 6:60-84.

MAIA, F. A. et al. Transtorno do espectro do autismo e fatores pós-natais: um estudo de caso controle no Brasil. **Rev Paul Pediatr** 2019; 37:398-405.

MAIA, F. A. et al. Transtorno do Espectro do Autismo: uma revisão sobre etiologia, epigenética e mutação de novo. **Revista Norte Mineira de Enfermagem** 2017b; 6:101-14.

MAMIDALA, M. P. et al. Prenatal, perinatal and neonatal risk factors of Autism Spectrum Disorder: A comprehensive epidemiological assessment from India. **Res Dev Disabil** 2013; 34:3004-13.

MANDELL, D. S. et al. Race differences in the age among medicaid-eligible children with autism. **Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry** 2002; 41:1447-1453.

MARAMARA, L. A.; HE, W.; MING, X. Pre- and perinatal risk factors for autism spectrum disorder in a New Jersey Cohort. **Journal of Child Neurology** 2014; 29:1645-1651.

MARQUES, D. F.; BOSA, C. A. Protocolo de Avaliação de Crianças com Autismo: Evidências de Validade de Critério. **Psicologia Teoria e Pesquisa** 2015; 31:43-51.

MARTELETO, M. R. F.; PEDROMÔNICO, M. R. M. Validity of Autism Behavior Checklist (ABC): preliminary study. **Rev Bras Psiquiatr** 2005; 32:181-8.

MELDRUM, S. J. et al. Autism spectrum disorder in children born preterm-role of exposure to perinatal inflammation. **Frontiers Neurosci** 2013; 7:1-10.

MESQUITA, W. S; PEGORARO, R. F. Diagnóstico e tratamento do transtorno autístico em publicações brasileiras: revisão de literatura. **J Health Sci Inst** 2013; 31:324-9.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS. Informações de Saúde. *Nascidos vivos, 2014*. Disponível na Internet: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>. Acesso em 19 dez. 2019.

MODABBERNIA, A.; VELTHORST, E.; REICHENBERG, A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. **Molecular Autism** 2017; 8:1-16.

MOHAMED, F. E. Screening of Egyptian toddlers for autism spectrum disorder using an Arabic validated version of M-CHAT; report of a community-based study (Stage I). **Eur Psychiatry** 2016; 34:43-48.

MOORE, G. S. et al. Autism risk in small- and large-for-gestational-age infants. **Am J Obstet Gynecol** 2012; 304:1-9.

MOORE, T. et al. Screening for autism in extremely preterm infants: problems in interpretation. **Dev Med Child Neurol** 2012; 54:514-20.

MYERS, S. M.; JOHNSON, C. P.; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES. Management of children with autism spectrum disorders. **Pediatrics** 2007; 120:1162-1182.

OLIVEIRA, M. G. Recém-nascidos prematuros de muito baixo peso: acompanhamento do crescimento dos primeiros doze meses de idade corrigida. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas: Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – RS. 2007.

ONER, O.; MUNIR, K. M. Modified Checklist for Autism in Toddlers Revised (MCHAT-R/F) in a urban metropolitan sample of young children in Turkey. **J Autism Dev Disord** 2019; 1-8.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. **Acta Obstet Gynecol Scand** 1977; 56:247-53.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. The optimal duration of exclusive breastfeeding. **Report of an Expert Consultation** 2001.

PANDEY, J. et al. Screening for autism in older and younger toddlers with the Modified Checklist for Autism in Toddlers. **Autism** 2008; 12:613-35.

PARNER, E. T. et al. Parental age and autism spectrum disorders. **Ann Epidemiol** 2012; 22:143-50.

PAULA, C. S. et al. Prevalence of pervasive developmental disorders in Brazil: a pilot study. **J Autism Dev Disord** 2011; 41:1738-42.

PEREIRA, A.; RIESGO, R.S.; WAGNER M.B. Childhood autism: translation and validation of the Childhood Autism Rating Scale for use in Brazil. **J Pediatr** 2008; 84:487-94.

PRITCHARD, M. A. et al. Autism in toddlers born very preterm. **Pediatrics** 2016; 137:1-8.

ROBINS, D. L. Screening for autism spectrum disorders in primary care settings. **Autism** 2008; 12:537-56.

ROBINS, D. L.; FEIN, D.; BARTON, M. Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised with Follow-Up (M-CHAT-R/F). 2009. Disponível na Internet: <http://mchatscreen.com/mchat-rf/> Acesso em 04 jan. 2020.

ROBINS, D. L. et al. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. **J Autism Dev Disord** 2001; 31:131-44.

ROSEN, B. N. et al. Maternal smoking and autism spectrum disorder: a meta-analysis. **J Autism Dev Disord** 2015; 45:1689-98.

RUGOLO, L. M. S. S. Growth and developmental outcomes of the extremely preterm infant. **J Pediatr (Rio J)** 2005; 81:101-10.

SANDIN, S. et al. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry** 2012; 51:477-86.

SATO, F. P.; MERCADANTE M.T. Validação da versão em português de um questionário para avaliação de autismo infantil. São Paulo, Editora da USP, 2008.

SCHLINDWEIN, C. F. Curvas de crescimento de pré-termos de muito baixo peso adequados e pequenos para a idade gestacional nos dois primeiros anos de vida. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – RS. 2008.

SEIZE, M. M.; BORSA, J. C. Instrumentos para Rastreamento de Sinais Precoces do Autismo: Revisão Sistemática. **Psico-USF** 2017; 22:161-7.

SIKLOS, S.; KERNS, K. Assessing the diagnostic experiences of a small sample of parents of children with autism spectrum disorders. **Res Dev Disabil** 2007; 28:9-22.

SILVA, C. A. Utilização da escala modified checklist for autism in toddlers (m-chat) para triagem precoce do Transtorno do Espectro Autista em Centros Municipais de Educação Infantil de Curitiba, Paraná. Tese (Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba – PR. 2015.

SILVEIRA, R. C. Seguimento ambulatorial do prematuro de risco. **Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Neonatologia**, 2012.

SIMPLÍCIO, M. P. T. et al. Curvas de crescimento e perfil dietético de recém-nascidos pré-termo com peso adequado para a idade gestacional durante a hospitalização. **Rev Paul Pediatr** 2012; 30:359-368.

SLATERRY, M. M.; MORRISON, J. J. Preterm delivery. **Lancet** 2002; 360:1489–1497.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Transtorno do Espectro do Autismo. **Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento** 2019; 5:1-24.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Triagem precoce para Autismo/ Transtorno do Espectro Autista. **Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento** 2017; 1:1-5.

STEPHENS, B. E. et al. Screening for autism spectrum disorders in extremely preterm infants. **J Dev Behav Pediatr** 2012; 33:535-41.

TOULMIN, H. et al. Specialization and integration of functional thalamocortical connectivity in the human infant. **PNAS** 2015; 112: 6485-6490.

TRACHTENBARG, D. E.; GOLEMON, T. B. Office Care of the Premature Infant: Part II. Common Medical and Surgical Problems. **Am Fam Physician** 1998; 57:2383-2390.

WALLACE, A. E.; ANDERSON, G.M.; DUBROW, R. Obstetric and parental psychiatric variables as potential predictors of autism severity. **J Autism Dev Disord** 2008; 38:1542-1554.

WALKER, C. K. et al. Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay. **JAMA Pediatrics** 2015; 169:154-162.

WANG, C. et al. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: a meta-analysis. **Medicine** 2017; 96:1-7.

WANG, Y. et al. Maternal body mass index and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a meta-analysis. **Sci Rep** 2016; 6:342-48.

WU, S. et al. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. **Acta Psychiatr Scand** 2017; 135:29-41.

XIANG, A. H. et al. Maternal type 1 diabetes and risk of autism in offspring. **JAMA Pediatrics** 2018; 320:89-91.

XU, G. et al. Maternal diabetes and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis. **J Autism Dev Disord** 2014; 44:766-75.

YAMA, B. et al. Examination of the properties of the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in a population sample. **J Autism Dev Disord** 2012; 42:23-34.

ZANON, R. B.; BACKES, B.; BOSA, C. A. Identificação dos primeiros sintomas do autismo pelos pais. **Psicologia: Terapia e Pesquisa** 2014; 30:25-33.

ZHANG, X. et al. Prenatal and perinatal risk factors for autism in China. **J Autism Dev Disord** 2010; 40:1311-21.

ZWAIGENBAUM, L. et al. Early Screening of Autism Spectrum Disorder: Recommendations for practice and research. **Pediatrics** 2015; 136:41-59.

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Dra. Ana Lúcia Figueiredo Sarquis, Dr. Sérgio Antônio Antoniuk e Dr. Thomas Vieira Lobão, médicos e pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando o seu/sua filho(a) a participar de um estudo intitulado “**Aplicação do instrumento M-CHAT para rastreamento de Transtorno do Espectro Autista em lactentes de alto risco**”. O Transtorno do Espectro Autista é um termo utilizado para descrever alterações do desenvolvimento neurológico caracterizadas e diagnosticadas por deficiências na comunicação e interação sociais, e presença de comportamentos ou interesses restritos e repetitivos, com início antes do terceiro ano de vida, e apresenta altas taxas de ocorrência em crianças que nasceram prematuras ou de muito baixo peso. O objetivo desta pesquisa é rastrear sinais sugestivos de Transtorno do Espectro Autista em crianças que nasceram prematuras através da aplicação do questionário M-CHAT entre 18 e 24 meses de idade corrigida.

Caso você concorde que seu/sua filho(a) participe da pesquisa, será necessário que você responda o questionário M-CHAT composto de 23 perguntas com respostas sim ou não e que será aplicado pelo próprio pesquisador durante a consulta de puericultura de rotina do seu/sua filho(a). Ao final da consulta, você será informado sobre o resultado do questionário e receberá as devidas orientações. Se o seu/sua filho(a) apresentar triagem positiva no questionário, ou seja, tiver sinais sugestivos de Transtorno do Espectro Autista, será encaminhado ao Centro de Neurologia Pediátrica do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná para melhor avaliação com especialista. Vale lembrar que o M-CHAT é um questionário de triagem e nem todo resultado positivo significa que a criança será diagnosticada com Transtorno do Espectro Autista.

Existem alguns riscos mínimos relacionados à pesquisa que podem ocorrer como: os dados coletados do prontuário do seu/sua filho(a) serem vistos por outras pessoas que não participam do estudo, no entanto, para que isso não aconteça será utilizado um código de identificação para os dados de cada criança e que só os pesquisadores terão acesso.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: alertar para a necessidade de aplicação rotineira de questionários de triagem para Transtorno do Espectro Autista em crianças prematuras nas consultas de puericultura visto o alto risco que elas

apresentam, e, conseqüentemente, oferecer um melhor atendimento e seguimento destas crianças.

Os pesquisadores Dra. Ana Lúcia Figueredo Sarquis e Dr. Thomas Vieira Lobão, médicos neonatologistas, responsáveis por este estudo poderão ser contatados na Unidade de Terapia Intensiva neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná localizada no 3º andar do Prédio da Maternidade de segunda a sexta-feira das 07:30 as 17:30 horas, ou via telefone (41) 3360-1825 / 99181-9121 (Dra. Ana) disponível 24 horas para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Rubricas:

Participante da Pesquisa e/ou responsável legal: _____ -

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas (médicos assistentes dos recém-nascidos). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos etc.) não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____, li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete o tratamento do(a) meu/minha filho(a).

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)

Local e data

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

(Nome e Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE)

Local e data

APÊNDICE 2 – FICHA DE COLETA DE DADOS

IDENTIFICAÇÃO	
Nome: _____	
Registro: _____	Protocolo: _____
Data de nascimento: ____/____/____	
Sexo: <input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Indeterminado	
DADOS MATERNOS	
Idade: _____	Nº de gestações: _____
Pré-natal: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Nº de consultas: _____
Parto: <input type="checkbox"/> Vaginal <input type="checkbox"/> Cesariana	
Comorbidades: <input type="checkbox"/> DHEG <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Corioamnionite <input type="checkbox"/> ITU	
<input type="checkbox"/> Bolsa rota _____ horas <input type="checkbox"/> DPP <input type="checkbox"/> Gemelaridade <input type="checkbox"/> RCIU	
<input type="checkbox"/> Outras, qual? _____	
<input type="checkbox"/> TORCHS: _____	
Prematuridade anterior: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Uso de corticoide antenatal: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Nº de doses: _____	
DADOS DO NASCIMENTO	
IG (semanas): _____ <input type="checkbox"/> Cronológica <input type="checkbox"/> Ecográfica <input type="checkbox"/> <i>New Ballard</i>	
Peso de nascimento (g): _____ Comprimento (cm): _____ PC (cm): _____	
Classificação: <input type="checkbox"/> AIG <input type="checkbox"/> PIG <input type="checkbox"/> GIG	
Apgar: 1º min: _____ 5º min: _____ 10º min: _____ 15º min: _____	
Reanimação neonatal: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
<u>Se sim:</u>	
O2 inalatório: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não VPP: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não IOT: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Massagem cardíaca: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Drogas: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Malformação congênita: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
DADOS DO INTERNAMENTO NA UTI NEONATAL	
Tempo de internamento (dias): _____	
<u>Oxigenoterapia:</u>	
Ventilação Mecânica: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não → Tempo (dias): _____	
CPAP: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não O2 inalatório: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Tempo total O2(dias): _____	
<u>Primeira gasometria:</u> pH: _____ / pCO2: _____ / pO2: _____ / BE: _____ / SatO2: _____	
<u>Lactato:</u> _____	

Uso de Drogas vasoativas: Sim Não

Uso de Nutrição parenteral: Sim Não → N° de dias: _____

MORBIDADES

Sistema Cardiopulmonar:

Distress adaptação: Sim Não

Apneia da prematuridade: Sim Não

- Aminofilina: Sim Não | Cafeína: Sim Não

Membrana hialina: Não Sim → Grau: _____

- Surfactante: Não Sim → N° doses: _____

Hipertensão pulmonar: Sim Não

Pneumonia congênita: Sim Não

Pneumonia adquirida: Sim Não

Hemorragia pulmonar: Sim Não

Displasia Broncopulmonar: Sim Não

- Corticoide: Sim Não | Diurético: Sim Não

PCA: Sim Não → Tratamento: Medicamentoso Cirúrgico

Outras cardiopatias: Sim Não Qual? _____

Sistema Nervoso

HPIV: Sim Não → Grau: _____

Hidrocefalia: Sim Não → Tratamento: DVE DVP Expectante

Leucomalácia: Sim Não

Convulsão neonatal: Sim Não

Infeccioso

Sepse neonatal precoce: Sim Não

Diagnóstico: Clínico Hemocultura + Germe

Sepse neonatal tardia: Sim Não

Diagnóstico: Clínico Hemocultura + Germe

Meningite neonatal: Sim Não

Outras:

Incompatibilidade ABO ou RH:: Sim Não → Qual? _____

Icterícia: Sim Não → Valor de Bilirrubina total mais alto: _____

Fototerapia: Sim Não → N° de dias: _____

Ex-sanguíneo transfusão: Sim Não

Transfusão de hemoderivados: Sim Não → Número de vezes: _____

Kernicterus: Sim Não
 Osteopenia: Sim Não → Tratamento: Sim Não
 Retinopatia da prematuridade: Sim Não → Grau: _____
 Enterocolite necrosante: Sim Não → Tratamento: Clínico Cirúrgico
 BERA: Normal Alterado

DADOS FAMILIARES

Idade paterna: _____
 Nº de irmãos: _____
 Renda familiar: _____
 Escolaridade materna: _____
 Escolaridade paterna: _____
 História familiar de Transtorno do Espectro Autista: Sim Não

NUTRIÇÃO:

Nos primeiros 6 meses de idade corrigida:

Aleitamento materno exclusivo SM + fórmula infantil
 Fórmula infantil exclusiva LV integral
 Tempo total de amamentação (leite materno): _____

DADOS QUESTIONÁRIO M-CHAT

Data da aplicação: ____/____/____
 Idade corrigida no momento da aplicação do questionário: _____
 Quem respondeu? Mãe Pai Outro cuidador: _____
 Triagem: Positiva Negativa
 Questões em que houve falha: _____
 (questões críticas: 2, 7, 9, 13, 14, 15)

ANEXO 1 – QUESTIONÁRIO M-CHAT

Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento • Sociedade Brasileira de Pediatria

Анеко 1

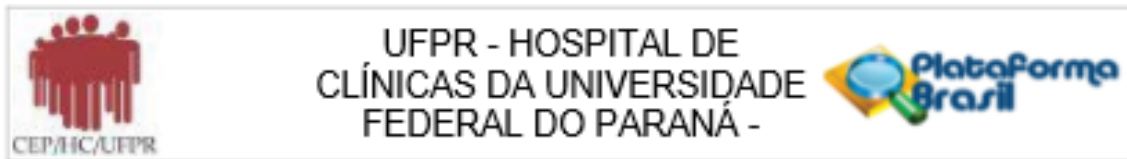
Versão Final do M-CHAT em Português

Por favor, preencha as questões abaixo sobre como seu filho geralmente é. Por favor, tente responder todas as questões. Caso o comportamento na questão seja raro (ex. você só observou uma ou duas vezes), por favor, responda como se seu filho não fizesse o comportamento.

1. Seu filho gosta de se balançar, de pular no seu joelho, etc.?	Sim	Não
2. Seu filho tem interesse por outras crianças?	Sim	Não
3. Seu filho gosta de subir em coisas, como escadas ou móveis?	Sim	Não
4. Seu filho gosta de brincar de esconder e mostrar o rosto ou de esconde-esconde?	Sim	Não
5. Seu filho já brincou de faz-de-conta, como, por exemplo, fazer de conta que está falando no telefone ou que está cuidando da boneca, ou qualquer outra brincadeira de faz-de-conta?	Sim	Não
6. Seu filho já usou o dedo indicador dele para apontar, para pedir alguma coisa?	Sim	Não
7. Seu filho já usou o dedo indicador dele para apontar, para indicar interesse em algo?	Sim	Não
8. Seu filho consegue brincar de forma correta com brinquedos pequenos (ex. carros ou blocos), sem apenas colocar na boca, remexer no brinquedo ou deixar o brinquedo cair?	Sim	Não
9. O seu filho alguma vez trouxe objetos para você (pais) para lhe mostrar este objeto?	Sim	Não
10. O seu filho olha para você no olho por mais de um segundo ou dois?	Sim	Não
11. O seu filho já pareceu muito sensível ao barulho (ex. tapando os ouvidos)?	Sim	Não
12. O seu filho sorri em resposta ao seu rosto ou ao seu sorriso?	Sim	Não
13. O seu filho imita você? (ex. você faz expressões/caretas e seu filho imita?)	Sim	Não
14. O seu filho responde quando você chama ele pelo nome?	Sim	Não
15. Se você aponta um brinquedo do outro lado do cômodo, o seu filho olha para ele?	Sim	Não
16. Seu filho já sabe andar?	Sim	Não
17. O seu filho olha para coisas que você está olhando?	Sim	Não
18. O seu filho faz movimentos estranhos com os dedos perto do rosto dele?	Sim	Não
19. O seu filho tenta atrair a sua atenção para a atividade dele?	Sim	Não
20. Você alguma vez já se perguntou se seu filho é surdo?	Sim	Não
21. O seu filho entende o que as pessoas dizem?	Sim	Não
22. O seu filho às vezes fica aéreo, "olhando para o nada" ou caminhando sem direção definida?	Sim	Não
23. O seu filho olha para o seu rosto para conferir a sua reação quando vê algo estranho.	Sim	Não

©1999 Diana Robins, Deborah Fein e Marianne Barton.
Tradução Milena Pereira Padé e Mirella Fluzza Losaplo.

ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: APLICAÇÃO DO INSTRUMENTO M-CHAT PARA RASTREAMENTO DE TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA EM LACTENTES PREMATUROS DE ALTO RISCO

Pesquisador: Ana Lúcia Figueiredo Sarquis

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 81277817.4.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.623.835

Apresentação do Projeto:

Emenda.

Estudo observacional analítico transversal, envolvendo lactentes que nasceram com menos de 32 semanas de idade gestacional e/ou com peso de nascimento menor ou igual a 1.500g, comparada com um grupo controle de lactentes que nasceram com mais de 32 semanas de idade gestacional e com peso de nascimento maior que 1.500g, que nasceram na Maternidade do CHC-UFPR e continuaram o acompanhamento no Ambulatório de Puericultura do CHC-UFPR, e que apresentarem idade corrigida entre 18 e 24 meses no período da pesquisa. Os dados serão coletados pelo pesquisador por meio de protocolo elaborado para a pesquisa. As variáveis em estudo serão obtidas a partir dos dados do prontuário dos recém nascidos e das consultas de acompanhamento ambulatorial. Para rastreamento dos sinais de Transtorno do Espectro Autista, será aplicado o instrumento M-CHAT em sua versão traduzida e validada no Brasil aos responsáveis pelos lactentes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Rastrear sinais sugestivos de Transtorno do Espectro Autista (TEA) em uma população de lactentes que nasceram com menos de 32 semanas de idade gestacional e/ou com peso de nascimento menor ou igual a 1.500g, comparada com um grupo controle de lactentes que

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

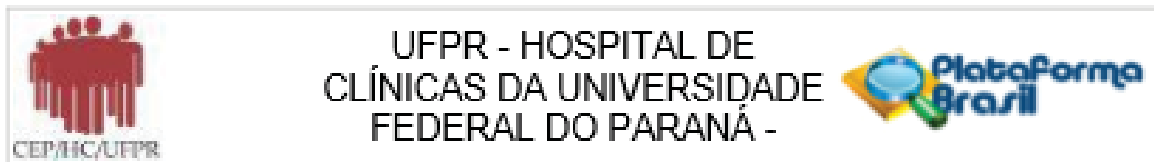
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Protocolo: 3.623.836

nasceram com mais de 32 semanas de idade gestacional e com peso de nascimento maior que 1.500g.

Objetivo Secundário:

- Descrever e analisar o perfil clínico e epidemiológico dos lactentes;
- Identificar os fatores de risco perinatais associados a um resultado de triagem positiva nestas populações

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A pesquisa pode apresentar risco de perda de confidencialidade dos pacientes, caso os dados coletados dos prontuários sejam vistos por outras pessoas não participantes da elaboração do estudo. Para minimizar os riscos, serão tomados os cuidados necessários para que os dados coletados não identifiquem os pacientes e os mesmos sejam identificados por meio de um código.

Benefícios:

Como benefício, os achados encontrados serão importantes para o enriquecimento da comunidade médico-científica e melhores resultados na prática clínica no seguimento e avaliação das crianças prematuras, condizentes ao diagnóstico precoce e subsequente intervenção caso seja encontrado um rastreio positivo para TEA.

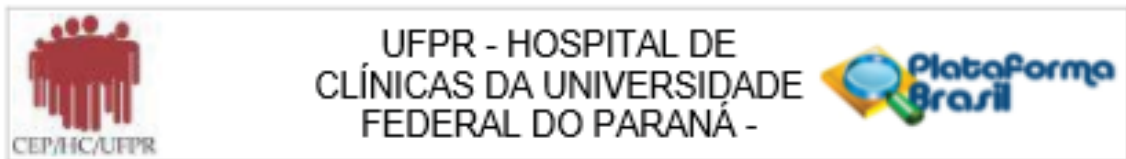
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Alteração no método com a inclusão de um grupo controle para a amostra inicial proposta; inclusão de um novo pesquisador coorientador da pesquisa e atualização do cronograma de entrega do projeto final.

Após a coleta dos dados preliminares do projeto inicialmente proposto, verificou-se que a pesquisa ficaria mais significativa se houvesse a possibilidade de comparar os dados com um grupo controle. Em vista disso, serão sugeridas algumas alterações sobre o projeto de pesquisa já aprovado e em andamento, assim como a inclusão de um novo pesquisador coorientador com experiência em atuação na área de Neurologia Infantil, para apreciação ética pelo Comitê de Ética em Pesquisa do CHC-UFPR.

1) Inclusão de um grupo controle para a amostra inicial composta por lactentes de 18 meses a 24 meses de idade corrigida que tenham nascido com peso de nascimento menor ou igual a 1.500 gramas e/ou com idade gestacional menor do que 32 semanas. O grupo controle será composto de lactentes da mesma faixa etária e que nasceram com mais de 32 semanas e peso de nascimento maior que 1500g, os quais acompanham no serviço de puericultura do Complexo

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 3.623.836

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR). A amostra do grupo controle será no mínimo proporcional ao outro grupo.

A proposta de incluir o grupo controle no projeto já em andamento foi sugerida apenas recentemente a partir leitura dos dados preliminares por um médico neuropediatra que achou que seria ainda mais interessante ter um grupo controle para enriquecer o estudo. O objetivo é verificar a incidência de rastreamento positivo para Transtorno do Espectro Autista e compará-las nos dois grupos, visto que dados da literatura apontam uma incidência maior (21-40%) em recém-nascidos muito prematuros (menores que 32 semanas), além de identificar os fatores de risco perinatais nessa população, comparando com dados da literatura nacional e internacional.

Os dados do grupo controle serão coletados dos prontuários e a aplicação do questionário MCHAT ocorrerá no momento da consulta de puericultura. Será aplicado o mesmo TCLE aprovado inicialmente.

2) Inclusão de um novo pesquisador que será o coorientador do projeto e responsável pela revisão do projeto final, uma vez que a pesquisa, além de envolver a área de puericultura de seguimento, tem influência na área da neurociência.

O coorientador sugerido é o Prof. Dr. Sérgio Antônio Antoniuk, médico neuropediatra com graduação em Medicina pela Universidade Federal do Paraná (1979), mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal do Paraná (1989) e doutorado em Medicina (Pediatria) pela Universidade Federal do Paraná (2006). Atualmente é professor adjunto da Universidade Federal do Paraná. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Neurologia, atuando principalmente nos seguintes temas: epilepsia, crianças, dieta cetogênica, autismo e hiperatividade.

A coleta de dados e aplicação do questionário continuarão sob responsabilidade da Profa. Dra. Ana Lúcia Figueiredo Sarquis (pesquisador principal) e Dr. Thomas Vieira Lobão (pesquisador).

E também Alteração do Cronograma

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos e cartas adequadas

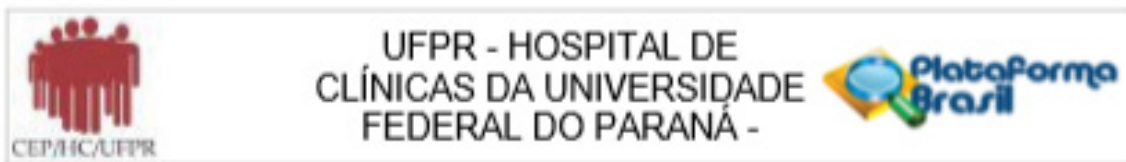
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181	
Bairro: Alto da Glória	CEP: 80.060-900
UF: PR	Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041	Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 3.623.830

as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da Emenda.

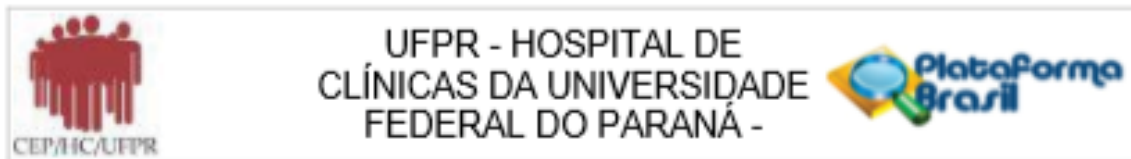
Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1425049_É1.pdf	29/08/2019 16:12:25		Aceito
Cronograma	CRONOGRAMACEP.docx	29/08/2019 16:00:19	Ana Lúcia Figueiredo Sarguis	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOATUALIZADOCEPThomas.doc	29/08/2019 15:57:48	Ana Lúcia Figueiredo Sarguis	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOATUALIZADOCEPThomas.pdf	29/08/2019 15:57:25	Ana Lúcia Figueiredo Sarguis	Aceito
Outros	CARTAEMENDACEP.doc	29/08/2019 15:56:24	Ana Lúcia Figueiredo Sarguis	Aceito
Outros	CARTAEMENDACEP.pdf	29/08/2019 15:56:05	Ana Lúcia Figueiredo Sarguis	Aceito
Outros	DECLARACAOCOMPROMISSOCEP.doc	29/08/2019 15:55:16	Ana Lúcia Figueiredo Sarguis	Aceito
Outros	DECLARACAOCOMPROMISSOCEP.pdf	29/08/2019 15:54:28	Ana Lúcia Figueiredo Sarguis	Aceito
Outros	QUALIFICACAOPESQUISADORESCEP.docx	29/08/2019 15:52:57	Ana Lúcia Figueiredo Sarguis	Aceito
Outros	QUALIFICACAOPESQUISADORES.pdf	29/08/2019 15:51:43	Ana Lúcia Figueiredo Sarguis	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	18/12/2017 21:31:52	Ana Lúcia Figueiredo Sarguis	Aceito
Outros	FICHADECOLETADEDADOS.doc	18/12/2017	Ana Lúcia	Aceito

Endereço: Rua Gal. Camero, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 3.623.836

Outros	FICHADECOLETADE DADOS.doc	21:28:11	Figueiredo Sarquis	Aceito
Outros	USOESPECIFICODOMATERIALOU COLETADE DADOS.pdf	18/12/2017 21:19:40	Ana Lúcia Figueiredo Sarquis	Aceito
Outros	TORNARPUBLICOSOSRESULTADOS.pdf	18/12/2017 21:18:29	Ana Lúcia Figueiredo Sarquis	Aceito
Outros	TERMODECONFIDENCIALIDADE.pdf	18/12/2017 21:17:50	Ana Lúcia Figueiredo Sarquis	Aceito
Outros	RESPONSABILIDADECOMAPESQUISAS.pdf	18/12/2017 21:17:26	Ana Lúcia Figueiredo Sarquis	Aceito
Outros	ENCAMINHAMENTOAOCEP.pdf	18/12/2017 21:16:05	Ana Lúcia Figueiredo Sarquis	Aceito
Outros	DECLARACAODOORIENTADOR_B.pdf	18/12/2017 21:15:47	Ana Lúcia Figueiredo Sarquis	Aceito
Outros	CONCORDANCIADASUNIDADES.pdf	18/12/2017 21:14:18	Ana Lúcia Figueiredo Sarquis	Aceito
Outros	COMPROMISSOPARAUTILIZACAODE DADOSDEARQUIVOS.pdf	18/12/2017 21:13:43	Ana Lúcia Figueiredo Sarquis	Aceito
Outros	COMPROMISSODOSPESQUISADORE S.pdf	18/12/2017 21:13:11	Ana Lúcia Figueiredo Sarquis	Aceito
Outros	DECLARACAODOORIENTADOR_A.pdf	18/12/2017 21:12:44	Ana Lúcia Figueiredo Sarquis	Aceito
Outros	AUSENCIADECUSTOS.pdf	18/12/2017 21:12:20	Ana Lúcia Figueiredo Sarquis	Aceito
Outros	QUESTIONARIOMCHAT.pdf	18/12/2017 21:11:40	Ana Lúcia Figueiredo Sarquis	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	18/12/2017 21:08:27	Ana Lúcia Figueiredo Sarquis	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 06 de Outubro de 2019

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br

PRODUÇÃO ACADÊMICA - MANUSCRITO A SER SUBMETIDO AO JORNAL DE
PEDIATRIA

APLICAÇÃO DO INSTRUMENTO *MODIFIED CHECKLIST FOR AUTISM IN
TODDLERS (M-CHAT)* PARA RASTREAMENTO DE TRANSTORNO DO
ESPECTRO AUTISTA EM LACTENTES DE ALTO RISCO

RESUMO

Objetivos: Determinar a frequência de rastreamento positivo para Transtorno do Espectro Autista (TEA) no *Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT)* em uma população de lactentes que nasceram com menos de 32 semanas de idade gestacional e/ou com peso de nascimento menor ou igual a 1.500 gramas (grupo LMP) comparada com uma população de lactentes que nasceram com mais de 37 semanas (grupo LT) e identificar os fatores de risco associados a um resultado de triagem positiva. **Metodologia:** Estudo observacional analítico transversal, envolvendo dois grupos de lactentes acompanhados em ambulatório de pediatria de um hospital terciário, para os quais foi aplicado o questionário M-CHAT na idade entre 18 e 24 meses e avaliada a exposição aos fatores de risco perinatais. **Resultados:** Seis (13,3%) lactentes do grupo LMP apresentaram triagem positiva e dois (7,7%) do grupo LT. Foi observada frequência alta de triagem positiva para o sexo feminino em ambos os grupos (12,5% e 16,7%, respectivamente); e 64,4% do grupo LMP e 34,6% do grupo LT apresentou falha em pelo menos uma questão. No grupo LT, foi observado que as médias de idade paterna e de peso de nascimento eram maiores para os lactentes com triagem positiva ($p < 0,01$) e, no grupo LMP, os lactentes com triagem positiva nasceram com idade gestacional menor ($p < 0,01$) e apresentaram como fator de risco a displasia broncopulmonar ($p = 0,02$). **Conclusão:** A prevalência de triagem positiva foi elevada, especialmente no sexo feminino, e os lactentes muito prematuros apresentaram mais falhas nas questões do M-CHAT. Os achados reforçam a ideia de que a triagem para TEA deve ser realizada rotineiramente em todas as crianças.

Palavras-chave: Prematuro. Transtorno do Espectro Autista. Rastreamento.

ABSTRACT

Objectives: Determine the frequency of positive screening for Autistic Spectrum Disorder (ASD) in Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in a population of infants born less than 32 weeks of gestational age and/or with birth weight less than or equal to 1,500 grams (LMP group) compared to an infant population who were born more than 37 weeks (LT group) and identify the risk factors associated with a positive screening result. **Methodology:** Cross-sectional observational analytical study involving two groups of infants followed at a pediatric outpatient clinic of a tertiary hospital, for which the M-CHAT questionnaire was applied at ages 18 to 24 months and evaluated at exposure to perinatal risk factors. **Results:** Six (13,3%) infants in the LMP group had positive screening and two (7,7%) in the LT group. High frequency of positive screening was observed for females in both groups (12,5% and 16,7%, respectively); and 64,4% of the LMP group and 34,6% of the LT group failed at least one issue. In the LT group, it was observed that the mean paternal age and birth weight were higher for the positively screened infants ($p < 0.01$) and, in the LMP group, the positive screened infants were born at a lower gestational age ($p < 0,01$) and presented as risk factor bronchopulmonary dysplasia ($p = 0,02$). **Conclusion:** The prevalence of positive screening was high, especially in females, and very premature infants had more flaws in M-CHAT issues. The findings reinforce the idea that ASD screening should be performed routinely in all children.

Keywords: Premature. Autistic Spectrum Disorder. Tracking.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um termo utilizado para descrever alterações do desenvolvimento neurológico caracterizadas e diagnosticadas por deficiências qualitativas na comunicação e interação social, e presença de comportamentos ou interesses restritos e repetitivos, com início antes do terceiro ano de vida^{1,2}.

De acordo com o *Center for Disease Control (CDC) Autism Network Surveillance* (2018), o TEA afeta uma em cada 59 crianças nos Estados Unidos³. Nos países desenvolvidos, a prevalência atual na população geral é estimada em aproximadamente 1,5%⁴ e há uma maior prevalência no sexo masculino do que no feminino, numa proporção de aproximadamente 4:1^{5,6,7}.

Estudos realizados com crianças prematuras de diferentes idades gestacionais ao nascimento observaram que as taxas de rastreio positivo para TEA têm variado de 2,4% a 10%. A prevalência é ainda maior naqueles nascidos extremamente ou muito prematuros (12,9% e 3,6%, respectivamente)², e, quando comparadas às das crianças que nasceram a termo, as taxas de rastreio para TEA em populações de prematuros são mais elevadas⁸.

A etiologia do TEA é multifatorial com influência genética e ambiental, sinalizando uma etiologia compartilhada em vez de uma etiologia casual⁹. Nos últimos anos, vários estudos foram realizados com relação à influência dos fatores ambientais, principalmente obstétricos e neonatais, sobre a vulnerabilidade genética e encontraram associação positiva de que múltiplos fatores de risco durante a gravidez podem elevar a frequência de TEA na descendência, muitas delas relacionadas à alteração do bem-estar fetal, levando ao sofrimento, hipóxia e dano neuronal¹⁰.

Não existe um marcador biológico que defina o TEA, sendo a observação clínica direta do comportamento da criança e a entrevista com os pais ou responsáveis os elementos essenciais para o estabelecimento do diagnóstico⁷. O *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT) é um dos instrumentos mais utilizados mundialmente para triagem de TEA em crianças nos mais diversos contextos culturais¹¹. A recomendação atual da Sociedade Brasileira de Pediatria é realizar essa triagem em todas as crianças entre 18 e 24 meses de idade¹².

Considerando que a prematuridade e o baixo peso de nascimento são fatores de risco para TEA e que outras intercorrências nos períodos pré-, peri e pós-natais também podem interferir na predisposição de desenvolver TEA, os objetivos do estudo foram: determinar a frequência de rastreamento positivo para TEA no M-CHAT em uma população de lactentes que nasceram com menos de 32 semanas de idade gestacional e/ou com peso de nascimento menor ou igual a 1.500 gramas comparada com uma população de lactentes que nasceram com mais de 37 semanas, descrever e analisar o perfil clínico e epidemiológico dos lactentes e identificar os fatores de risco perinatais associados a um resultado de triagem positiva.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional analítico transversal conduzido com amostra de conveniência de lactentes de alto risco acompanhados no Ambulatório de Pediatria Preventiva de um hospital de nível terciário. Os critérios de inclusão utilizados foram: lactentes prematuros nascidos com peso menor ou igual a 1.500 gramas e/ou com idade gestacional menor do que 32 semanas e que apresentaram idade corrigida entre 18 e 24 meses no período da pesquisa (grupo Lactentes Muito

Prematuros - LMP) e lactentes na mesma faixa etária que nasceram com mais de 37 semanas de idade gestacional (grupo Lactentes de Termo - LT). Foram excluídos lactentes com disgenesia cerebral conhecida ou suspeita; síndrome genética; anomalias cromossômicas; deficiências neurossensoriais motora (paralisia cerebral), auditiva comprovada pelo exame potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE/BERA), e visual grave (retinopatia da prematuridade estágios 4 e 5, em que há descolamento subtotal e total da retina, respectivamente; e lactentes que nasceram em outros serviços.

Não foi realizada nenhuma técnica de amostragem para definição da população do estudo. A primeira coleta de dados foi com lactentes do grupo LMP e ocorreu em um período de doze meses. A coleta do grupo controle (grupo LM) foi realizada posteriormente em um período de dois meses.

As variáveis em estudo foram obtidas a partir dos dados do prontuário dos lactentes e das consultas de acompanhamento ambulatorial. Foram avaliados tanto dados familiares e gestacionais (idade materna e paterna em anos, escolaridade materna e paterna, renda *per capita*, número de irmãos, história familiar de TEA, paridade, tipo de gestação, número de consultas de pré-natal, história pregressa e atual da gestação, alterações materno-fetais e a via de parto) quanto dados clínicos dos lactentes (peso ao nascer em gramas, idade gestacional em semanas, sexo, classificação de peso ao nascer para idade gestacional, escore de Apgar e necessidade de manobras de reanimação, número de dias de hospitalização, necessidade de oxigenoterapia suplementar e presença de morbidades neonatais).

Para rastreamento dos sinais de TEA, foi utilizado o instrumento M-CHAT, composto de 23 perguntas com respostas sim ou não, em sua versão traduzida em português e validada no Brasil por Losápio e Pondé¹³ em 2008. O questionário foi

aplicado pelo próprio pesquisador durante a consulta de puericultura de rotina e anexado ao prontuário. O rastreio foi considerado positivo quando houve três respostas falhas para três ou mais itens, ou duas falhas para as consideradas perguntas críticas (2, 7, 9, 13, 14 e 15). Além disso, o rastreio positivo foi classificado em médio risco (falhas em três a seis questões) ou alto risco (falhas em mais de seis questões ou em dois ou mais itens críticos). Os casos identificados como rastreio positivo para TEA, foram encaminhados para avaliação complementar e multidisciplinar. Caso a criança não estivesse em acompanhamento neurológico, ela foi encaminhada para avaliação e seguimento.

As análises estatísticas foram realizadas com a utilização do programa BioEstat5.0. As variáveis numéricas foram expressas em médias e desvio-padrão, medianas, valores mínimo e máximo, e foram comparadas pelo Teste *t* de Student. As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e percentuais e comparadas pelo Teste Exato de Fisher e Prova do Qui-quadrado. Foi adotado o valor de $p \leq 0,05$ para comprovação da hipótese do estudo.

O estudo foi conduzido após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da instituição com número CAAE: 81277817.4.0000.0096 e assinatura dos termos de consentimento livre e esclarecido por todos os pais ou responsáveis dos participantes.

RESULTADOS

No período do estudo, foram avaliados 45 lactentes muito prematuros (grupo LMP) e 26 lactentes de termo (grupo LT). O sexo feminino correspondeu a 53,3% dos

lactentes no grupo LMP e, no grupo LT, o sexo masculino correspondeu a 53,8% dos lactentes, sem diferença entre os grupos ($p=0,73$).

No grupo LMP, a média da idade gestacional encontrada foi de $29,3 \pm 2,3$ semanas e a média de peso ao nascer de $1071,5 \pm 331,3$ gramas e com mediana de 1.090 gramas (465 – 1.780 gramas). Apenas um recém-nascido (2,2%) apresentou idade gestacional menor que 24 semanas; 12 (26,7%) idade gestacional entre 24-28 semanas incompletas; 28 (62,2%) idade gestacional entre 28 e 32 semanas incompletas; e quatro (8,9%) idade gestacional maior ou igual a 32 semanas, os quais foram incluídos neste grupo por apresentarem peso de nascimento menor que 1.500 gramas.

No grupo LT, a média da idade gestacional foi de $38,2 \pm 1,4$ semanas, a mediana de 38,5 semanas ($37^{0/7} - 41^{0/7}$ semanas), e a média de peso ao nascer de $3115,6,1 \pm 545,3$ gramas, a mediana de 2.950 gramas (2.290 – 4.625 gramas).

Não houve diferença com relação às médias das idades maternas ($p=0,11$) e paternas ($p=0,17$), apesar de serem mais jovens no grupo LMP, e nem quanto a renda familiar ($p=0,31$). No grupo LMP, houve predomínio de nascimentos por cesariana (66,3%), e no grupo LT o número de nascimentos por cesariana e parto vaginal foram equitativos. História familiar de TEA foi relatada em uma família do grupo LMP.

A maioria dos lactentes foi classificada como AIG nos dois grupos. Os lactentes do grupo LMP necessitaram de mais reanimação neonatal ($p<0,01$) em sala de parto, obtendo índice de Apgar inferior no primeiro minuto ($p<0,01$) quando comparados aos do grupo LM.

Dentre as alterações maternas e fetais durante a gestação, no grupo LMP, destacaram-se a DHEG (45,0%), sinais de sofrimento fetal – centralização, diástole zero ou reversa – (17,5%), RCIU (15,0%) e distúrbios tireoidianos (15,0%). No grupo

LT, DHEG (30,8%), diabetes mellitus (23,7%), doença mental (19,2%) e infecção do trato urinário (21,6%) foram as alterações mais prevalentes. Houve casos de centralização fetal e diástole zero e/ou reversa apenas no grupo LMP ($p=0,03$). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para as demais alterações maternas e fetais analisadas.

Os lactentes, especialmente os do grupo LMP, apresentaram elevada morbidade durante o período neonatal. Dentre essas intercorrências, destacaram-se: DMH (71,1%); apneia da prematuridade (84,4%); sepse neonatal precoce (62,2%) e tardia (55,5%) suspeita e/ou confirmada por hemocultura; persistência do canal arterial 65,2%; e icterícia com necessidade de fototerapia 88,9%. No grupo LT, três (11,5%) foram admitidos em unidade de terapia intensiva neonatal, todos por distúrbios respiratórios, com mediana de 15 dias (2 – 90 dias).

O questionário M-CHAT foi aplicado nos lactentes do grupo LMP na média de idade de $21,0 \pm 3,0$ meses. Desses, seis apresentaram triagem positiva para TEA, sendo três do sexo feminino e três do sexo masculino, representando 13,3% da amostra. O mesmo questionário foi aplicado no grupo LT na média de idade de $20,3 \pm 2,5$ meses, verificando-se resultado positivo em dois lactentes (7,7%), ambos do sexo feminino, com taxa de frequência um pouco inferior quando comparada com o grupo LMP, porém não significativa ($p=0,83$).

Em ambos os grupos, a maioria dos questionários foi respondida pelas mães dos lactentes (86,7% para ao grupo LMP e 96,2% para o grupo LT) e os demais por outros cuidadores que eram os principais responsáveis pelo cuidado da criança. A distribuição das pontuações de ambos os grupos em cada uma das 23 questões do questionário M-CHAT está ilustrada no Gráfico 1.

As questões em que os lactentes do grupo LMP mais apresentaram falhas foram: a número 1, a número 11 e a número 13 (item crítico). Embora em menor número, as falhas do grupo LM ocorreram mais nas seguintes questões: número 1, número 9 (item crítico), e número 11.

O resultado do M-CHAT por grupo e sexo está descrito na Tabela 1. Nessa tabela, os lactentes foram classificados de acordo com o resultado do questionário em: triagem negativa (com falhas em zero, uma ou até duas questões não críticas) e triagem positiva médio risco (falhas em três a seis questões) e alto risco (falhas em mais de seis questões ou em dois ou mais questões críticas). Não foi encontrada diferença entre a taxa de triagem positiva entre os dois grupos ($p=0,70$).

Entretanto, dentro da triagem negativa no quesito de falhar em nenhuma questão, foi observada uma frequência maior no grupo LT (70,8%) quando comparado ao grupo LMP (41,0%) ($p=0,04$), principalmente quando analisado o desempenho isolado das meninas (90,0% *versus* 28,6%, respectivamente) ($p<0,01$). Não foram encontradas diferenças ao analisar e comparar somente os meninos entre os dois grupos e nem realizando comparações entre meninos e meninas dentro do mesmo grupo.

Alguns fatores de risco foram analisados em ambos os grupos, comparando os lactentes com triagem positiva àqueles que apresentaram triagem negativa no M-CHAT. Os resultados estão apresentados na Tabela 2 e na Tabela 3. Considerando o grupo LT, foi observado que as médias de idade paterna e de peso de nascimento eram maiores para os lactentes com triagem positiva quando comparados aos lactentes com triagem negativa ($p<0,01$). No grupo LMP, foi observado que os lactentes com triagem positiva tinham nascido com menor idade gestacional ($p<0,01$)

quando comparados aos lactentes com triagem negativa, e apresentaram como fator de risco a displasia broncopulmonar ($p=0,02$).

DISCUSSÃO

Apesar de a literatura descrever o TEA como sendo mais comum em meninos do que em meninas (4:1) e o sexo masculino ser considerado fator de risco^{14,15}, o presente estudo encontrou frequências de triagem positiva para TEA no questionário M-CHAT próximas para ambos os sexos no grupo LMP, numa proporção de 14,3% (3/21) para o sexo masculino e 12,5% (3/24) para o sexo feminino. Já no grupo LT, houve duas triagens positivas para o sexo feminino (2/12; 16,7%) *versus* nenhuma (0/14; 0,0%) para o sexo masculino, achados que podem ser associados ao número pequeno de participantes do estudo.

O presente estudo também observou que há maior risco para TEA quanto menor a idade gestacional, teoria sustentada por estudos anteriores como o de Leavey *et al.* (2013)¹⁶, que descrevem que o risco para TEA aumenta de forma gradual à medida em que há diminuição da idade gestacional e o de Kuzniewicz *et al.* (2014)¹⁷ que apontam uma prevalência três vezes maior em crianças nascidas com menos de 27 semanas quando comparadas a crianças de termo. No entanto, não foi encontrada associação entre nascer com peso de nascimento mais baixo e risco de TEA conforme descrito Gardener, Spielgeman e Buka (2011)¹⁸, e observados nos estudos de Limperopoulos *et al.* (2008)¹⁹ e Gray *et al.* (2015)²⁰. Segundo Losh *et al.* (2012)²¹, em seu estudo envolvendo irmãos gêmeos do mesmo sexo, a cada 100 gramas a mais de peso de nascimento, o risco de desenvolver TEA reduz em 13,0%.

No grupo LT, as médias de idade paterna e de peso de nascimento eram maiores para os lactentes com triagem positiva quando comparados aos lactentes com triagem negativa ($p < 0,01$), no entanto, não foram encontrados fatores de risco associados à triagem positiva para TEA dentre os analisados, provavelmente devido ao número pequeno de lactentes avaliados nesse grupo. Com relação ao grupo LMP, nos lactentes que apresentaram triagem positiva para TEA, a DBP foi observada com maior ocorrência ($p = 0,02$). O TEA se associa à DBP, provavelmente, devido às dificuldades de oxigenação durante o período neonatal, levando à hipoxemia recorrente²³.

A taxa de prevalência de rastreio positivo para TEA encontrada no presente estudo foi de 13,3% no grupo LMP. Esses resultados são semelhantes aos encontrados por Pritchard *et al.* (2016)² que observaram triagem inicial positiva ao M-CHAT de 13,0%, e por Gray *et al.* (2015)²⁰ que observaram rastreio positivo de 13,4%, porém inferiores aos de estudos prévios que variaram de 21-41%^{14,24,25}. No entanto, nesses estudos, houve incidência significativa de crianças com distúrbios do neurodesenvolvimento, sequelas que podem ser decorrentes da própria prematuridade, e o fato de não terem sido excluídas poderia ter resultado em problemas na interpretação do teste aplicado, gerando as taxas mais elevadas^{8,19}.

De acordo com Robins *et al.* (2008)²⁶, a taxa de positividade para TEA descrita na população geral é de 1% após a aplicação do M-CHAT e da entrevista de seguimento (M-CHAT-R/F). No presente estudo, para o grupo LT, a taxa de prevalência de rastreio positivo para TEA encontrada foi de 7,7% superior às encontradas na literatura: 3,8% por Carvalho *et al.* (2013)²⁷; 3,9% por Gray *et al.* (2015)²⁰; 4,7% por Yama *et al.* (2012)²⁸; 6,5% por Pandey *et al.* (2008)²⁹; porém inferior à de 9,8% encontrada por Oner e Munir (2019)¹¹. Todos os resultados expressivos e

superiores ao estimado na população geral indicam a não raridade dos sinais precoces de TEA que podem ocorrer em crianças consideradas a ter um desenvolvimento normal.

Algumas questões do M-CHAT foram reportadas como falhas pelos pais ou cuidadores das crianças de ambos os grupos, porém de forma mais expressiva no grupo LMP. Mesmo que os lactentes não tenham apresentado rastreamento positivo para TEA, foi descrito que 64,4% do grupo LMP e 34,6% do grupo LT apresentaram falha em pelo menos uma questão ($p < 0,01$). Observa-se, portanto, que a prematuridade além de ser um fator de risco para TEA, também predispõe a criança a possíveis falhas que poderiam ser resultados de graus variáveis de atraso no neurodesenvolvimento.

Embora não forneçam o diagnóstico definitivo de TEA, os testes de triagem permitem identificar lactentes de risco para um possível transtorno do desenvolvimento neurológico e que necessitam de atenção e de estimulação precoce, devendo ser aplicado para todas as crianças nas consultas de rotina. Quanto mais cedo for possível concluir o diagnóstico, que pode ser realizado a partir dos dois anos de idade, maiores são as possibilidades de intervenção no ambiente e planejamento familiar com estimulação da neuroplasticidade infantil, diminuindo as chances de manifestações das características crônicas do TEA¹².

Os resultados apresentados devem ser interpretados com cautela. Por ter sido realizado em um serviço terciário com maternidade e seguimento ambulatorial de recém-nascidos de risco, os lactentes de ambos os grupos foram expostos à intercorrências frequentes tanto maternas quanto neonatais, porém em número maior no grupo dos muito prematuros. Dentre as limitações do estudo, estão o número pequeno da amostra de conveniência utilizada e o fato de os lactentes terem sido

avaliados apenas em um único momento e com apenas um questionário. Sugere-se o acompanhamento desses lactentes com a realização de um novo rastreamento posterior, seja através da entrevista de seguimento (M-CHAT-R/F) ou aplicação novamente do M-CHAT em conjunto com outro instrumento de triagem ou diagnóstico visando obter uma avaliação mais detalhada dessas crianças e minimização de falsos-positivos ou perda de crianças que manifestariam os sintomas em idades superiores.

Como conclusão, os lactentes muito prematuros apresentam maiores índices de falhas nas questões do M-CHAT e, quanto menor a idade gestacional, maior a chance de desenvolver TEA. No entanto, as taxas de ambos os grupos foram mais elevadas do que a encontrada na população geral, especialmente no sexo feminino. Mesmo que apresentem resultados divergentes na literatura, diversas intercorrências no período perinatal podem estar associadas à predisposição de desenvolver TEA. Os achados reforçam a ideia de que a triagem para TEA deve ser realizada rotineiramente nas consultas de puericultura em todas as crianças, visando tanto o diagnóstico quanto a intervenção precoce.

REFERÊNCIAS

1. Meldrum SJ, Strunk T, Currie A, Prescott SL, Simmer K, Whitehouse AJ. Autism spectrum disorder in children born preterm-role of exposure to perinatal inflammation. *Frontiers Neurosci.* 2013;7:1-10.
2. Pritchard MA, Dassel T, Beller E, Bogossian F, Johnston L, Paynter J, et al. Autism in toddlers born very preterm. *Pediatrics.* 2016;137:1-8.
3. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years – autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ.* 2018;67:1-23.

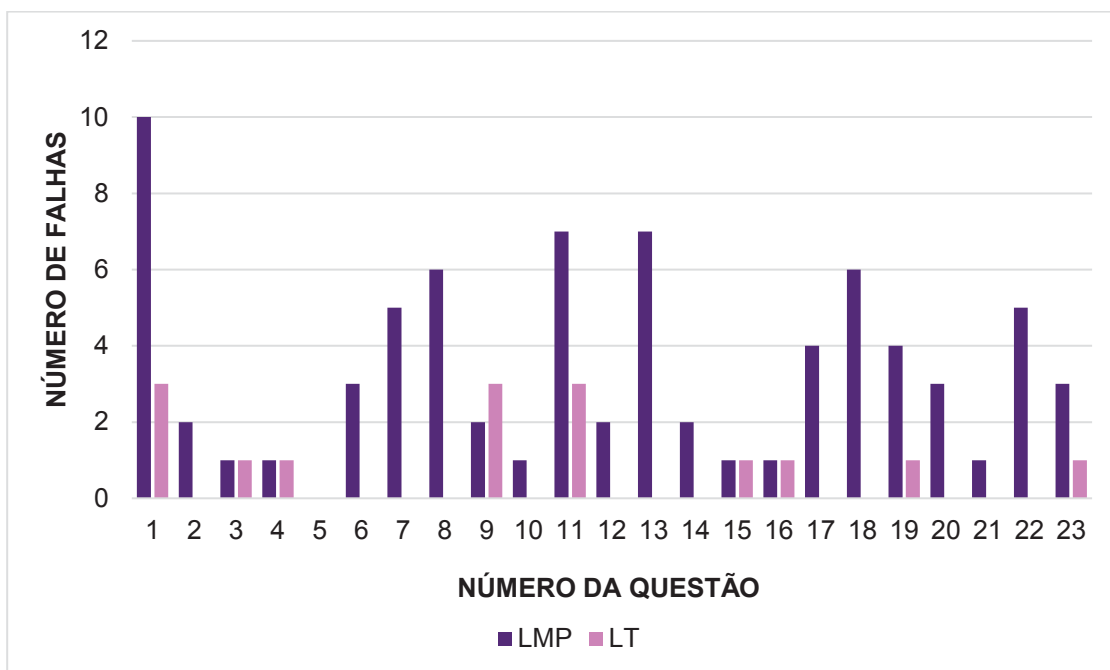
4. Lyall K, Croen G, Daniels J, Caindo MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health*. 2017;38:81-102.
5. Fezer GF, Matos MB, Nau AL, Zeigelboim BS, Marques JM, Liberalesso PBN. Características perinatais de crianças com transtorno do espectro autista. *Rev Paul Pediatr*. 2017;35:130-5.
6. Maia FA, Almeida MTC, Silveira MBS, Nunes NF, Marques ACF, Pereira ED, et al. Fatores perinatais associados ao transtorno do espectro do autismo: revisão integrativa da literatura. *Revista Norte Mineira de Enfermagem*. 2017;6:60-84.
7. Mesquita WS, Pegoraro RF. Diagnóstico e tratamento do transtorno autístico em publicações brasileiras: revisão de literatura. *J Health Sci Inst*. 2013;31:324-9.
8. Lederman VRG, Goulart AL, Santos AMN, Schwartzman JS. Rastreamento de sinais sugestivos de TEA em prematuros com muito baixo peso ao nascer. *Revista Psicologia: Teoria e Prática*. 2018;20:72-85.
9. Guisso DR. Association of Autism with Maternal Infections, Perinatal and Other Risk Factors: A Case-Control Study. *J Autism Dev Disord*. 2018;48:2010-2021.
10. Maramara LA, HE W, MING X. Pre- and perinatal risk factors for autism spectrum disorder in a New Jersey Cohort. *Journal of Child Neurology*. 2014;29:1645-1651.
11. Oner O, Munir KM. Modified Checklist for Autism in Toddlers Revised (MCHAT-R/F) in a urban metropolitan sample of young children in Turkey. *J Autism Dev Disord*. 2019;1-8.
12. Sociedade brasileira de pediatria. Triagem precoce para Autismo/ Transtorno do Espectro Autista. Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento. 2017;1:1-5.
13. Losápio M, Pondé M. Tradução para o português da escala M-CHAT para rastreamento precoce do autismo. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*. 2008;30:221-9.
14. Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR, Soul JS, Robertson RL, Moore M, et al. Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics*. 2008;121:758-65.
15. Hadjkacem I, Ayadi H, Turki M, Yaich S, Khemekhem K, Walha A, et al. Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder. *Jornal de Pediatria*. 2016;92:595-601.

16. Leavey A, Zwaigenbaum L, Heavner K, Burstyn I. Gestational age at birth and risk of autism spectrum disorders in Alberta, Canada. *J Pediatr*. 2013;162:361-8.
17. Kuzniewicz MW, Wi S, Qian Y, Walsh EM, Armstrong MA, Croen LA. Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. *The Journal of Pediatrics*. 2014;164:20-25.
18. Gardener H, Spielgeman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 2011; 128:344-55.
19. Stephens BE, Bann CM, Watson VW, Sheinkopf SJ, Peralta-Carcelen M, Bodnar A, et al. Screening for autism spectrum disorders in extremely preterm infants. *J Dev Behav Pediatr*. 2012;33:535-41.
20. Gray PH, Edwards DM, O'Callaghan MJ, Gibbons K. Screening for autism spectrum disorder in very preterm infants during early childhood. *Early Human Development*. 2015;91:271-76.
21. LOSH M, Esserman D, Anckarsater H, Sullivan PF, Lichtenstein P. Lower birth weight indicates higher risk of autistic traits in discordant twin pairs. *Psychol Med*. 2012;42:1091-1102.
22. Maia FA, Oliveira LMM, Almeida MTC, Alves MR, Saeger VSA, Silva VB, et al. Transtorno do espectro do autismo e fatores pós-natais: um estudo de caso controle no Brasil. *Rev Paul Pediatr*. 2019;37:398-405.
23. Silveira RC. Seguimento ambulatorial do prematuro de risco. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Neonatologia, 2012.
24. Kuban KCK, O'Shea TM, Allred EN, Tager-Flusberg H, Goldstein DJ, Leviton A. Positive screening on the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in extremely low gestacional age newborns. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;154:535-40.
25. Moore T, Johnson S, Hennessy E, Marlow N. Screening for autism in extremely preterm infants: problems in interpretation. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54:514-20.
26. Robins DL. Screening for autism spectrum disorders in primary care settings. *Autism*. 2008;12:537-56.
27. Carvalho FA, Paula CS, Teixeira MCTV, Zaqueu LCC, D'Antino MEF. Screening of early signs of autism spectrum disorder in children of a day care center from the city of São Paulo. *Psicol. teor. prat*. 2013;15:144-54.

28. Yama B, Freeman T, Graves E, Yuan S, Karen Campbell M. Examination of the properties of the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in a population sample. *J Autism Dev Disord.* 2012;42:23-34.

29. Pandey J, Verbalis A, Robins D, Boorstein H, Klin AM, Chawarska H, et al. Screening for autism in older and younger toddlers with the Modified Checklist for Autism in Toddlers. *Autism.* 2008;12:613-35.

GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DAS PONTUAÇÕES DE AMBOS OS GRUPOS EM CADA UMA DAS 23 QUESTÕES DO QUESTIONÁRIO M-CHAT, CHC-UFPR – 2020



FONTE: O autor (2020).

NOTA: LMP: Lactente Muito Prematuro; LT: Lactente de Termo.

TABELA 1 – RESULTADO DO M-CHAT EM AMBOS OS GRUPOS, CHC-UFPR – 2020

RESULTADO	GRUPO DE LACTENTES MUITO PREMATUROS	GRUPO DE LACTENTES A TERMO	VALOR DE p
Triagem Negativa			
- Meninos	18 (85,7%)	14 (100,0%)	0,25 ¹
- Meninas	21 (87,5%)	10 (83,3%)	0,99 ¹
- Total	39 (86,7%)	24 (92,3%)	0,70 ¹
Falharam em 0 questão			
- Meninos	10 (55,6%)	8 (57,1%)	0,78 ²
- Meninas	6 (28,6%)	9 (90,0%)	<0,01 ¹
- Total	16 (41,0%)	17 (70,8%)	0,04 ²
Falharam em 1 questão			
- Meninos	6 (33,3%)	4 (28,6%)	1,00 ²
- Meninas	9 (42,8%)	1 (10,0%)	0,10 ¹
- Total	15 (38,5%)	5 (20,8%)	0,23 ²
Falharam em 2 questões			
- Meninos	2 (11,1%)	2 (14,3%)	1,00 ¹
- Meninas	6 (28,6%)	0 (0,0%)	0,14 ¹
- Total	8 (20,5%)	2 (8,4%)	0,29 ¹
Triagem Positiva			
- Meninos	3 (14,3%)	0 (0,0%)	0,25 ¹
- Meninas	3 (12,5%)	2 (16,7%)	0,99 ¹
- Total	6 (13,3%)	2 (7,7%)	0,70 ¹
Médio Risco			
- Meninos	1 (33,3%)	0 (0,0%)	1,00 ¹
- Meninas	2 (66,7%)	1 (50,0%)	1,00 ¹
- Total	3 (50,0%)	1 (50,0%)	1,00 ¹
Alto Risco			
- Meninos	2 (66,7%)	0 (0,0%)	1,00 ¹
- Meninas	1 (33,3%)	1 (50,0%)	1,00 ¹
- Total	3 (50,0%)	1 (50,0%)	1,00 ¹

FONTE: O autor (2020).

NOTA1: ¹Teste Exato de Fisher; ²Prova do Qui-quadrado.

NOTA2: ^aTriagem negativa: falhas em zero, uma ou até duas questões não críticas.

NOTA3: ^bTriagem positiva: falhas em três ou mais das 23 questões ou pelo menos duas falhas nas questões críticas.

NOTA4: ^cMédio Risco: falhas em três a seis questões.

NOTA5: ^dAlto Risco: falhas em mais de seis questões ou em dois ou mais questões críticas.

NOTA6: M-CHAT: *Modified Checklist for Autism in Toddlers*.

TABELA 2 – FATORES DE RISCO DO GRUPO LACTENTES DE TERMO, CHC-UFPR – 2020

VARIÁVEIS	TRIAGEM POSITIVA (n=2)	TRIAGEM NEGATIVA (n=24)	VALOR DE p
Mãe \geq 35 anos	1 (50,0%)	8 (33,3%)	1,00 ²
Idade Materna – média (anos)	31,0 \pm 14,1	30,7 \pm 6,3	0,96 ¹
Pai \geq 35 anos	2 (100,0%)	10 (41,7%)	0,20 ²
Idade Paterna – média (anos)	43,0 \pm 1,4	33,5 \pm 7,6	<0,01 ¹
1º Filho	1 (50,0%)	8 (33,3%)	1,00 ²
DHEG	0 (0,0%)	8 (33,3%)	0,55 ²
Diabetes mellitus	0 (0,0%)	6 (25,0%)	1,00 ²
Sofrimento fetal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00 ²
Parto Cesárea	1 (50,0%)	12 (50,0%)	1,00 ²
Asfixia Perinatal	0 (0,0%)	3 (12,5%)	1,00 ²
Peso de nascimento – média (gramas)	3997,5 \pm 887,4	3042,1 \pm 464,5	<0,01 ¹
Idade gestacional – média (semanas)	40,0 \pm 1,4	38,6 \pm 1,3	0,23 ¹
Sexo Masculino	0 (0,0%)	14 (58,3%)	0,20 ²
Sexo Feminino	2 (100,0%)	10 (41,7%)	0,20 ²
Adequado para a idade gestacional	1 (50,0%)	20 (83,3%)	0,35 ²
Pequeno para a idade gestacional	0 (0,0%)	3 (12,5%)	1,00 ²
Grande para a idade gestacional	1 (50,0%)	1 (4,2%)	0,15 ²
Sepse neonatal	0 (0,0%)	1 (4,2%)	1,00 ²
Icterícia neonatal	0 (0,0%)	3 (12,5%)	1,00 ²

FONTE: O autor (2020).

Nota1: ^aTeste *t* de Student; ^bTeste Exato de Fisher.

Nota 2: DHEG: Doença Hipertensiva Específica da Gestação.

TABELA 3 – FATORES DE RISCO DO GRUPO LACTENTES MUITO PREMATUROS, CHC-UFPR – 2020

VARIÁVEIS	TRIAGEM POSITIVA (n=6)	TRIAGEM NEGATIVA (n=39)	VALOR DE p
Mãe \geq 35 anos	2 (33,3%)	5 (12,8%)	0,22 ^b
Idade Materna – média (anos)	31,4 \pm 14,0	27,4 \pm 6,9	0,61 ^a
Pai \geq 35 anos	2 (33,3%)	8 (20,5%)	0,60 ^b
Idade Paterna – média (anos)	31,6 \pm 12,4	31,2 \pm 8,8	0,93 ^a
1º Filho	4 (66,7%)	17 (43,6%)	0,39 ^b
DHEG	2 (33,3%)	17 (43,6%)	0,69 ^b
Diabetes mellitus	1 (16,7%)	3 (7,7%)	0,44 ^b
Corioamnionite	1 (16,7%)	3 (7,7%)	0,44 ^b
Sofrimento fetal	1 (16,7%)	6 (15,4%)	0,96 ^b
Parto Cesáreo	3 (50,0%)	27 (69,2%)	0,38 ^b
Asfixia Perinatal	3 (50,0%)	28 (71,8%)	0,35 ^b
Peso de nascimento – média (gramas)	888,3 \pm 65,5	1099 \pm 112,4	0,14 ^a
Idade gestacional – média (semanas)	27,5 \pm 1,3	29,5 \pm 5,3	<0,01 ^a
Sexo Masculino	3 (50,0%)	18 (46,2%)	1,00 ^b
Sexo Feminino	3 (50,0%)	21 (53,8%)	1,00 ^b
Adequado para a idade gestacional	5 (83,3%)	28 (71,8%)	0,66 ^b
Pequeno para a idade gestacional	1 (16,7%)	11 (28,2%)	0,66 ^b
Grande para a idade gestacional	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00 ^b
Doença da membrana hialina	6 (100,0%)	32 (80,0%)	0,56 ^b
Apneia	6 (100,0%)	26 (66,7%)	0,16 ^b
Displasia broncopulmonar	6 (100,0%)	19 (48,7%)	0,02 ^b
Hemorragia periintraventricular	4 (66,7%)	13 (33,3%)	0,17 ^b
Sepse neonatal	5 (83,3%)	31 (79,5%)	1,00 ^b
Convulsão	1 (16,7%)	1 (2,6%)	0,25 ^b
Icterícia neonatal	5 (83,3%)	35 (89,7%)	0,98 ^b

FONTE: O autor (2020).

NOTA1: ^aTeste *t* de Student; ^bTeste Exato de Fisher.

NOTA2: DHEG: Doença Hipertensiva Específica da Gestação.