

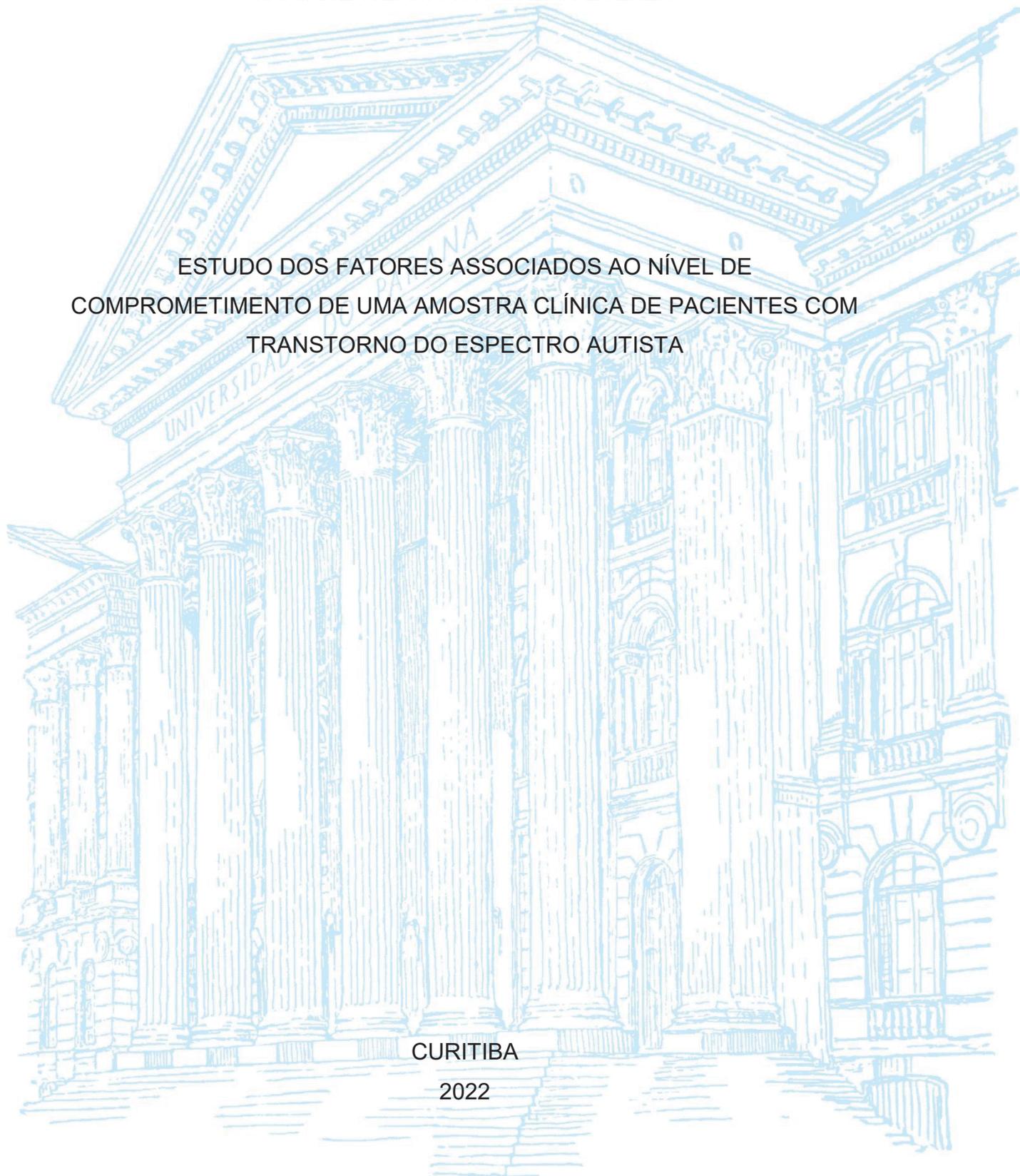
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARIANE WEHMUTH FURLAN EULÁLIO

ESTUDO DOS FATORES ASSOCIADOS AO NÍVEL DE
COMPROMETIMENTO DE UMA AMOSTRA CLÍNICA DE PACIENTES COM
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

CURITIBA

2022



MARIANE WEHMUTH FURLAN EULÁLIO

ESTUDO DOS FATORES ASSOCIADOS AO NÍVEL DE
COMPROMETIMENTO DE UMA AMOSTRA CLÍNICA DE PACIENTES COM
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Neurologia Pediátrica.

Orientador: Dr. Sérgio A. Antoniuk

CURITIBA

2022

Eulálio, Mariane Wemuth Furlan

Estudo dos fatores associados ao nível de comprometimento de uma amostra clínica de pacientes com Transtorno do Espectro Autista [recurso eletrônico] / Mariane Wehmuth Furlan Eulálio – Curitiba, 2022.

1 recurso online: PDF.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2022.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Antonio Antoniuk

1. Transtorno do Espectro Autista . 2. Fatores de risco . 3. Qualidade de vida.
I. Antoniuk, Sérgio Antonio. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 616.85882



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE - 40001016013P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **MARIANE WEHMUTH FURLAN EULÁLIO** intitulada: **ESTUDO DOS FATORES ASSOCIADOS AO NÍVEL DE COMPROMETIMENTO DE UMA AMOSTRA CLÍNICA DE PACIENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA**, sob orientação do Prof. Me.SÉRGIO ANTONIO ANTONIUK, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 25 de Março de 2022.

Assinatura Eletrônica
29/03/2022 06:50:01.0
SÉRGIO ANTONIO ANTONIUK
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
26/03/2022 10:43:17.0
RAFFAEL MASSUDA
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
12/05/2022 15:07:49.0
RUDIMAR DOS SANTOS RIESGO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO
SUL)

Assinatura Eletrônica
09/06/2022 08:16:17.0
ERASMO BARBANTE CASELLA
Avaliador Externo (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO)

Rua General Carneiro, 181 - 14º andar - CURITIBA - Paraná - Brasil
CEP 80060-900 - Tel: (41) 3360-7994 - E-mail: ppgsca@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 168344

**Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>
e insira o código 168344**

Dedico este trabalho a cada paciente autista que passou por mim, bem como as suas famílias, pois cada um, à sua maneira, me ensinou a enxergar o mundo de um modo completamente diferente.

AGRADECIMENTOS

A Deus, acima de tudo, como gratidão pela oportunidade de chegar até aqui.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Sérgio Antoniuk pelo apoio em toda essa jornada e por todo o auxílio prestado.

A todos os mestres que participaram de minha formação, em especial Dr. Isac Bruck, Dr. Alcir Francisco da Silva e Dra. Lúcia Helena Coutinho dos Santos (*in memoriam*) e a toda equipe do CENEP pela parceria em todos esses anos.

Ao meu marido João, pelo apoio incondicional e minha filha Ana Luiza por me inspirar a ser um ser humano melhor.

E meu agradecimento mais que especial aos meus queridos pacientes e suas famílias, que permitiram que esse trabalho se realizasse e que foram os verdadeiros responsáveis por moldar o meu conhecimento até aqui.

“O mundo precisa de todos os tipos de mentes.”

Temple Grandin

RESUMO

Introdução: o Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um Transtorno do Neurodesenvolvimento heterogêneo no qual há um comprometimento da comunicação social e interesses e comportamentos restritos e repetitivos. Pode ser subdividido em níveis de 1 a 3 (leve, moderado e grave) dependendo da necessidade de suporte que o indivíduo necessita. Os fatores determinantes no nível de comprometimento são principalmente o desenvolvimento de linguagem e cognitivo. Entretanto, outros fatores que podem interferir no nível de comprometimento do TEA ainda não são completamente compreendidos, entre eles estão os fatores de risco perinatais, características como gênero, atraso ou regressão de linguagem, agressividade, a presença de comorbidades neurológicas e os sintomas de comorbidades psiquiátricas. **Objetivos:** analisar como esses fatores se relacionam com o nível de comprometimento do TEA. **Material e métodos:** trata-se de um estudo observacional analítico transversal de 470 indivíduos de 1 a 18 anos com diagnóstico de TEA em acompanhamento ambulatorial. **Resultados:** houve predomínio do gênero masculino numa relação de 4:1 e do TEA nível 1 em 46% da amostra. Não houve associação de gênero com nível de comprometimento. Entre os fatores de risco perinatais, a prematuridade foi o mais frequente e está associada ao TEA nível 3, com uma prevalência 2,6 vezes maior do que no restante da amostra. Dos casos analisados, 12% apresentaram regressão na linguagem e 70% atraso de linguagem, sendo mais frequentes nos níveis 2 e 3. A agressividade esteve presente em 11% da amostra, sendo mais comum também no TEA nível 3. Entre os sintomas de comorbidades psiquiátricas, os sintomas de Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade foram mais percebidos no TEA nível 1, assim como os sintomas depressivos e a ideação suicida. Já para os sintomas de ansiedade não houve correlação com o nível do TEA. Das comorbidades neurológicas, os Transtornos de Sono foram relatados em 15% da amostra, sem relação com o nível. Já a Apraxia da Fala foi mais comum nos pacientes com TEA nível 3. A Epilepsia esteve presente em 5% da amostra, com uma prevalência 5 vezes maior no TEA nível 3 e a presença de um Eletroencefalograma alterado, com ou sem Epilepsia possui uma prevalência de 1,9 vezes maior no TEA nível 3. **Conclusão:** o TEA é um transtorno heterogêneo e fatores específicos podem interferir no seu nível de comprometimento e na qualidade de vida desses indivíduos.

Palavras-Chave: Transtorno do Espectro Autista e comorbidades; fatores de risco no Transtorno do Espectro Autista; níveis do Transtorno do Espectro Autista;

ABSTRACT

Introduction: Autism Spectrum Disorder (ASD) is a heterogeneous Neurodevelopmental Disorder that causes an impairment of social communication and repetitive behaviors. It can be divided into levels 1 to 3, depending the level of support required. Language and Cognitive Development are the most determining factors to ASD level. However, others situations can interfere with the level of ASD, such as perinatal risk factors, gender, delay or language regression, self-injury, neurological conditions and psychiatric behaviors. **Objectives:** to analyze how these factors can be related to the ASD. **Material and methods:** this is a cross-sectional analytical observational study of 470 individuals aged 1 to 18 years diagnosed with ASD in outpatient follow-up. **Results:** there was a predominance of males in a 4:1 ratio and ASD level 1 in 46% of the sample. There was no association between gender and level of commitment. Among perinatal risk factors, prematurity was the most frequent and is associated with ASD level 3, with a prevalence 2.6 times higher than in the rest of the sample. 12% presented language regression and 70% language delay, being more frequent in levels 2 and 3. Self-injury behaviors was present in 11% of the sample, being more common also in ASD level 3. Between the psychiatric disorders symptoms, the Attention Deficit Hyperactivity Disorder were more frequent in ASD level 1, as well as depressive symptoms and suicidal ideation. There was no correlation between anxiety symptoms and ASD level. Sleep Disorders were reported in 15% of the sample, with no relation to ASD level. Apraxia of Speech was more common in patients with ASD level 3. Epilepsy was present in 5% of the sample, with a prevalence 5 times higher in ASD level 3 and the presence of an abnormal Electroencephalogram, with or without Epilepsy had a prevalence 1.9 times higher in ASD level 3. **Conclusion:** ASD is a heterogeneous disorder and specific factors can interfere with its level of impairment and life quality of these individuals.

Key words: Autism Spectrum Disorder and comorbidities; risk factors in Autism Spectrum Disorder; levels of Autism Spectrum Disorder;

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - TRAJETÓRIAS POSSÍVEIS EM PREMATUROS E SUA ASSOCIAÇÃO AO TEA.....	28
FIGURA 2 - EXEMPLOS DA NECESSIDADE DE COMPREENSÃO DA HETEROGENEIDADE DO TEA.....	32
FIGURA 3 - SINTOMAS, COMORBIDADES E BIOMARCADORES DO TEA.....	33
FIGURA 4 - DIFERENTES MECANISMOS PARA ASSOCIAÇÃO DO TEA E COMORBIDADES	38
FIGURA 5 - TRAJETÓRIAS DO TEA.....	47

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – SÍNDROMES GENÉTICAS MAIS COMUMENTE ASSOCIADAS AO TEA.....	24
QUADRO 2 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO TEA DE ACORDO COM O DSM 5.....	30
QUADRO 3 – NÍVEIS DE COMPROMETIMENTO DO TEA DE ACORDO COM O DSM 5.....	50

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA, CHC-UFPR 2021.....	55
TABELA 2 – COMPARAÇÃO ENTRE AS CARACERÍSTICAS DA AMOSTRA E O NÍVEL DE COMPROMETIMENTO, CHC-UFPR, 2021.....	56
TABELA 3 – FATORES DE RISCO FAMILIARES E PERINATAIS DA AMOSTRA, CHC-UFPR, 2021.....	56
TABELA 4 – COMPARAÇÃO ENTRE PREMATURIDADE E NÍVEL DE COMPROMETIMENTO DA AMOSTRA, CHC-UFPR, 2021.....	57
TABELA 5 - CARACTERÍSTICAS DO TEA NA AMOSTRA, CHC-UFPR, 2021.....	57
TABELA 6 - COMPARAÇÃO ENTRE REGRESSÃO, ATRASO DE LINGUAGEM E NÍVEL DE COMPROMETIMENTO, CHC-UFPR, 2021.....	58
TABELA 7 - COMPARAÇÃO ENTRE CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DO TEA NA AMOSTRA E NÍVEL DE COMPROMETIMENTO, CHC-UFPR, 2021.....	59
TABELA 8 – PRESENÇA DE COMORBIDADES NA AMOSTRA, CHC-UFPR, 2021.....	60
TABELA 9 – COMPARAÇÃO ENTRE COMORBIDADES NA AMOSTRA E NÍVEL DE COMPROMETIMENTO, CHC-UFPR, 2021.....	61
TABELA 10 - COMPARAÇÃO ENTRE EPILEPSIA E REGRESSÃO NA LINGUGEM NA AMOSTRA, CHC-UFPR, 2021.....	61
TABELA 11 – CARACTERÍSTICAS DA EPILEPSIA NA AMOSTRA, CHC-UFPR, 2021.....	62
TABELA 12 – CARACTERÍSTICAS DE CADA INDIVÍDUO COM EPILEPSIA NA AMOSTRA, CHC-UFPR, 2021	63
TABELA 13 – EXAMES REALIZADOS NA AMOSTRA E ALTERAÇÕES ENCONTRADAS, CHC-UFPR, 2021.....	64
TABELA 14 – TRATAMENTO DO TEA E COMPARAÇÃO COM O NÍVEL DE COMPROMETIMENTO, CHC-UFPR, 2021.....	65
TABELA 15 – CLASSES DE DROGAS UTILIZADAS NO TRATAMENTO DO TEA, CHC-UFPR, 2021.....	66

LISTA DE SIGLAS

ADDM – *Autism and Developmental Disabilities Monitoring*

CDC - *Centers for Disease Control*

CHC- UFPR – Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

CENEP – Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas da UFPR

DAE – Droga Antiepiléptica

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DSM IV – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4^a Edição

DSM 5 – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5^a Edição

EEG – Eletroencefalograma

ISRS – Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina

QI – Quociente de Inteligência

RNM –Ressonância Nuclear Magnética

SNC – Sistema Nervoso Central

TAC – Tomografia Axial Computadorizada

TDAH – Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

TEA – Transtorno do Espectro Autista

TID – Transtornos Invasivos do Desenvolvimento

TOC – Transtorno Obsessivo-Compulsivo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 OBJETIVOS.....	16
1.1.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	16
1.1.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	16
2 REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 PANORAMA GERAL.....	17
2.1.1 Histórico	17
2.1.2 Prevalência.....	19
2.2 NEUROBIOLOGIA.....	21
2.2.1 Fatores Genéticos.....	23
2.2.2 Fatores Ambientais e Perinatais.....	26
2.3 CARACTERÍSTICAS.....	29
2.3.1 Critérios Diagnósticos	29
2.3.2 Heterogeneidade.....	31
2.3.3 Comprometimento Cognitivo e de Linguagem.....	34
2.4 COMORBIDADES.....	36
2.4.1 Comorbidades Neurológicas	38
2.4.2 Comorbidades Neuropsiquiátricas	42
2.5 TRATAMENTO E PROGNÓSTICO.....	44
2.5.1 Tratamento.....	44
2.5.2 Prognóstico.....	46
3 MATERIAL E MÉTODOS	48
3.1 TIPO DE ESTUDO.....	48
3.2 LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO.....	48
3.3 POPULAÇÃO FONTE	48
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	48
3.5 AMOSTRA	48
3.6 HIPÓTESE	49
3.7 VARIÁVEIS DO ESTUDO	49
3.8 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO	53
3.9 REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS	53

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA	54
3.11 ÉTICA EM PESQUISA	54
3.12 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA	54
3.13 FOMENTO PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS	54
4 RESULTADOS	55
4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA AMOSTRA.....	55
4.2 FATORES DE RISCO FAMILIARES E PERINATAIS	56
4.3 COMPROMETIMENTO DE LINGUAGEM E COGNITIVO.....	57
4.4 COMORBIDADES	59
4.5 TRATAMENTO	65
5 DISCUSSÃO	67
5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA AMOSTRA.....	67
5.2 FATORES DE RISCO GENÉTICOS E PERINATAIS	69
5.3 COMPROMETIMENTO DE LINGUAGEM E COGNITIVO.....	71
5.4 COMORBIDADES	72
5.5 TRATAMENTO	76
5.6 LIMITAÇÕES E IMPORTÂNCIA DO ESTUDO.....	77
6 CONCLUSÕES	78
REFERÊNCIAS	80
ANEXO 1	89
ANEXO 2	91

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é o Transtorno do Neurodesenvolvimento que mais cresce em números nos últimos anos, acometendo hoje uma em cada 54 crianças em idade escolar nos Estados Unidos. Sua descrição inicial ocorreu há mais de 70 anos e sua neurobiologia ainda não é completamente compreendida (KANNER, 1943; CDC, 2020).

Estudos apontam para a hipótese de que o TEA é um transtorno causado por alterações na organização neuronal-cortical, que ocorrem devido a uma predisposição genética somada a fatores ambientais. Essas alterações levam a problemas no processamento de informações que afetam o desenvolvimento das habilidades sociais e de comunicação nos primeiros anos de vida (PARDO; EBERHARDT, 2007; VOINEAGU; YOO, 2007; MALONEY; RIEGER; DAUGHERTY, 2013, MAHAJAN; MOSTOFISKY, 2015).

O diagnóstico do TEA é clínico, baseado na presença dos critérios definidos na quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM 5). Em 2013, foi incluído em sua nomenclatura o termo 'Espectro' permitindo sua classificação em diferentes níveis de comprometimento, sendo o Nível 1 o mais leve e que necessita de menor suporte e o Nível 3 o mais grave, com necessidade de maior suporte (APA, 2013).

A definição dos níveis de comprometimento do TEA está relacionada à necessidade de suporte nas diferentes fases da vida e sofre interferência de fatores como o comprometimento de linguagem e cognitivo, além da presença de comorbidades neuropsiquiátricas. A heterogeneidade do TEA é a sua característica mais marcante e é importante compreender como cada um desses fatores pode interferir no nível de comprometimento (MAIS et al., 2017; LOMBARDO; MENG-CHUAN; BARON-COHEN, 2019).

Quanto maior o comprometimento de linguagem, por exemplo, maior o impacto no desenvolvimento intelectual e na gravidade do TEA. Assim como o comprometimento cognitivo também impacta nas limitações de comunicação, além de aumentar comportamentos auto e heteroagressivos, piorar as habilidades sociais e causar maior limitação em atividades diárias (POSAR; VISCONTI, 2020).

A frequência de comorbidades neuropsiquiátricas como os Transtornos de Sono, Transtornos de Linguagem, Epilepsia, Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), Transtornos de Ansiedade, Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) e Depressão é variável na literatura e de difícil identificação. Mesmo em pacientes com linguagem preservada, a externalização de sentimentos está comprometida. Não é fácil detectar e reconhecê-las, pois estas podem ser mascaradas pelos próprios sintomas do TEA (MAZZONE; RUTA; REALE, 2012).

As comorbidades associadas ao TEA podem ter um profundo impacto em sua qualidade de vida e desenvolvimento, interferindo em seu nível de comprometimento. Apesar de sua alta prevalência, muitas dessas comorbidades não são rotineiramente investigadas (TYE et al., 2019; BERG et al., 2011).

Conhecer a heterogeneidade do TEA é de extrema importância para definir modalidades de tratamento, afinal, sua ampla variabilidade de apresentação reflete diretamente em respostas diferentes aos tratamentos padronizados, tanto clínicos, com os diferentes tipos de terapias, quanto farmacológicos (LOMBARDO; MENG-CHUAN; BARON-COHEN, 2019).

Por fim, o prognóstico do TEA está diretamente relacionado com o diagnóstico e intervenções precoces. Além disso, o seu curso ao longo da vida varia de acordo com o nível de comprometimento destes indivíduos e com possibilidade de melhora significativa mesmo em casos inicialmente mais graves (ELDER et al., 2017).

O propósito deste estudo é avaliar os possíveis fatores associados ao nível de comprometimento do TEA em uma amostra heterogênea.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Principal

Analisar os fatores que se relacionam com o nível de comprometimento do TEA em uma amostra clínica.

1.1.2 Objetivos Secundários

a) Descrever as características da amostra em relação a gênero, idade atual e idade de diagnóstico;

b) Identificar seus os fatores de risco familiares e perinatais;

c) Descrever a prevalência de sintomas específicos como: alterações no processamento sensorial, estereotipias motoras, interesses restritos, agressividade, atraso de linguagem e regressão no desenvolvimento;

d) Descrever o comprometimento de linguagem e cognitivo;

e) Identificar a presença de sintomas de Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), de Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) e de sintomas ansiosos e depressivos;

f) Identificar a presença das seguintes comorbidades: Epilepsia, Apraxia da Fala, Transtornos de Sono;

g) Nos casos com Epilepsia, caracterizar o tipo de crise, refratariedade, idade de início e uso de medicações;

h) Avaliar presença de outras comorbidades como síndromes genéticas e doenças neurológicas associadas;

i) Avaliar as alterações em exames complementares de eletroencefalograma (EEG), neuroimagem e genéticos quando presentes;

j) Avaliar o acesso às terapias e o tratamento medicamentoso.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 PANORAMA GERAL

O TEA é o Transtorno de Desenvolvimento que mais cresce em número de diagnósticos no mundo atualmente. Foi descrito na década de 40 e desde então sua definição e seus critérios diagnósticos já foram modificados diversas vezes. Ainda assim, sua etiologia e neurobiologia não foram completamente elucidadas e pesquisadores no mundo todo tentam encontrar respostas. Para compreender sua situação geral é necessário compreender seu histórico e prevalência nos dias atuais.

2.1.1 Histórico

Leo Kanner foi classicamente o primeiro a descrever o TEA através de um relato de onze casos intitulado “*Autistic Disturbance of Affective Contact*”, em 1943, no *Johns Hopkins Hospital*, nos Estados Unidos. Seu relato descreve crianças de dois a onze anos, sendo oito meninos e três meninas, com condições que diferiam de tudo o que já havia sido relatado e com fascinantes peculiaridades. Suas características permitiriam classificá-las em uma síndrome clínica específica. Muitas destas crianças haviam sido anteriormente diagnosticadas com deficiência intelectual ou esquizofrenia. (KANNER, 1943).

Na mesma época, em 1944, em Viena, Hans Asperger coincidentemente publicou um artigo descrevendo uma nova condição, utilizando o termo “*Autistic Psychopathy*”, porém, seu artigo recebeu menor notoriedade, principalmente por ter sido escrito e publicado em alemão. Asperger descreveu crianças que se pareciam com “pequenos adultos” e interessou-se particularmente pelas formas mais leves de comprometimento em crianças com habilidades específicas e comportamentos peculiares (ASPERGER, 1944; FRITH, 1991).

Posteriormente, em sua homenagem, a Síndrome de Asperger passou a fazer parte dos Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TID) descritos na quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM IV) até o início de 2013 (APA, 1994).

No final da década de 70, com o surgimento de novos casos, e a divulgação do conhecimento sobre o assunto, o termo *Autismo* passou a ser amplamente utilizado, como um Transtorno do Neurodesenvolvimento, com prováveis bases neurológicas ainda não bem determinadas. Na época já era definido como comprometimento no desenvolvimento das habilidades sociais e de comunicação, associado à resistência a mudanças, estereotípias motoras e outras características comportamentais, iniciado nos primeiros anos de vida, e em grande parte associado à Deficiência Intelectual, e passou a fazer parte da classificação dos TID listados no DSM IV (APA, 1994; WING, 1981; DONVAN; ZUCKER, 2017).

Em 2013, as mudanças decorrentes de anos de revisão, por um Comitê de Transtornos do Neurodesenvolvimento criado especificamente para essa finalidade, deram origem ao DSM 5, com os critérios de TEA conhecidos hoje recebendo o nome de *Transtorno do Espectro Autista* e eliminando as subdivisões anteriormente conhecidas, como Autismo Clássico, Autismo Atípico ou Sem Outra Especificação e Síndrome de Asperger (APA, 2013; MAIS, 2017).

Um dos principais fatores que motivou a mudança na nomenclatura e eliminação das subdivisões era a falta de concordância frequente entre diferentes avaliadores em classificar, principalmente autistas de alta funcionalidade, em diferentes categorias, dada a sua grande heterogeneidade (LOMBARDO; MENG-CHUAN; BARON-COHEN, 2019).

Por fim, a retirada do termo *Síndrome de Asperger* envolve polêmicas, como recentes descobertas do seu possível envolvimento de Hans Asperger com o nazismo, como relata Herwig Czech (2018) em seu artigo intitulado: "*Hans Asperger, National Socialism, and 'race hygiene' in Nazi-era Vienna*". Segundo o autor, Asperger conseguiu se acomodar ao regime nazista e foi recompensado por suas afirmações de lealdade com oportunidades de carreira. Ele se juntou a várias organizações relacionadas a políticas de higiene racial, incluindo esterilizações forçadas e, em várias ocasiões, cooperou ativamente com o programa de "eutanásia" infantil, trazendo à tona um papel muito mais problemático desempenhado por este pioneiro da pesquisa sobre o TEA. Esse é mais um motivo da eliminação do uso deste epônimo (CZECH, 2018).

Atualmente, os critérios diagnósticos para o TEA estão definidos no DSM 5 e configuram um Transtorno de Neurodesenvolvimento no qual existe um prejuízo significativo da comunicação social, com interesses e comportamentos restritos e repetitivos, em níveis diferentes de comprometimento, presentes desde o início da infância. Tais características serão exploradas à frente (APA, 2013).

2.1.2 Prevalência

A prevalência do TEA aumenta a cada ano no mundo e são vários os fatores responsáveis por esse crescimento. Dentre eles, está a provável associação com fatores genéticos, ambientais, a maior disponibilidade de informação para a população e a ampliação dos critérios diagnósticos (MAIS et al., 2017).

Desde 2000, foi estabelecido nos Estados Unidos a *Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM)*, uma rede vinculada ao *Centers for Disease Control (CDC)* responsável pela coleta de dados, criada com o objetivo de estimar a prevalência do TEA no país. O primeiro levantamento desta rede contava com de 20 diferentes locais nos Estados Unidos, e entre os anos de 2000 e 2002, foi de 6,6 casos em cada 1000, ou seja, uma em cada 150 crianças com 8 anos de idade tinham o diagnóstico de TEA. Em 2008 esse número elevou-se para uma em cada 88 crianças. Em 2010, foram avaliados dados de 363 mil crianças de 8 anos, de 11 diferentes estados americanos, equivalente à 9% da população nessa faixa etária e a prevalência foi de uma em cada 68 crianças. A diferença entre os gêneros foi de 4,5 meninos para uma menina e a média de idade do diagnóstico foi de 44 meses (CDC, 2014).

Já em 2020, novo documento foi lançado, com referência ao levantamento feito em 2016, com avaliação de dados de crianças nascidas em 2008, de 11 estados americanos, com prevalência de TEA de 18,5 para cada 1000, ou 1 em cada 54 crianças. A diferença entre os gêneros foi de 4,3 meninos para cada menina, com média de idade de diagnóstico de 51 meses. A prevalência de TEA foi 10% maior que o levantamento de 2014 e 175% maior (2,8 vezes) comparativamente aos anos de 2000-2002 (CDC, 2020).

Fatores culturais podem implicar em diferenças na caracterização de alguns dos critérios diagnósticos em outros locais do mundo, como o contato visual, por exemplo, em países asiáticos. Ainda assim, em países asiáticos, a média de prevalência antes da década de 80 era de 1,9 casos para cada 10.000, chegando a 14,8 para cada 10.000 entre 1980 e 2010 (MAIS et al., 2017).

A combinação da ampliação dos critérios diagnósticos, a metodologia empregada em estudos epidemiológicos, o tamanho da amostra, o ano de publicação e fatores geográficos, dificultam esses levantamentos em outros locais do mundo, tornando difícil quantificar esse impacto em demais países (MAIS et al., 2017).

Da mesma forma no Brasil, assim como nos outros países da América Latina, a prevalência do TEA não é bem documentada. Baseando a estimativa de prevalência nos números americanos e europeus (esses últimos em torno de 1% da população), estimava-se em 2011 que no Brasil mais de 1,5 milhões de brasileiros teriam o diagnóstico de TEA. Apenas um estudo piloto, realizado na cidade de Atibaia, interior do estado de São Paulo em 2011, com 1470 crianças entre 7 e 12 anos, caracterizou essa prevalência, resultando em 0,3% da população (PAULA et al., 2011).

O número de pesquisas no Brasil tem aumentado nos últimos anos, porém, estas ainda estão concentradas em poucas regiões, com pequenas amostras, refletindo a precariedade de investimentos em pesquisa no nosso país. O número de casos subdiagnosticados ainda é alto em todas as regiões do Brasil, e o diagnóstico ainda é muito tardio. Há escassez de centros especializados no diagnóstico, tratamento e pesquisa do TEA, e a precariedade de acesso ao atendimento diminui as chances de um melhor prognóstico para esses pacientes (PAULA et al., 2011; GOMES et al., 2015).

Recentemente, políticas públicas em defesa da pessoa com TEA foram criadas no país, incluindo a Lei Federal de número 12.764 de 2012, estabelecida como Lei de Proteção aos Direitos da Pessoa com TEA. Porém, ainda há muito que se desenvolver na prática a partir dessas políticas públicas (BRASIL, Decreto-lei n. 12.764, de 27 de dezembro de 2012).

O TEA não pode mais ser considerado um Transtorno raro. As pesquisas em torno do tema têm aumentado significativamente nos últimos

anos e apesar de todos os esforços da comunidade científica, fatores como a etiologia, neurobiologia e tratamento do TEA ainda não estão completamente esclarecidos (MAIS et al., 2017).

Os efeitos diretos e indiretos do TEA são substanciais e se estendem por todos os setores da sociedade, incluindo saúde, educação, assistência social, habitação e emprego, com alta carga econômica, limitando a inserção de adultos no mercado de trabalho que permanecem dependentes de suas famílias na vida adulta. As previsões de custos anuais médicos, não médicos e de produtividade são projetados para chegar a cerca de US\$ 500 bilhões em 2025 apenas nos Estados Unidos. A importância de cuidados adequados, estruturas de apoio para os indivíduos afetados e suas famílias, além de tratamentos eficazes são essenciais para interferir diretamente no prognóstico desses indivíduos (MAIS et al., 2017).

2.2 NEUROBIOLOGIA

O crescimento exponencial do TEA nas últimas décadas tem estimulado milhares de pesquisadores no mundo a tentar explicar os fatores envolvidos na sua etiologia e neurobiologia, seja em seus fatores genéticos, ambientais ou de funcionamento cerebral com estudos de EEG e neuroimagem (PARDO; EBERHARDT, 2007; VOINEAGU; YOO, 2007; MALONEY; RIEGER; DAUGHERTY, 2013, MAHAJAN; MOSTOFKY, 2015).

Estudos de neuroimagem funcional e neuropatologia apontam para a hipótese de que o TEA é um transtorno decorrente de alterações na organização neuronal-cortical, que ocorrem por uma predisposição genética, levando a problemas no processamento de informações em diferentes locais no cérebro, incluindo a organização sináptica e dendrítica e as vias de conectividade cerebrais que afetam o desenvolvimento das habilidades sociais e de comunicação nos primeiros anos de vida (PARDO; EBERHARDT, 2007; VOINEAGU; YOO, 2007; MALONEY; RIEGER; DAUGHERTY, 2013, MAHAJAN; MOSTOFKY, 2015).

Analisando o próprio desenvolvimento normal com estudos de neuroimagem, é possível compreender as etapas de desenvolvimento cerebral. É amplamente aceito o fato de que o desenvolvimento neurológico ocorre

numa relação dinâmica entre fatores genéticos e experiências vivenciadas pela criança em sua aprendizagem e em como a mesma é estimulada. Embora o desenvolvimento cerebral se inicie no ambiente intrauterino, o pico de sinaptogênese ocorre nos dois primeiros anos de vida mediante estimulação e experiências de fatores externos (MAHAJAN; MOSTOFISKY, 2015).

Durante a infância e adolescência essas conexões são esculpidas através da poda neuronal. O cérebro atinge 80% do seu peso adulto nos dois primeiros anos de vida e o seu volume total aos 5 anos, com uma redução de substância cinzenta após os 12 anos de idade e com aumento de volume da substância branca até o final da adolescência. Há também uma variação regional de amadurecimento, sendo que, áreas de córtex primário se desenvolvem antes do córtex de associação, sendo as áreas de funções cognitivas superiores as últimas a amadurecer (MAHAJAN; MOSTOFISKY, 2015).

Em crianças com TEA, acredita-se haver um crescimento acelerado cerebral e uma alteração na circuitaria neuronal principalmente em córtex pré-frontal, temporal e cerebelar, sugerindo tratar-se de uma desordem de córtex de associação e funções cognitivas superiores (MAHAJAN; MOSTOFISKY, 2015).

Estudos de neuroimagem de irmãos de indivíduos com TEA mostram diferença no desenvolvimento do “cérebro social”, constituído de áreas amplamente distribuídas, responsáveis por processar e modular informações, relacionadas à empatia, Teoria da Mente e processamento de faces. Essas áreas incluem neurônios na região medial do córtex pré-frontal, giro fusiforme, sulco temporal superior, junção têmporo-parietal e amígdala. Essas alterações incluem a percepção visual, auditiva, somatosensorial, cognição social, regulação social e controle das emoções e comportamentos (DEAN; FREEMAN; LAINHART, 2020).

Entretanto, embora esses indicativos expliquem diversas características do TEA, esses elementos ainda não estão completamente elucidados, e na prática clínica ainda não são aplicáveis e não existem biomarcadores específicos para o TEA (DEAN; FREEMAN; LAINHART, 2020).

2.2.1 Fatores Genéticos

A causa do TEA é comumente descrita como uma predisposição genética combinada a fatores ambientais, através de mecanismos da epigenética. Deleções e duplicações herdadas ou *de novo* e variantes raras e comuns são estudadas na herança genética do TEA (MAIS et al., 2017).

Três fatores principais sustentam a teoria de que o TEA está associado a fatores genéticos: a herdabilidade, o fenótipo ampliado e a associação com dezenas de síndromes genéticas conhecidas (GESCHWIND, 2011).

A herdabilidade é a proporção da variância fenotípica que pode ser explicada por fatores herdados. É caracterizada pela frequência de concordância entre gêmeos mono e dizigóticos. A herdabilidade no TEA é alta, variando de 50 a 92% em gêmeos monozigóticos e de 0 a 30% em gêmeos dizigóticos. Uma vez que compartilham do mesmo DNA (Ácido Desoxirribonucleico) e do mesmo ambiente intrauterino, essa frequência aumentada reflete forte influência dos fatores genéticos. Além disso, em gêmeos dizigóticos, assim como em irmãos, o risco de recorrência do TEA é maior em relação à população em geral, cerca de 10 a 20 vezes. O risco de um segundo filho ter TEA de 18,7% e se tiver 2 filhos com TEA, para um terceiro filho, a chance é de 32,2% (GESCHWIND, 2011; SADIN et al., 2013, IVANOV et al., 2015).

O termo “fenótipo ampliado” refere-se a características de linguagem, comunicação social e a presença de comportamentos e interesses restritos e repetitivos em parentes que, apesar de não preencherem os critérios para o diagnóstico clínico do transtorno, expressam traços de personalidade e sintomas subclínicos bem característicos. Esse termo reflete a expressão fenotípica incompleta, explicando a maior suscetibilidade genética para o desenvolvimento do TEA em algumas famílias. O estudo de Mehdizadehfar et al. (2020) é um exemplo desta característica. O padrão de conectividade de pais de crianças com TEA foi estudado em tarefas de reconhecimento de emoções em expressões faciais e os mesmos apresentaram dificuldades significativas nesta área, reforçando a hipótese (GESCHWIND, 2011, ENDRES, 2015; MEHDIZADEHFAR et al. de 2020).

Por fim, a frequente associação de TEA com síndromes genéticas conhecidas também evidencia os fatores genéticos do TEA. Os termos “TEA Síndrômico”, ou “Secundário” são usados para descrever o TEA em associação a síndromes ou doenças genéticas como a Síndrome do X-Frágil, Esclerose Tuberosa, Síndrome de Angelman, Prader-Willi, Di George, entre dezenas de outras. Nesses casos, em geral, existe uma maior prevalência de Deficiência Intelectual, dismorfismos e maior associação com Epilepsia.

Algumas das síndromes mais frequentemente associadas ao TEA e suas características estão listadas no Quadro 1 (VOINEAGU; YOO, 2007; MALONEY; RIEGER; DAUGHERTY, 2013; GESCHWIND, 2011).

QUADRO 1 - SÍNDROMES GENÉTICAS MAIS COMUMENTE ASSOCIADAS AO TEA.

SÍNDROME	GENE	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	FENÓTIPO
X-Frágil	FMR1	Epilepsia em 50-80% e Deficiência Intelectual 95%	Face alongada, macroorquidia, orelhas proeminentes
Esclerose Tuberosa	TSC1 e TSC 2	Rabdomiossarcoma cardíaco, displasias corticais, cistos renais, astrocitomas Epilepsia em 90% e Deficiência Intelectual em 75%	Máculas hipopigmentadas em forma de folhas, fibromas, hamartomas de retina
Prade-Willi	15q11-13	Obesidade	Baixa estatura, mãos e pés pequenos, hipotonia
Angelman	15q11-13	Comprometimento importante linguagem em 90%	Hipopigmentação pele, olhos e cabelos, riso fácil, hipertelorismo ocular
DiGeorge	22qDS	Hipocalcemia, disgenesia renal, cardiopatia, imunodeficiência	Fenda palatina

FONTE: Adaptado de VOINEAGU; YOO, 2007; MALONEY; RIEGER; DAUGHERTY, 2013; GESCHWIND, 2011.

Mesmo sabendo dessa associação genética, anormalidades podem ser detectadas em exames em apenas 20% dos indivíduos com TEA e cada uma das alterações genéticas, mesmo as mais comuns, se tomadas individualmente representam menos de 1 a 2% dos casos. Estima-se que 400-1000 genes estão envolvidos na susceptibilidade ao TEA (MAIS et al., 2017; OUSLEY; CERMAK, 2014; VOINEAGU; YOO, 2013).

A complexidade dos mecanismos genéticos no TEA ainda não está bem elucidada. Este ainda é um quebra-cabeça complexo a ser mais bem compreendido nos próximos anos. O que se sabe é que fatores genéticos são somados a fatores ambientais diversos e através de mecanismos epigenéticos, como metilação do DNA e modificação de histonas atuam de maneiras diferentes e complexas no SNC (IVANOV et al., 2015).

Por fim, alterações no funcionamento de neurotransmissores também possuem seu papel na neurobiologia do TEA.

Diversas evidências apontam para o importante papel do sistema serotoninérgico em doenças mentais em geral. Para o TEA, isso ocorre devido à capacidade de a serotonina modular o processo de desenvolvimento cerebral, como um agente morfogenético que atua na diferenciação no cérebro fetal. Outro achado é que em áreas límbicas do cérebro de pacientes com TEA encontra-se rica inervação serotoninérgica e essas áreas estão envolvidas com a parte emocional, social, sensorial, inibição do comportamento, agressividade, sono e humor (WIGGINS et al., 2013; KINAST et al., 2013).

Atualmente sabe-se que a dopamina também possui um papel fundamental numa ampla gama de sintomas de doenças neurológicas e psiquiátricas, como Esquizofrenia, TDAH e o próprio TEA. É a catecolamina mais abundante no cérebro de mamíferos, encontrada de modo circunscrito no SNC, onde exerce diferentes atividades, como o controle da atividade e motora, da cognição, das emoções, do reforço positivo, da resposta imune, motivação e atenção, bem como funções endócrinas (ARIAS; POPPEL, 2007; ROTHMOND; WEICKERT; WEBSER, 2012).

A investigação do papel da dopamina no TEA se intensificou após a observação do efeito positivo dos antipsicóticos (bloqueadores de dopamina) em aspectos como a hiperatividade e agressividade. Estudos mais recentes envolvendo neuroimagem demonstram também aumento do funcionamento do sistema dopaminérgico no córtex pré-frontal. A disfunção desse sistema pode ainda estar relacionada a comportamentos de agressividade e impulsividade em adultos com TEA (NAKAMURA et al., 2010; REIERSEN; TODOROV, 2011).

Por fim, acredita-se que muitos desses genes assim como as alterações em neurotransmissores, interfiram em diferentes mecanismos neurológicos como alterações na migração neuronal, organização cortical, formação

sináptica e de dendritos, interferindo diretamente na plasticidade cerebral. Esses mecanismos explicam boa parte das alterações encontradas em neuroimagem e neuropatologia, já inclusive demonstradas *in vitro*, mas ainda não completamente elucidadas (VOINEAGU e YOO, 2007; GESCHWIND, 2011; MALONEY, RIEGER e DAUGHERTY, 2013; LEPPA et al., 2016; DE LA TORRE-UBIETA et al., 2016; WU et al., 2016).

2.2.2 Fatores Ambientais e Perinatais

Mesmo existindo diversos genes elencados como possíveis candidatos à susceptibilidade ao TEA, nenhum se mostrou ainda determinante de forma isolada (LEPPA et al., 2016, DE LA TORRE-UBIETA et al., 2016, WU et al., 2016).

Os mesmos genes associados ao TEA em alguns indivíduos podem estar relacionados a outros Transtornos do Neurodesenvolvimento, como Deficiência Intelectual, ou ainda, Transtorno de Ansiedade, Depressão e sintomas psicóticos, levando à hipótese de que fatores ambientais (como exposição a toxinas, desnutrição ou alterações no ambiente intrauterino) possam interferir no risco de desenvolvimento do TEA (OUSLEY; CERMAK, 2014).

Além disso, existe uma ampla variabilidade fenotípica de indivíduos com TEA com um mesmo gene alterado, o que leva a crer que essa variabilidade fenotípica também possa resultar de fatores ambientais e perinatais (OUSLEY; CERMAK, 2014).

Fatores de risco perinatais podem ocasionar a diminuição de fatores de crescimento neurotróficos que sustentam e dão suporte ao crescimento, sobrevivência e diferenciação neuronal. Além disso, este é um período de maior vulnerabilidade cerebral, com maior susceptibilidade a influências ambientais como a exposição a poluentes orgânicos e infecções durante a gestação (MAIS et al., 2017).

Diversos estudos tentam especificar e separar esses fatores de risco e sua exposição no período neonatal, porém sua metodologia na maioria das vezes é limitada ou de difícil realização (MAIS et al., 2017).

O estudo de Qutranji et al. (2021), avaliou crianças com TEA do Norte do Chipre, comparando com grupo controle e analisou a exposição de fatores possivelmente interferentes na gestação divididos em maternos e neonatais. Os fatores maternos encontrados como risco para TEA foram transtornos mentais na gestação, como Ansiedade e Depressão, Tireoidite de Hashimoto, anemia, uso de antiácidos com alumínio, exposição prolongada à poluição sonora durante a gestação e mais de dois abortos prévios. Fatores protetores foram: uso de multivitamínicos e ameaças de aborto. Fatores como tabagismo, hipertensão e diabetes gestacional não tiveram impacto, assim como o consumo de frutos do mar ou cafeína. A idade materna ou paterna também não teve relação com o risco de TEA (QUTRANJI et al., 2021).

Neste mesmo estudo, os fatores neonatais associados ao TEA foram: peso de menos de 2500g, gênero masculino e exposição à tomografia ou ressonância no primeiro ano de vida. A ingesta de ferro nos primeiros seis meses foi um fator protetor e outros fatores como icterícia, via de parto, hipóxia neonatal, uso de vitamina D, medicações para refluxo e intolerâncias alimentares não foram significativos (QUTRANJI et al., 2021).

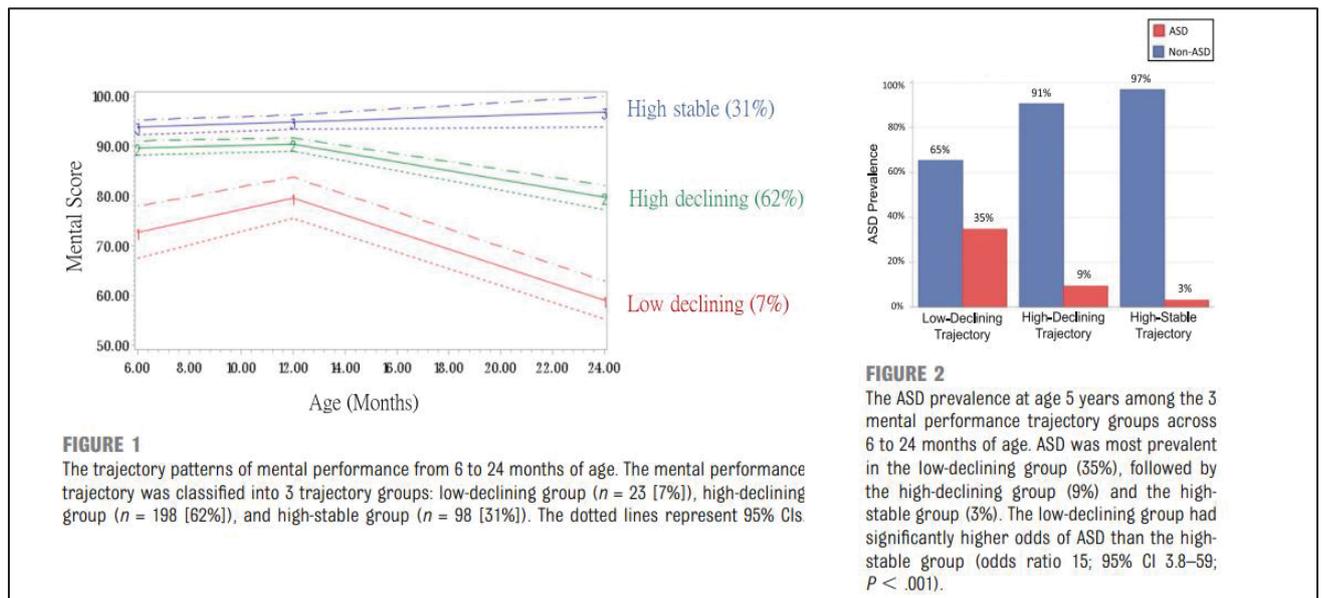
A prematuridade também é sabidamente um fator de risco perinatal para o desenvolvimento do TEA, acometendo 7% dos recém-nascidos pré-termo. A exposição a inúmeros procedimentos, estimulação intensa com sons, luzes, uso de equipamentos e procedimentos das Unidades de Terapia Intensiva neonatais são fontes geradoras de estresse e esses podem ser gatilhos para transformações funcionais, microestruturas e metabólicas em diversas regiões do cérebro. Em estudo brasileiro, 50% dos recém-nascidos pré-termo pontuaram de maneira a ter risco para TEA quando realizada a escala *Modified Checklist for Autism in Toddlers* após um ano de idade (FENOGLIO et al., 2017; HOLANDA et al., 2020).

Um importante artigo, publicado em 2020, inclusive traça diferentes trajetórias possíveis de maior risco para desenvolvimento do TEA em prematuros, baseadas no desenvolvimento neurológico nos primeiros anos de vida, avaliado pela *Bayley Scales of Infant Development*. Este estudo estratifica a população de prematuros de acordo com seu desenvolvimento, em três padrões de trajetórias de desenvolvimento mental: alto e estável, alto e em declínio e baixo e em declínio e o risco de associação com TEA até os 5 anos

de idade é significativamente mais alto em crianças com desenvolvimento já abaixo do esperado e que apresentam um declínio em suas aquisições de habilidades após os 12 meses de idade (CHEN et al., 2020).

A Figura 1 abaixo mostra essas diferentes trajetórias. No primeiro gráfico, ao lado esquerdo, foram desenhados os três possíveis padrões de trajetória de desenvolvimento da performance mental dos 6 aos 24 meses de idade. O grupo no traçado mais inferior, chamado de *Low Declining* apresentou um declínio nas suas habilidades, que já eram as mais inferiores, por volta dos 12 meses. Na segunda curva, *High Declining*, também houve um declínio mais discreto nessas funções. Já na terceira curva, a *High Stable* o desenvolvimento foi ascendente. O gráfico ao lado, por fim, mostra que associação com TEA foi muito maior em criança com o padrão de desenvolvimento da curva *High Declining*, mostrando que mesmo entre prematuras existe uma heterogeneidade no desenvolvimento.

FIGURA 1: TRAJETÓRIAS POSSÍVEIS EM PREMATUROS E SUA ASSOCIAÇÃO AO TEA.



FONTE: CHEN et al., 2020.

Tecnologias de reprodução assistida também podem ser um fator de risco para o desenvolvimento do TEA. De acordo com metanálise publicada em 2021, o risco de TEA é maior, exceto em gestações que resultem em neonato único. Porém, esse dado isoladamente é difícil de ser avaliado, pois pessoas que recorrem a métodos de Fertilização *in vitro* em geral possuem diferentes

dificuldades para uma gestação natural, que podem variar desde idade paterna e materna avançadas, abortos prévios ou outras doenças que causam infertilidade e que por si só também são fatores de risco para TEA (ANDREADOU et al., 2021).

Mais estudos são necessários para auxiliar na compreensão do impacto dos fatores ambientais sobre os fatores genéticos. Um estudo sueco de Falck-Ytter et al. chamado *The Babytwins Study Sweden*, está analisando de maneira longitudinal e de forma multimodal o desenvolvimento de gêmeos, com o objetivo de discriminar fatores genéticos e ambientais no desenvolvimento do neurológico infantil. Foram recrutados 311 pares de gêmeos, com análise de EEG, testes de *Eye Tracking*, análise de DNA e questionários e análises comportamentais. Essas crianças serão analisadas aos 5, 14, 24 e 36 meses de idade. Trata-se de um estudo promissor na investigação de componentes ambientais e genéticos de transtornos como o TEA. Seus resultados futuros são aguardados (FALCK-YTTER at al, 2021).

2.3 CARACTERÍSTICAS

O TEA é um Transtorno de Desenvolvimento extremamente heterogêneo. Mesmo após uma extensa revisão nos critérios do DSM em 2013, ainda assim sua categorização é difícil e analisar fatores individuais é importante para compreender sua evolução.

Tanto características individuais quanto a presença de comprometimento de linguagem, cognitivo e de comorbidades pode interferir drasticamente no prognóstico e no tratamento do TEA.

2.3.1 Critérios Diagnósticos

Os critérios diagnósticos para o TEA, de acordo com o DSM 5 estão resumidos no Quadro 2. Para a realização do diagnóstico é necessário a presença dessas características, e deve haver prejuízos clinicamente relevantes no âmbito social, ocupacional ou outras importantes áreas de funcionamento. Os sintomas devem ter início precoce, e não podem ser explicados por outras doenças psiquiátricas (APA, 2013).

QUADRO 2 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO TEA DE ACORDO COM O DSM 5.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS:
A. Déficits persistentes em comunicação social e interação social em múltiplos contextos, incluindo déficits na reciprocidade social-emocional, nos comportamentos comunicativos não verbais, no desenvolvimento, manutenção e compreensão dos relacionamentos.
B. Padrões de comportamento, interesses ou atividades restritos e repetitivos, incluindo estereotípias motoras e de fala, adesão inflexível a rotinas, padrões ritualizados de comportamento, interesses fixos e altamente restritos, anormais em intensidade ou foco e hipo ou hiper-reatividade a estímulos sensoriais.
C. Os sintomas devem estar presentes no período inicial de desenvolvimento (mas podem não se manifestar completamente até as demandas sociais excederem as capacidades limitadas, ou podem estar mascarados por estratégias aprendidas posteriormente na vida).
D. Sintomas causam prejuízos clinicamente relevantes no social, ocupacional ou outras importantes áreas de funcionamento atual.
E. Tais distúrbios não são mais bem explicados por Deficiência Intelectual ou atraso no desenvolvimento global.
DEVE-SE ESPECIFICAR ASSOCIAÇÕES:
Com ou sem prejuízo intelectual
Com ou sem prejuízo de linguagem
Associado a uma condição médica ou genética conhecida ou fator ambiental
Associado com outro transtorno mental, comportamental ou do neurodesenvolvimento
Com catatonia

FONTE: Adaptado de APA, 2013.

Deve-se especificar se os sintomas do TEA cursam com ou sem prejuízo intelectual, com ou sem prejuízo na linguagem, se são associados com uma condição médica ou genética conhecida ou fator ambiental e quais são, além de especificar se há a associação com outro transtorno mental, comportamental ou do neurodesenvolvimento. Deve-se classificar também em níveis de comprometimento nos níveis de 1 a 3, sendo o nível 1 o mais leve com menor necessidade de suporte e o nível 3 mais grave com necessidade de apoio substancial (APA, 2013).

O diagnóstico do TEA é clínico e consiste na presença dos critérios supramencionados. Diante de sua definição como “Espectro” e sua

categorização em diferentes níveis, somado a todas as outras características que podem estar presentes, interferindo em sua manifestação clínica, a heterogeneidade do TEA é sua característica mais importante.

Essa heterogeneidade, discutida a seguir, interfere em seu diagnóstico, prognóstico, escolha do tratamento, com necessidade de individualizar cada caso de maneira aprofundada e prover uma abordagem multidimensional (MAIS et al., 2017).

2.3.2 Heterogeneidade

A discussão em torno da heterogeneidade do TEA é feita em múltiplos níveis, desde genético, alterações neuronais, cognição, comportamento, desenvolvimento e aspectos clínicos. Diferentes abordagens tentam decompor o TEA em subcategorias, entretanto esses modelos ainda diferem muito entre si, tanto nas abordagens teóricas como na forma da análise de dados (LOMBARDO; MENG-CHUAN; BARON-COHEN, 2019).

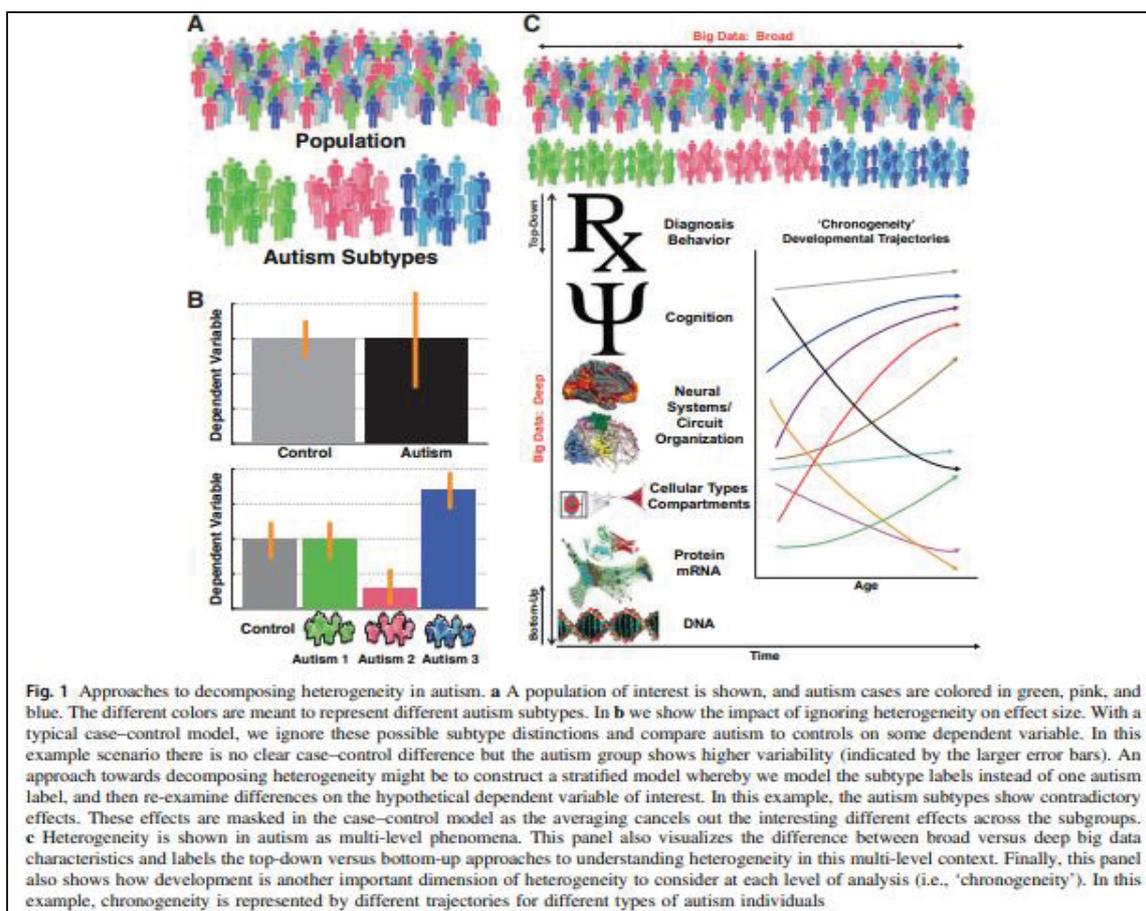
O termo “Espectro” pode implicar em diferenças mais qualitativas do que quantitativas entre os indivíduos com TEA e o uso de termos que pluralizam o TEA como ‘autismos’, trazem à tona a necessidade que ainda existe de categorização em subtipos ou subgrupos, num modelo estratificado (LOMBARDO; MENG-CHUAN; BARON-COHEN, 2019).

Abordagens que decompõe a heterogeneidade do TEA são de extrema importância, como demonstrado na figura abaixo (FIGURA 2) que mostra o impacto em ignorar a heterogeneidade em estudos de caso controle ao avaliar variáveis dependentes, por exemplo, que podem mascarar resultados. Além disso, essa heterogeneidade é um fenômeno multinível e que inclusive deve levar em conta a trajetória ao longo do tempo para cada indivíduo (LOMBARDO; MENG-CHUAN; BARON-COHEN, 2019).

Na figura abaixo, cada cor representa um subtipo de TEA (A), que quando colocados de maneira agrupada em um estudo hipotético de caso controle, não demonstra diferença entre os grupos e quando separadas em subgrupos, esse resultado é totalmente diferente (B). A imagem ainda representa a heterogeneidade do TEA (C) num fenômeno multinível, que sofre interferência dos dados analisados e que podem acontecer em diferentes

níveis de profundidade de análise, incluindo desde dados de comportamentos, funções cognitivas, circuitaria neuronal, tipos celulares até funcionamento de proteínas específicas e do próprio DNA. Além disso, demonstra ainda a sua variação ao longo do tempo para diferentes indivíduos, termo usado como ‘cronogeneidade’, na qual trajetórias diferentes podem ser traçadas por diferentes indivíduos (LOMBARDO, MENG-CHUAN, BARON-COHEN, 2019).

FIGURA 2 – EXEMPLO DA NECESSIDADE DE DECOMPOSIÇÃO DA HETEROGENEIDADE DO TEA.



FONTE: LOMBARDO; MENG-CHUAN; BARON-COHEN, 2019.

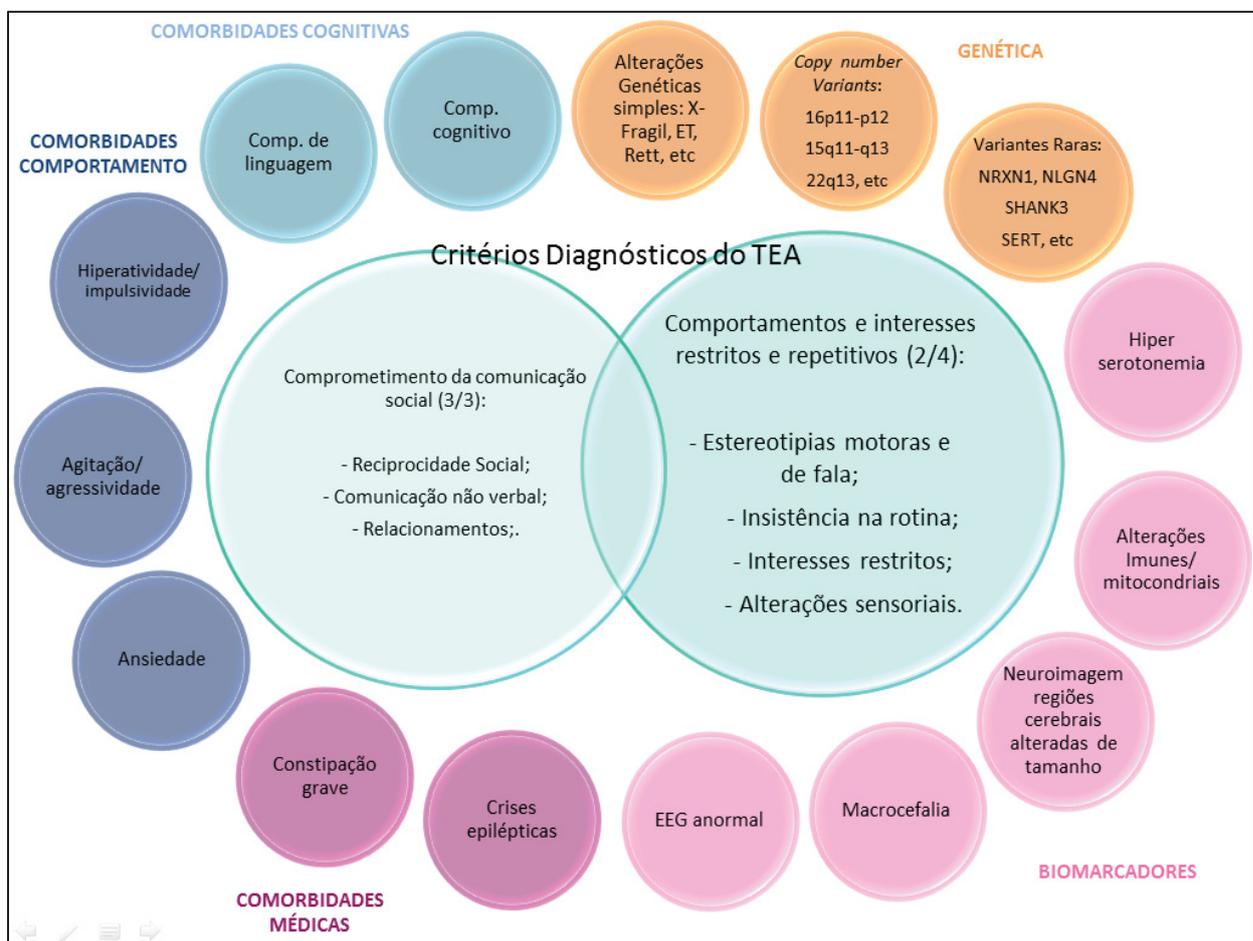
Apesar de toda essa heterogeneidade, inúmeros modelos que tentam estratificar a população de TEA de maneiras diferentes, abordam apenas um único aspecto dessa variabilidade de cada vez (LOMBARDO; MENG-CHUAN; BARON-COHEN, 2019).

Outro estudo de VEENSTRA-VANDERWEELE e BLAKELY já em 2012 apontavam para essa complexidade, mostrando que em torno das

características principais do TEA diversas modalidades diferentes de características, sejam elas comorbidades, condições médicas ou biomarcadores ilustram a sua complexidade, como demonstrado pelos autores na Figura 3 (VEENSTRA-VANDERWEELE; BLAKELY, 2012).

Nesta figura, nos dois círculos ao centro estão os sintomas centrais do TEA e em torno, em cada círculo, características que podem estar presentes em associação ou interferindo em seu desenvolvimento. São elencadas como comorbidades de comportamentos, comorbidades cognitivas, fatores genéticos, presença de biomarcadores e comorbiades médicas.

FIGURA 3: SINTOMAS, COMORBIDADES E BIOMARCADORES DO TEA.



FONTE: Adaptado de VEENSTRA-VANDERWEELE, BLAKELY, 2012.

Desta forma, o DSM 5, além de definir os sintomas essenciais para o diagnóstico de TEA permite caracterizar esses fatores a fim de melhorar a categorização individual de cada pessoa com TEA (OUSLEY; CERMAK, 2014).

2.3.3 Comprometimento Cognitivo e de Linguagem

Por muito tempo acreditou-se que a maioria dos indivíduos com TEA apresentava um comprometimento de leve a moderado do ponto de vista cognitivo e um comprometimento de linguagem na maioria dos casos considerados como “Autistas Clássicos” até 2013 (OUSLEY; CERMAK, 2014).

Entretanto, começou-se a perceber que o perfil cognitivo era muito mais variável nesses indivíduos com uma discrepância entre Quociente de Inteligência (QI) verbal e não-verbal mais do que apenas um impacto no QI total. Esse fato fomentou uma tentativa de separação em grupos com diferentes de perfil de inteligência, sendo um deles o grupo chamado de Autismo de Alta Funcionalidade, com um padrão de melhor QI não-verbal do que verbal e o outro, nos casos da Síndrome de Asperger, em que não havia atraso de linguagem e possuíam um QI na média ou acima, com um QI verbal em geral melhor. Quando reclassificados com os critérios do DSM 5 em geral, pacientes com Síndrome de Asperger se encaixam no TEA nível 1 e com autismo de alta funcionalidade como TEA níveis 1 ou 2. Apesar da tentativa de diferenciação de perfis cognitivos distintos no TEA, acredita-se hoje que as habilidades no TEA são na verdade muito mais como um *continuum* do que subcategorias (OUSLEY; CERMAK, 2014; GIAMBATTISTA, 2019).

Atualmente, de acordo com dados do levantamento do CDC de 2020, do total de pacientes com TEA, 60% realizaram avaliação cognitiva, sendo que, destes 33% apresentaram QI <70, com Deficiência Intelectual, 24% QI limítrofe e 42% com QI na média ou acima. Para crianças com Deficiência Intelectual, a média de idade de diagnóstico foi de 44 meses, contra 57 meses em crianças sem Deficiência Intelectual (CDC, 2020).

Na literatura há autores que apontam para uma prevalência de um terço de comprometimento intelectual com associação com Deficiência Intelectual, mesmo com a ampliação dos critérios diagnósticos (VEENSTRA-VANDERWEELE; BLAKELY, 2012).

Indivíduos com TEA podem ainda ter habilidades em áreas específicas muito acima de suas demais habilidades, como a hiperlexia ou habilidade de decodificar palavras em idades muito precoces. Alguns ainda possuem talentos

específicos como em música, processamento visuo-espacial e memória mecânica, habilidades estas que tentam ser explicadas por processos neurobiológicos (OUSLEY; CERMAK, 2014).

O comprometimento de linguagem no TEA também é extremamente variável, indo desde indivíduos que emitem apenas sons a pessoas com a fala completamente fluida e bem desenvolvida. A classificação do DSM 5 divide a linguagem em indivíduos com e sem comprometimento de linguagem, sendo os primeiros aqueles que falam até palavras e frases curtas e os indivíduos sem comprometimento de linguagem conseguem falar sentenças completas (APA, 2013; POSAR; VISCONTI, 2020).

O desenvolvimento da linguagem no TEA em geral acontece em idades pré-escolares, até em torno dos 5 anos, mas pode iniciar ainda mais tardiamente. Esse início do desenvolvimento da fala antes dos 5 anos pode ser um fator preditivo de prognóstico para funções adaptativas e sociais. Mesmo em indivíduos verbais, a linguagem pode ter uma série de alterações como na prosódia, pragmática e semântica, podendo ser extremamente peculiar em alguns casos. Além disso, não apenas a fala, mas também a limitação no uso da comunicação não verbal como o uso de gestos pode estar comprometida, deixando a linguagem ainda mais atípica (POSAR; VISCONTI, 2020; FRIEDMAN; STERLING, 2020).

Quanto maior a gravidade de comprometimento de linguagem, maior o impacto em desenvolvimento intelectual e gravidade do TEA no geral. Entretanto, isso não significa que todos os indivíduos minimamente verbais terão um comprometimento das funções cognitivas não verbais e alguns deles possuem boa linguagem receptiva, porém torna-se difícil avaliar sua capacidade cognitiva nesses casos (POSAR; VISCONTI, 2020).

A heterogeneidade na capacidade cognitiva e de linguagem em pacientes com TEA sugere que não existe um mecanismo único por trás de suas dificuldades, mas sim, um conjunto de fatores ainda não bem esclarecidos (POSAR; VISCONTI, 2020).

2.4 COMORBIDADES

Além das distinções da presença de comprometimento de linguagem, cognitivo e fatores médicos, genéticos ou ambientais associados, o DSM 5 tornou possível especificar a presença de comorbidades associadas ao TEA (APA, 2013).

Porém, muitas vezes, a sobreposição de sintomas torna extremamente difícil uma diferenciação clara entre o que é devido ao TEA ou a outros transtornos neurológicos e psiquiátricos. Essa sobreposição de sintomas está diretamente relacionada à possibilidade de as vias neurológicas como o sistema límbico e lobo pré-frontal, estarem relacionados a outros transtornos e sintomas neuropsiquiátricos (VON STEENSEL; BOGELS; BRUIN, 2013; VEENSTRA-VANDERWEELE; BLAKELY, 2012).

Definir sintomas específicos como comorbidades no TEA é extremamente difícil, pois mesmo em pacientes com linguagem preservada, a externalização de sentimentos está comprometida. Não é fácil detectar e reconhecê-las, pois estas podem ser mascaradas pelos próprios sintomas do TEA (MAZZONE; RUTA; REALE, 2012).

Um importante estudo de 2012, coordenado por Kohane e colaboradores, na região de Boston, envolvendo quatro hospitais locais e a Universidade de Harvard, analisou através de registros médicos eletrônicos, cruzando a Classificação Internacional de Doenças de 14.381 pacientes com TEA, entre zero e 35 anos. Através desses registros, foram cruzados dados de consultas hospitalares buscando queixas e/ou diagnósticos associados classicamente ao TEA. Os participantes incluídos foram divididos em 2 grupos, de acordo com a faixa etária, de 0-17 anos e 18-34 anos. Foram encontrados os seguintes dados: a Epilepsia esteve presente como comorbidade em 19,4%, não variando com idade no grupo dos adultos (21,45%); queixas gastrointestinais em 11,7%, associação com Síndromes Genéticas em menos de 1% para cada uma pesquisada (X-Frágil 0,5%, Esclerose Tuberosa 0,8% e Síndrome de Down em 0,9%); Distrofia Muscular em 5,6% dos pacientes (10 vezes mais que na população geral); Transtornos de Sono em 1,1% (valor mais discrepante do restante da literatura) e doenças autoimunes em 0,7%. A associação com Esquizofrenia foi uma das únicas com aumento relevante ao

comparar adultos e crianças, indo de 1,43% a 8,76%. Este estudo, apesar de suas limitações por se tratar de informações coletadas em registros eletrônicos, sem aprofundar a investigação dessas queixas, mostra de maneira relevante, levando-se em conta o tamanho da amostra, o quanto comorbidades estão presentes e relacionadas ao TEA (KOHANE et al., 2012).

As comorbidades associadas ao TEA podem ter um profundo impacto em sua qualidade de vida e desenvolvimento. Apesar de sua alta prevalência, muitas dessas comorbidades não são rotineiramente investigadas. Cerca de 10% dos indivíduos com TEA possuem alguma comorbidade que necessita de acompanhamento e a mortalidade em pessoas com TEA pode ser até duas vezes maior do que na população em geral, em decorrência de comorbidades (TYE et al., 2019; BERG et al., 2011).

Tye et al. (2019) propuseram um modelo de mecanismo integrando o TEA e condições médicas associadas, considerando a possibilidade de existir uma sobreposição de mecanismos entre ambos, que implicam diretamente no tratamento desses indivíduos, exemplificados na Figura 4 abaixo:

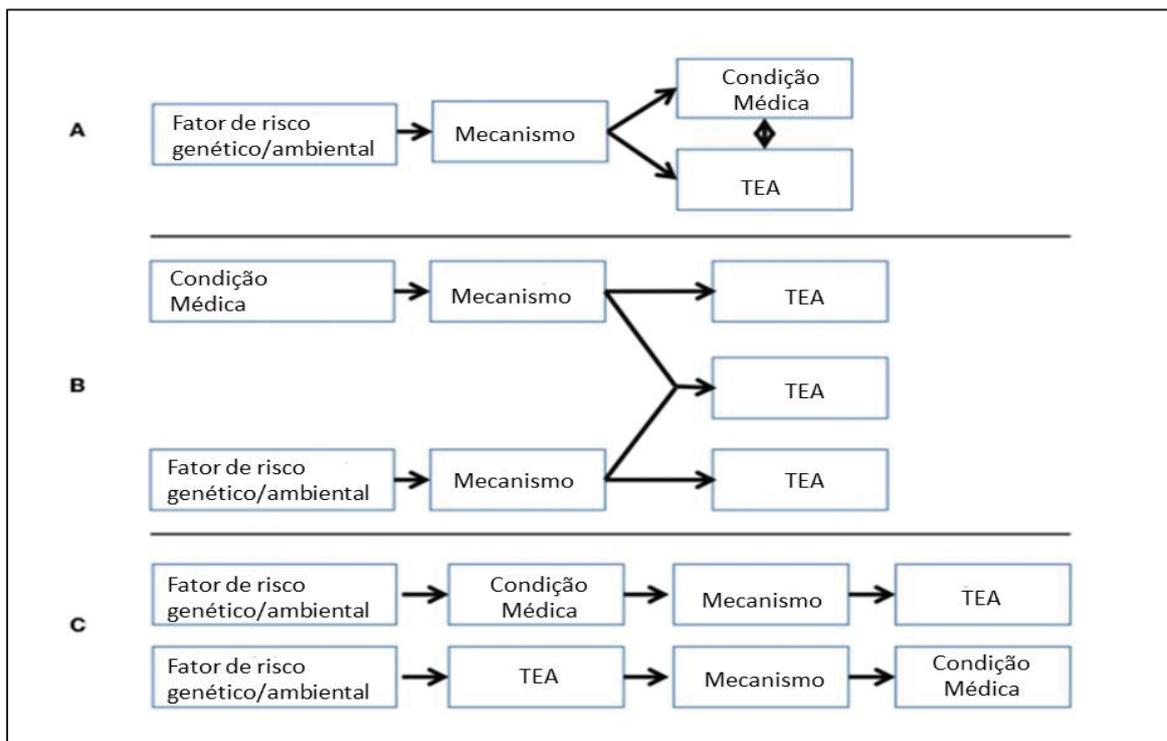
A. Existe sobreposição entre condições médicas e TEA devido a um mecanismo comum desencadeado por fatores genéticos e ambientais;

B. TEA e condições médicas associadas são características independentes com vias independentes, podendo ter um impacto acumulativo;

C. Uma condição médica pode ocasionar o TEA por mecanismos em comum e vice-versa.

Ainda, tais situações não são mutuamente excludentes e mais de uma via podem estar envolvidas. Essas comorbidades, segundo o autor, podem ser divididas em médicas, comportamentais e genéticas. Algumas delas serão abordadas a seguir (TYE et al., 2019).

FIGURA 4: DIFERENTES MECANISMOS PARA TEA E COMORBIDADES.



FONTE: Adaptado de TYE et al., 2019.

2.4.1 Comorbidades Neurológicas

Entre as comorbidades neurológicas mais frequentes estão os Transtornos do Sono, a Apraxia da Fala e a Epilepsia.

Problemas de sono ocorrem em uma grande porcentagem das crianças com TEA. As prevalências estimadas variam de 50-80% contra 9-50% em crianças típicas. Esses distúrbios de sono afetam não somente o funcionamento diário da criança, mas impactam em toda a família. Podem variar desde insônia (incluindo dificuldade de iniciar, manter ou consolidar o sono, qualidade de sono, resistência em ir dormir, despertares noturnos ou incapacidade de dormir de maneira independente), apnéia obstrutiva do sono, parassonias (pesadelos, terror noturno, despertar confusional) a desordens de movimentos (síndrome das pernas inquietas) ocasionando prejuízos significativos (TYE et al., 2019, VERHOEFF, 2018).

A relação do sono com alterações comportamentais é bi-direcional, sendo que problemas comportamentais, ansiedade e agitação durante o dia,

contribuem para maior dificuldade com o sono e, ao mesmo tempo, um sono insuficiente pode piorar esses sintomas (TYE et al., 2019).

O desenvolvimento do ritmo circadiano tem um papel fundamental em desenvolver um período adequado de sono-vigília, porém, é um período que sofre interferência de fatores internos e externos, regulado por fatores biológicos e comportamentais. Fatores neuroquímicos envolvidos na desregulação do ritmo circadiano são neurotransmissores como GABA, serotonina e melatonina. Além disso, genes conhecidos por sua função na manutenção do ritmo circadiano controlam suas fases e duração, além de ter efeitos em humor, cognição e comportamentos de recompensa e alguns desses genes estão associados ao TEA, como os genes *Per1* e *NPAS2*, relacionados aos fenótipos matutino e vespertino. O SNC controla ainda o ritmo circadiano através da estimulação da glândula pineal na liberação de melatonina, através da expressão de genes relacionados como *TPH2*, *DDC*, *AANAT* e *ASMT*. A produção inadequada de melatonina parece estar comprometida em crianças com TEA, incluindo níveis abaixo da média de melatonina ou seus metabólitos (TYE et al., 2019).

Apesar de inúmeras intervenções comportamentais e no sono disponíveis, apenas a melatonina tem se mostrado eficaz, com melhora significativa do tempo de latência e duração do sono comparados ao placebo, bem como melhora da qualidade de vida durante o dia, com mínimos efeitos colaterais (TYE et al., 2019, VERHOEFF, 2018).

Como segunda comorbidade neurológica a ser discutida está a Apraxia da Fala, como parte dos transtornos de linguagem. Como citado anteriormente, o comprometimento de linguagem no TEA é extremamente variável, transitando desde uma linguagem quase ausente ou minimamente verbal até dificuldades mais sutis em pragmática e prosódia. Entretanto, embora esse tema ainda seja pouco explorado na literatura, alguns autores correlacionam uma dificuldade mais significativa de linguagem com a possível associação da Apraxia da Fala como comorbidade no TEA (MORGAN; WEBESTER, 2018; ALLISON et al., 2020).

A Apraxia da Fala na infância ou Dispraxia Verbal é uma condição debilitante que se estende ao longo da vida, com um potencial ainda mais limitador de comunicação do que as dificuldades próprias do TEA. É um

transtorno complexo, definido por uma dificuldade de execução dos atos e planejamento motor da fala, com dificuldade de transformar o som abstrato em comandos motores para sua execução. Seus sinais principais são: erros inconsistentes na fala (por exemplo, produzir a mesma sílaba ou som de maneira diferente para a mesma palavra cada vez que a palavra é repetida), lentidão ou interrupção das transições co-articulatórias (por exemplo, dificuldade em sequenciar sílabas, incluindo omissões frequentes de sons ou erros marcados no uso de vogais) e prosódia inapropriada, com ritmo anormal da fala, usando separações de sílabas de maneira atípica e entonação anormal das palavras (MORGAN; WEBESTER, 2018; ALLISON et al., 2020).

Embora não existam ainda dados suficientes a respeito da associação do TEA com a Apraxia da Fala, sabe-se que é mais comumente encontrada em associação a outros Transtornos do Desenvolvimento (MORGAN; WEBESTER, 2018; ALLISON et al., 2020).

Por fim e provavelmente como comorbidade de maior importância, está a Epilepsia. A co-ocorrência de TEA e Epilepsia já está bem estabelecida, porém, as estimativas de prevalência variam muito, de 5 a 46%. Essa variação ocorre pela grande multiplicidade amostral nos diferentes estudos. A associação de Epilepsia em TEA já foi reportada com maior incidência em pacientes do gênero feminino, com maior comprometimento cognitivo e com história de regressão do desenvolvimento, porém com achados contraditórios (VISCIDI et al., 2013; TUCHMAN; RAPIN, 2002).

Existem dois picos de maior incidência de Epilepsia, sendo o primeiro no início da infância e o segundo na adolescência, embora estudos prospectivos longitudinais falhem em replicar essa distribuição bimodal. A prevalência de TEA também é mais alta em indivíduos com doenças neurológicas com base genética, como por exemplo, na Síndrome de Dravet e na Esclerose Tuberosa nas quais a incidência de TEA é de 47,4% e 60% dos indivíduos, respectivamente (TYE et al., 2019).

Todos os tipos de crises já foram associados ao TEA, porém a prevalência depende da população estudada (TYE et al., 2019).

Sugere-se que exista associação entre algumas características do TEA com Epilepsia, entre elas, maior comprometimento e maior frequência de comportamentos maladaptativos, auto-agressividade e maior comprometimento

cognitivo, sendo maiores as chances de Epilepsia em pacientes com TEA e Deficiência Intelectual, chegando a 21,5%, comparados com 8% dos pacientes com TEA sem Deficiência Intelectual, assim como um aumento da prevalência de Epilepsia em pacientes maiores de 12 anos. Há associação, segundo alguns autores, da Epilepsia com regressão no desenvolvimento. No geral, a Epilepsia como comorbidade é um indicativo negativo de pior evolução (TYE et al., 2019; VISCIDI et al., 2013).

Com o objetivo de diminuir essa variabilidade amostral, um estudo de 2013 realizou o maior levantamento de casos de pacientes com TEA, comparando as características clínicas de pacientes com e sem Epilepsia. A amostra reuniu 5815 pacientes nos EUA, dos quais 289 tinham associação com Epilepsia. Foram identificadas neste estudo diversas correlações clínicas, entre eles, a idade (quanto maior a idade, maior a frequência), piores níveis cognitivos, pior desenvolvimento de linguagem, história de regressão no desenvolvimento e sintomas mais graves de TEA. Porém, apenas a idade e as piores habilidades cognitivas foram fatores preditores independentes para a Epilepsia (VISCIDI et al., 2013).

A média de prevalência de Epilepsia em crianças de 2 a 17 anos foi de 12,5%, sendo de menos de 10% em menores de 10 anos e cumulativa de 26,5% em adolescentes de até 17 anos. A média de escores de QI na amostra com Epilepsia foi de 66,2. (VISCIDI et al., 2013).

Outro artigo, de Danielsson et al. (2005), relata a prevalência de Epilepsia de 38% em adultos jovens com TEA. Esse estudo foi baseado no seguimento de pacientes com TEA de toda uma comunidade que avaliou todos os indivíduos nascidos de 1962 a 1984 em Göteborg na Suécia, triados para TEA entre 1980 a 1988, resultando numa população de 120 indivíduos acompanhados até 2001, sendo o estudo prospectivo de maior amostra e mais longo publicado com indivíduos com TEA neste período. Destes, 45 indivíduos (38%) com TEA iniciaram com Epilepsia ao longo de suas vidas, sendo mais frequente em indivíduos com Deficiência Intelectual grave, iniciando em sua maioria na infância ou adolescência. A gravidade do comprometimento cognitivo e o gênero feminino tiveram maior impacto como risco e a frequência de crises teve impacto em sua qualidade de vida, tornando o transtorno mais incapacitante. Porém, deve-se levar em conta o fato de se tratar de estudo

realizado na década de 60-80, muito antes das novas definições de critérios do DSM-5 e com uma casuística de TEA muito inferior aos dias atuais, o que poderia justificar o grande número de casos de Epilepsia associados à Deficiência Intelectual (DANIELSSON et al., 2005).

Na maioria das vezes, a Epilepsia não tem relação causal com o TEA, exceto em casos de encefalopatias epiléticas. As hipóteses, em sua maioria, apontam para o fato de a Epilepsia e o TEA compartilharem de vias de desenvolvimento com etiopatologia comuns, como anormalidades na plasticidade sináptica, no balanço excitatório/inibitório aumentando a epileptogênese e influenciando nas alterações comportamentais, de socialização e linguagem. Muitos genes candidatos já foram associados ao TEA e Epilepsia, relacionados com a formação e a manutenção das sinapses, como os genes NRXN1 e CNTNAP2 e com os neurotransmissores gabaérgicos, como ARX e MECP2, mas nenhum isoladamente como fator causador isolado (TYE et al., 2019; TUCHMAN; MOSHÉ; RAPIN, 2009; BERG; PLIOPLYS; TUCHMAN, 2011).

Mesmo na ausência de Epilepsia, há também um debate considerável em torno do significado de achados anormais em EEG em pacientes com TEA, sendo relatados em até 60% deles. Entretanto, estudos retrospectivos indicam prevalência de déficit cognitivo e lesões cerebrais em TEA com EEG anormal em frequências semelhantes em pacientes com ou sem Epilepsia, sendo assim, não há indicação de realizar EEG de rotina em indivíduos com TEA, exceto se houver suspeita de crises (TYE et al., 2019).

2.4.2 Comorbidades Neuropsiquiátricas

Além de comorbidades neurológicas, outras alterações neuropsiquiátricas podem estar presentes em pacientes com TEA em maior frequência do que na população em geral, embora seja mais difícil diferenciar o que são essas características dos próprios comportamentos do TEA. Entre elas estão o TDAH, os Transtornos de Ansiedade e Depressão.

Sintomas do TDAH são frequentemente notados em crianças com TEA. O índice de associação ao TEA varia de 37% a 85%. Porém, é necessária uma avaliação criteriosa que permita diferenciar quando é comorbidade ou se os

sintomas de desatenção e hiperatividade são apenas parte do fenótipo do TEA. Acredita-se que crianças em idade escolar com TEA associada ao TDAH como comorbidade apresentem mais problemas comportamentais do que crianças com apenas TEA, além de maiores problemas sociais e dificuldade nas suas funções adaptativas (RAO; LANDA, 2014; YERYS et al., 2009).

Sintomas de ansiedade estão presentes também em frequências variáveis, com até 50% dos indivíduos com TEA. Entre eles, os mais frequentes são a ansiedade e dificuldade de aceitar as mudanças de rotina e de rigidez de comportamento, características do próprio TEA, porém, em alguns casos, esses sintomas podem ser muito mais exacerbados, com características de Fobias e TOC. Os sintomas de ansiedade podem ainda ser intensificados pelas hipersensibilidades sensoriais, pela dificuldade em entender os aspectos sociais das relações e de regular as emoções, além da dificuldade de comunicação (POSTORINO et al., 2018; OUSLEY; CERMAK, 2014; UNG et al., 2013).

É comum a associação com TOC (17 a 37%), Ansiedade de Separação (9-38%), Fobias Específicas (26-57%), Fobia Social (13-40%), Síndrome do Pânico (2-25%) e Transtorno da Ansiedade Generalizada (15-35%). A ansiedade em pacientes com TEA pode dificultar as relações sociais, exacerbar as estereotípias e piorar problemas familiares. (OUSLEY; CERMAK, 2014; UNG et al., 2013).

Em relação ao TOC é difícil diferenciar quando este é comorbidade ou se os sintomas são parte integral dos comportamentos repetitivos do TEA. Porém, ao comparar grupos de crianças com TOC, TEA e desenvolvimento normal os sintomas são diferentes. No grupo de crianças com TEA, os sintomas mais frequentes foram de acumulação, organização e repetições. Já nas com TOC, foi mais frequente a associação com sintomas relacionados à contaminação e obsessões por atos de checar (POSTORINO et al., 2018; MAZZONE; RUTA; REALE, 2012).

A Depressão pode estar presente no TEA com uma frequência elevada. Principalmente em pacientes com uma maior capacidade cognitiva. Sintomas depressivos estão presentes em até 54% dos pacientes com TEA no geral, sendo quadros depressivos encontrados em até 33%. Sintomas indicativos de Depressão são: piora da irritabilidade e dos comportamentos de autoagressão,

pensamentos sobre morte, piora da autoestima, piora nos cuidados gerais como aparência e higiene, falta de interesse mesmo nas atividades de interesse restrito, mudança na frequência das estereotípias e comportamentos obsessivos (DE-LA-IGLESIA; OLIVAR, 2015).

Ideação suicida e catatonia também podem estar presentes em pacientes com TEA e são de maior risco os com história familiar importante de quadros depressivos graves. Esses sintomas, porém, são de difícil caracterização em indivíduos com maior comprometimento cognitivo e de linguagem. Em adolescentes com TEA leve há relatos de até 11% de casos com ideação suicida (DE-LA-IGLESIA; OLIVAR, 2015; OUSLEY; CERMAK, 2014).

Por fim, não caracterizado como comorbidade, mas como característica adicional, cerca de até 60% dos adultos com TEA e Deficiência Intelectual apresentam comportamentos disruptivos, como autoagressão e comportamentos destrutivos (OUSLEY; CERMAK, 2014).

2.5 TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

2.5.1 Tratamento

A heterogeneidade do TEA é de extrema importância para definir modalidades de tratamento, afinal, sua ampla variabilidade de apresentação reflete diretamente em respostas diferentes aos tratamentos padronizados. O que se preconiza são abordagens comportamentais naturalísticas de início precoce, entretanto, a literatura existente nesse aspecto traz diferentes níveis de efetividade para cada modalidade de terapia. Do mesmo modo, nenhuma medicação é isoladamente eficaz para tratamento do TEA, sendo a recomendação de individualizar o tratamento medicamentoso e as intervenções de acordo com os comportamentos alvos a serem trabalhados (LOMBARDO; MENG-CHUAN; BARON-COHEN, 2019).

A discussão ética em torno do movimento de neurodiversidade defende que o TEA é parte do indivíduo, uma vez que faz parte de sua identidade, devendo ser trabalhadas apenas as características que causam sofrimento e as funções adaptativas de cada um. Além disso, em muitos casos, o

funcionamento mal adaptativo decorre nem sempre do indivíduo com TEA, mas também do contexto do ambiente em que este se encontra (LOMBARDO; MENG-CHUAN; BARON-COHEN, 2019).

Terapias comportamentais iniciadas precocemente e de maneira intensiva são hoje o padrão-ouro para tratamento dos sintomas comportamentais do TEA, porém, estudos com metodologia fraca, poucos participantes e de seguimento de curto-prazo são comuns para embasar esses métodos. Além disso, tratamentos intensivos e precoces são extremamente caros e requerem muitas horas de recursos elaborados para sua implementação, tornando-se inacessíveis para a maior parte da população (MAIS et al., 2017).

O tratamento medicamentoso por sua vez visa amenizar sintomas específicos do TEA e não o transorno em si, como agressividade, irritabilidade, alterações significativas do sono entre outros. As duas drogas que são liberadas pelo US Food and Drug Administration para uso na infância são a risperidona e o aripiprazol, ambos para o tratamento de sintomas específicos relacionados ao TEA (PERSICO et al., 2021; MAIS et al., 2017).

A risperidona é um anti-psicótico aprovado em 2006 para o tratamento sintomático de irritabilidade, agressividade, autoagressão e comportamentos disruptivos em crianças e adolescentes com TEA. Atua como um bloqueador dos receptores de dopamina e serotonina do SNC sendo seguro e efetivo para tratamento de curto prazo, melhorando ainda as estereotipias e a hiperatividade. Entretanto, entre os efeitos colaterais, pode haver um ganho de peso significativo, aumento de apetite, sonolência e aumento do nível sérico de prolactina (MAIS et al., 2017).

O aripiprazol é um anti-psicótico atípico de terceira geração, para tratamento de irritabilidade associada ao TEA em crianças e adolescentes, mas também apresenta efeitos colaterais como sedação, fadiga, vômitos e aumento de peso e apetite (MAIS et al., 2017).

Além dessas medicações, outras opções são comumente utilizadas, como antidepressivos, especialmente inibidores da receptação da serotonina (ISRS), como a fluoxetina, tanto para tratamento de sintomas depressivos, como para tratamento de comportamentos obsessivos-compulsivos no TEA,

com eficácia demonstrada especificamente para essa finalidade em estudo australiano de 2019 (REDDIHOUGH et al., 2019).

As demais medicações utilizadas podem ser direcionadas a sintomas específicos e podem ser adaptadas conforme as necessidades individuais de cada um, sendo ainda as mais frequentemente utilizadas a melatonina para os Transtornos de Sono, as Drogas Anti-Epilépticas (DAE) para casos em que existe associação com Epilepsia e o metilfenidato em associação com TDAH (FARMER, et al., 2013; PERSICO et al., 2021).

2.5.2 Prognóstico

O prognóstico do TEA está diretamente relacionado com o diagnóstico e intervenções precoces (ELDER et al., 2017).

Um dos estudos mais relevantes sobre a evolução do TEA foi realizado na Califórnia, por Fountain et al. (2012), com avaliação de 6975 crianças e adolescentes nascidos na Califórnia de 1992 a 2001, com 2 a 14 anos. Foram traçadas 6 possíveis trajetórias de acordo com sua evolução do ponto de vista social, de comunicação e para comportamentos repetitivos demonstradas na Figura 6 (FOUNTAIN et al., 2012).

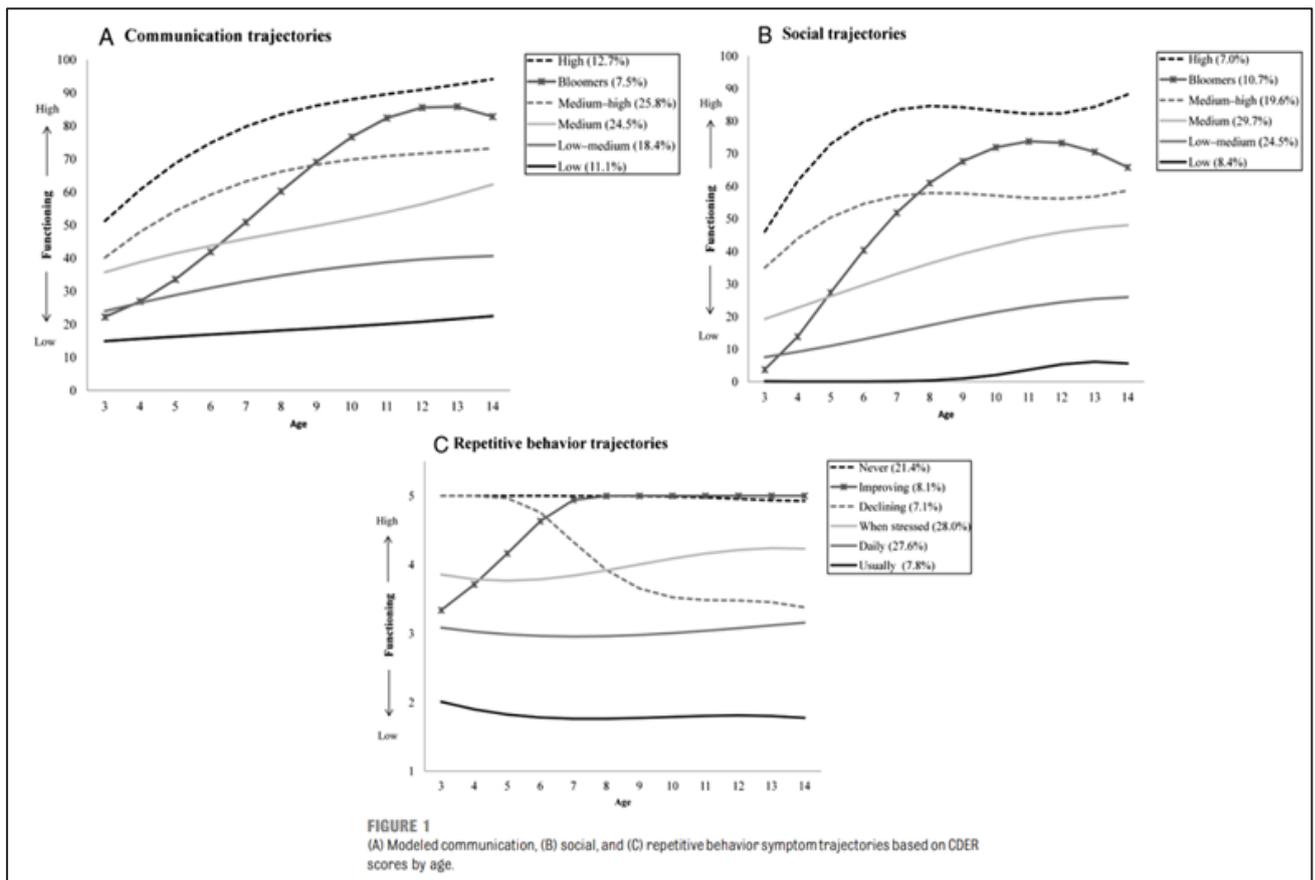
Esse artigo mostra que a maior parte das crianças teve uma melhora ao longo do tempo, principalmente em relação à comunicação. Além disso, há uma grande heterogeneidade na evolução, sendo que algumas crianças evoluem muito mais do que outras. Essa heterogeneidade é vista principalmente no domínio social. Grupos considerados com alto funcionamento melhoram mais rapidamente. A curva mais ascendente de evolução ocorre antes dos 6 anos de idade e depois disso muitas trajetórias tendem a se achatar (FOUNTAIN et al., 2012).

Tanto no domínio comunicação quanto no social, há um grupo identificado como '*bloomers*' que tem uma melhora muito mais significativa e rápida, que iniciaram o desenvolvimento com escores muito baixos e chegam a um nível próximo de autistas de alta funcionalidade. Este grupo difere dos demais por não apresentar comprometimento cognitivo e por características socioeconômicas, com nível educacional maior das mães, ambiente de desenvolvimento, qualidade e intensidade das terapias e capacidade dos pais

de brigar por qualidade de atendimento. Sendo assim, a possibilidade de acesso a tratamento é de extrema importância para o prognóstico do TEA (FOUNTAIN et al., 2012).

Em contrapartida, comportamentos repetitivos se mantêm relativamente estáveis ao longo da vida, exceto por um grupo que diminui em intensidade e um grupo que aumenta (FOUNTAIN et al., 2012).

FIGURA 5: TRAJETÓRIAS DO TEA



FONTE: FOUNTAIN et al., 2012.

Esse estudo é de extrema importância, pois mesmo antes do advento do DSM 5, demonstra o TEA como um *continuum* de características muito mais heterogêneo e com possibilidade de melhora significativa mesmo em casos inicialmente mais graves.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDO

Estudo observacional, analítico, transversal, retrospectivo

3.2. LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO

O estudo foi conduzido no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Paraná e realizado no CENEP – Centro de Neuropediatria do Complexo Hospital de Clínicas da UFPR. O período de estudo foi de março de 2019 a dezembro de 2020.

3.3. POPULAÇÃO FONTE

O CENEP é um centro de referência ambulatorial em neuropediatria e psiquiatria infantil, criado em 1999. Conta com uma equipe de médicos especialistas e equipe multidisciplinar. São realizados mais de 200 atendimentos por mês e conta com ambulatórios específicos, atendendo pacientes de todo o estado. Foram incluídos pacientes em seguimento regular no Ambulatório de Autismo, com consultas periódicas, com diagnóstico de TEA, entre 1 e 18 anos, acompanhados de janeiro de 2012 a dezembro de 2020.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com diagnóstico de TEA em acompanhamento regular no ambulatório de autismo com pelo menos 2 consultas

3.5 AMOSTRA

Foram selecionados para participação e coleta de dados 470 prontuários de pacientes entre 1 a 18 anos com acompanhamento regular.

3.6 HIPÓTESE

Considerando a natureza associativa dos estudos transversais, o nível do TEA foi posicionado como variável dependente e os fatores analisados como variáveis independentes, constituindo assim as hipóteses de estudo:

- H0: não há relação entre o nível do TEA e os fatores analisados;
- H1: há relação entre o nível do TEA os fatores analisados.

3.7 VARIÁVEIS DE ESTUDO

A variável dependente foi considerada o nível de comprometimento dos pacientes com TEA de acordo com os critérios do DSM 5, em níveis 1,2 e 3, de acordo com sua necessidade de suporte, sendo o nível 1 o mais leve, com necessidade de pouco apoio, o nível 2 comprometimento moderado, com necessidade de apoio substancial, e o nível 3 o nível com maior comprometimento, com necessidade de apoio muito substancial, conforme o DSM 5 (APA, 2013).

O nível de TEA foi caracterizado de acordo com os critérios pré-estabelecidos no DSM 5 explicados no Quadro 3. Além dos critérios do DSM, foram considerados:

A) Nível 1: pacientes sem comprometimento de linguagem e sem comprometimento cognitivo;

B) Nível 2: pacientes com comprometimento cognitivo OU de linguagem. O comprometimento de linguagem é melhor, com formação de frases curtas e em evolução de ganhos progressivos e o comprometimento cognitivo é mais leve, com ganhos progressivos e melhor funcionamento adaptativo.

C) Nível 3: pacientes com comprometimento de linguagem mais acentuado, falando apenas palavras isoladas ou não-verbais E com comprometimento cognitivo compatível com Deficiência Intelectual.

QUADRO 3: NÍVEIS DE COMPROMETIMENTO NO TEA DE ACORDO COM DSM-5.

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

FONTE: ADAPTADO DE APA, 2013.

As variáveis independentes foram:

A) Características analisadas:

- Diferença entre os gêneros masculino e feminino;
- Idade de diagnóstico e distinção entre diagnóstico precoce (até os 2 anos e 11 meses) e tardio (após os 3 anos);
- Presença de história familiar de TEA em pais e irmãos;
- Presença de fatores de risco perinatais como prematuridade, Fertilização *in vitro*, consanguinidade e intercorrências na gestação e neonatais;
- Prevalência de sintomas como alterações no processamento sensorial, estereotipias motoras, interesses restritos, agressividade, atraso de linguagem e regressão no desenvolvimento;
- Comprometimento de linguagem e cognitivo;

B) Presença de comorbidades:

- Presença de comorbidades neurológicas: Epilepsia, Apraxia da Fala, Transtornos de Sono, Síndromes Genéticas, Malformações Cerebrais, alteração em EEG na ausência de Epilepsia;
- Presença de sintomas de comorbidades neuropsiquiátricas: sintomas de TDAH, sintomas de Transtornos de Ansiedade, TOC e Depressão;

O comprometimento de linguagem foi avaliado conforme classificação do DSM 5, considerado com comprometimento de linguagem os pacientes desde sem desenvolvimento nenhum de fala até discurso frasal, e sem comprometimento de linguagem os pacientes com fala com desenvolvimento de sentenças ou fluente (APA, 2013).

O comprometimento intelectual foi avaliado de forma subjetiva, quando não houve possibilidade de realização de testes formais de QI. Foram usados como critérios para comprometimento cognitivo um QI igual ou abaixo de 70 quando avaliado por testes formais (Escala Wechler) e/ou a presença de

características que compõem os critérios de Deficiência Intelectual no DSM 5, sendo eles: déficits em funções intelectuais como raciocínio, solução de problemas, planejamento, pensamento abstrato, juízo, aprendizagem acadêmica e aprendizagem pela experiência; além de déficits em funções adaptativas em relação à independência pessoal e responsabilidade social (APA, 2013).

Além disso, foram considerados sinais de comprometimento cognitivo um atraso global mais significativo de desenvolvimento neuropsicomotor, dificuldade substancial em autonomia nas atividades de vida diária, frequentar escola de educação especial e não atingir níveis básicos de alfabetização em idades avançadas.

A avaliação da presença de comorbidades neurológicas foi realizada de maneira individual para cada uma, com especificações listadas a seguir e resumidas na folha de coleta de dados (Anexo 1).

Para os Transtornos de Sono foram considerados a presença persistente de sintomas como resistência em ir para a cama, ansiedade para dormir, despertares noturnos, parassonias e insônia, desde que frequentes e interferindo em qualidade de vida (VERHOEFF et al., 2018).

A presença de Apraxia da Fala foi avaliada de acordo com os seguintes critérios: inconsistências nos erros de pronúncia de palavras (usar sílabas ou pedaços diferentes para as mesmas palavras), lentidão e interrupção em transições co-articulatórias (dificuldade de sequenciar as sílabas de uma palavra, com pausas ou omissões de sons) e prosódia inapropriada, com alteração no ritmo e entonação da fala (MORGAN; WEBSTER, 2018).

As comorbidades psiquiátricas foram avaliadas pela presença de *sintomas* relevantes e presentes de uma maneira significativa, que causem prejuízo, sem no entanto definí-las como presentes, devido à grande dificuldade de caracterizar essas comorbidades e pela falta de questionários padronizados para o TEA.

Para os sintomas de Transtornos de Ansiedade e TOC no TEA foram considerados: piora significativa da rigidez comportamental, necessidade maior que o normal de previsibilidade, comportamentos ritualizados numa frequência maior que o esperado para o TEA (APA, 2013; POSTORINO et al., 2018).

Sintomas depressivos no TEA foi avaliado pela presença de: piora dos comportamentos maladaptativos como irritabilidade e agressividade, piora da autoestima ou das habilidades de auto-cuidado como higiene, diminuição do interesse em assuntos de hiperfoco, mudança nos padrões de estereotípias e comportamentos repetitivos. Foram avaliados ainda a presença de pensamentos recorrentes de morte e ideação suicida (APA 2013; DE-LA-IGLESIA; OLIVAR, 2015).

Os sintomas de TDAH foram avaliados também de acordo com os critérios do DSM 5, com uma dificuldade significativa em atenção mesmo em assuntos de interesse, agitação psicomotora, dificuldade de controle inibitório e flexibilidade de pensamento mais exacerbados do que esperado para o TEA (APA, 2013).

Características próprias do TEA como alterações sensoriais, estereotípias e interesses restritos foram classificadas em ausentes, presentes e muito relevantes/muito frequentes, neste último caso, quando notados numa frequência diária, em todos os contextos e com uma interferência significativa na qualidade de vida destes indivíduos.

As Terapias foram divididas em: sem nenhuma terapia, Inadequada ou Insuficiente, quando a quantidade de horas ou o método utilizado eram inadequados para aquele nível de TEA e Adequada para suas necessidades quando estava de acordo com o necessário para o nível do TEA.

3.8 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO

Foi realizada a revisão dos prontuários dos pacientes com diagnóstico de TEA, seguindo o preenchimento de ficha para estruturação da coleta dos dados (Anexo 1).

3.9 REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Os dados foram coletados através da análise de prontuário e aplicados em planilha digital Microsoft Excel®.

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados coletados foram digitados em planilha eletrônica Microsoft Excel®. Após a conferência, o banco de dados foi exportado para um software Statistic 7.0, no qual foram procedidas as análises.

As variáveis contínuas de distribuição assimétrica foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil (25-75%). As variáveis categóricas foram descritas em frequência e percentual (%).

Para a estimativa de diferença entre as variáveis categóricas foi realizado o teste qui-quadrado de Pearson e teste qui-quadrado de Pearson com correção de Yates.

Para todos os testes utilizados foi considerado como nível mínimo de significância um valor de $p < 0,05$ e poder de teste de 90%.

3.11 ÉTICA EM PESQUISA

Esta pesquisa foi aprovada em Comitê de Ética em Pesquisa do CHC-UFPR com dispensa de aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Anexo 2).

3.12 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA

A pesquisa foi 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 e Pesquisa.

3.13 FOMENTO PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS

Esta pesquisa não contou com fomento de agencias financiadoras.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA AMOSTRA

A amostra foi constituída de 470 pacientes de 1 a 18 anos com diagnóstico de TEA, sendo o nível de comprometimento descrito na Tabela 1, baseado nos critérios do DSM 5 (APA, 2013).

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA, CHC-UFPR, 2021.

CARACTERÍSTICAS	GRUPO ESTUDO (n=470)
Sexo M/F (n)	380/90
Idade ¹ (anos)	7,0 (4,0-10,0)
Idade suspeita diagnóstico ¹ (anos)	2,0 (2,0-2,0)
Idade de diagnóstico ¹ (anos)	3,0 (2,0-4,0)
Diagnóstico ²	
Antes dos 3 anos	225 (48,0%)
Após os 3 anos	245 (52,0%)
Após adolescência (acima 10 anos)	50 (10,6%)
Nível de comprometimento ²	
Nível 1	218 (46,0%)
Nível 2	191 (41,0%)
Nível 3	61 (13,0%)

FONTE: O Autor (2021).

NOTA: F = feminino; M = masculino; ¹ = valores expressos em mediana e intervalo interquartil (25-75%);

² = Valores descritos em frequência e percentual;

A relação entre os gêneros masculino e feminino foi de 4:1, sendo que não houve diferença na relação entre os gêneros com o nível de comprometimento (Tabela 2).

Em 50 casos, o diagnóstico foi realizado apenas na adolescência (10,6%). Quando comparado ao nível de comprometimento, o nível 3 teve mais diagnósticos antes dos 3 anos do que nível 1 (Tabela 2).

TABELA 2 - COMPARAÇÃO ENTRE CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA E NÍVEL DE COMPROMETIMENTO, CHC-UFPR, 2021.

CARACTERÍSTICA	NÍVEL 1	NÍVEL 2	NÍVEL 3	p-valor
Gênero				
Masculino	174	151	55	0,13[∞]
Feminino	44	40	6	
Diagnóstico				
Precoce	60	134	31	<0,05^{∞*}
Tardio	158	57	30	

FONTE: O autor (2021).

NOTA: = Valores descritos em número absoluto; [∞] = Teste qui-quadrado de Pearson; p=0,05;*=p<0,05

4.2 FATORES DE RISCO FAMILIARES E PERINATAIS

Em relação aos fatores de risco familiares e perinatais, foram analisadas a presença de história familiar de TEA em pais e irmãos e a presença de fatores de risco perinatais como intercorrências na gestação, prematuridade, Fertilização *in vitro*, consanguinidade e intercorrências neonatais, representados na Tabela 3.

TABELA 3 – FATORES DE RISCO FAMILIARES E PERINATAIS DA AMOSTRA, CHC-UFPR, 2021.

CARACTERÍSTICAS	GRUPO ESTUDO (n=470)
História TEA	
Pais	17 (4,0%)
Irmãos	27 (6,0%)
Abortos de repetição	7 (1,5%)
Fertilização <i>in vitro</i>	18 (3,8%)
Consanguinidade	1 (0,2%)
Intercorrências na gestação	16 (3,0%)
Intercorrências neonatais	9 (2%)

FONTE: O Autor (2021).

NOTA: Valores descritos em frequência e percentual;

As intercorrências na gestação foram: Trabalho de Parto Prematuro, Doença Hipertensiva Específica da Gestação, Diabetes Melitus Gestacional, Restrição de Crescimento Intrauterino e Placenta Prévia.

Entre as intercorrências neonatais, em 7 casos ocorreram intercorrências múltiplas em decorrência da prematuridade, em 3 casos Hemorragia Peri-Intraventricular níveis I, II e III respectivamente e um caso de hipóxia neonatal.

A prematuridade foi o único fator que teve relação com o nível de gravidade do TEA, de acordo com a Tabela 4, sendo que indivíduos com histórico de prematuridade possuem uma prevalência de 2,6 vezes maior de TEA nível 3.

TABELA 4 - COMPARAÇÃO ENTRE PREMATURIDADE E NÍVEL DE COMPROMETIMENTO, CHC-UFPR, 2021.

NÍVEL	SEM HISTÓRIA	PREMATURO	p-valor
Nível 1	205	13	
Nível 2	179	12	0,01^{∞*}
Nível 3	50	11	

FONTE: O autor (2021).

NOTA = Valores descritos em número absoluto; [∞] = Teste qui-quadrado de Pearson; p=0,05; *=p<0,05

4.3 COMPROMETIMENTO DE LINGUAGEM E COGNITIVO

O comprometimento de linguagem, cognitivo e características individuais do TEA na amostra foram descritos na Tabela 5.

TABELA 5 – CARACTERÍSTICAS DO TEA NA AMOSTRA, CHC-UFPR, 2021.

CARACTERÍSTICAS	GRUPO ESTUDO (n=470)
Comprometimento de linguagem	230 (49,0%)
Não fala nada	24 (10,0%)
Fala sílabas	46 (20,0%)
Fala palavras	123 (54,0%)
Fala frases curtas	37 (16,0%)
Atraso de linguagem	331 (70%)
Regressão de linguagem	57 (12%)
Comprometimento cognitivo	
Não	375 (80,0%)
Sim	86 (18,0%)
Superdotação	9 (2,0%)
Alterações sensoriais	
Presente	242 (51,0%)
Alterações muito relevantes	224 (48,0%)
Estereotípias	
Presentes	250 (54,0%)
Muito frequentes	148 (31,0%)
Interesses restritos	
Presentes	189 (40,0%)
Muito frequentes	189 (40,0%)
Agressividade	53 (11,0%)

FONTE: O Autor (2021).

NOTA: Valores descritos em frequência e percentual;

O atraso de linguagem foi considerado presente quando a criança não desenvolveu os marcos esperados de desenvolvimento de linguagem na idade correta, podendo ou não ter desenvolvido a linguagem mais tardiamente.

A mediana de idade de início da linguagem foi de 2 anos. Um histórico de regressão da linguagem entre 18-24 meses foi visto em 57 casos (12%). Nos casos em que houve regressão com perda de linguagem previamente adquirida, 72% destes permaneceram com comprometimento de linguagem tardiamente.

O comprometimento intelectual foi avaliado de forma subjetiva, pela impossibilidade de realização de testes formais de QI, sendo realizados em apenas 46 indivíduos (9,8%) e 18% da população de indivíduos analisada apresenta critérios para Deficiência Intelectual. Entre os demais, 82% não apresentam comprometimento cognitivo, com inteligência limítrofe, na média ou acima da média.

Foram caracterizados 9 indivíduos (1,9%) com Altas Habilidades/Superdotação avaliados com teste de QI pela Escala Wechler.

O atraso e a regressão de linguagem foram comparados com o nível de comprometimento (Tabela 6).

CARACTERÍSTICA DO TEA	NÍVEL 1	NÍVEL 2	NÍVEL 3	p-valor
Atraso na linguagem				
Com	101	169	61	<0,05^{∞*}
Sem	117	22	0	
Regressão na linguagem				
Com	15	35	7	<0,05^{∞*}
Sem	203	156	54	

FONTE: O autor (2021).

NOTA: ¹ = Valores descritos em número absoluto; [∞] = Teste qui-quadrado de Pearson; p=0,05; * = p<0,05

Características comportamentais próprias do TEA também foram correlacionadas com o nível do TEA. As mesmas estão listadas na Tabela 7.

TABELA 7 - COMPARAÇÃO ENTRE CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DO TEA DA AMOSTRA E NÍVEL DE COMPROMETIMENTO, CHC-UFPR, 2021.

CARACTERÍSTICA DO TEA	NÍVEL 1	NÍVEL 2	NÍVEL 3	p-valor
Alteração Sensorial				
Sem	1	3	0	
Com	135	88	19	<0,05^{∞*}
Muito frequente	82	19	42	
Estereotipias Motoras				
Sem	61	10	1	
Com	130	105	15	<0,05^{∞*}
Muito Frequentes	27	76	45	
Interesses Restritos				
Sem	10	51	31	
Com	77	86	26	<0,05^{∞*}
Muito frequentes	131	54	4	
Agressividade				
Sem	209	172	36	
Autoagressividade	2	2	2	<0,05^{∞*}
Auto e heteroagressividade	7	17	23	

FONTE: O autor (2021).

NOTA: Valores descritos em número absoluto; [∞] = Teste qui-quadrado de Pearson; p=0,05; * = p < 0,05

As alterações sensoriais, estereotipias motoras e a agressividade estão presentes com uma maior frequência em indivíduos com TEA nível 3, sendo possivelmente fatores que pioram o quadro geral desses indivíduos. Já os interesses restritos estão mais frequentes em pacientes com TEA nível 1.

4.4 COMORBIDADES

A presença de sintomas de comorbidades neurológicas e psiquiátricas foram listadas na Tabela 8 e comparadas com o nível de comprometimento na Tabela 9.

TABELA 8 – PRESENÇA DE COMORBIDADES NA AMOSTRA, CHC-UFPR, 2021.

CARACTERÍSTICAS	GRUPO ESTUDO (n=470)
Apraxia da fala	29 (6,0%)
Sintomas de Transtorno de Ansiedade e/ou TOC	57 (12,0%)
Sintomas de TDAH	19 (4,0%)
Predomínio de Desatenção	7 (1,0%)
Tipo Misto	12 (3,0%)
Sintomas depressivos	17 (3,0%)
Com ideação suicida	6 (1,0%)
Transtorno de Sono	70 (15,0%)
Epilepsia	26 (5,0%)
EEG alterado sem crise	11 (2,0%)

FONTE: O Autor (2021).

NOTA: Valores descritos em frequência e percentual;

A Apraxia da Fala, presente em 29 casos (6%), é um fator que piora o comprometimento de linguagem, sendo que dos pacientes com apraxia, apenas 4 falam sentenças (14%), sendo considerados sem comprometimento de linguagem e sua presença está relacionada com piores níveis de comprometimento (Tabela 9).

Os sintomas de TDAH com predomínio de desatenção e do tipo misto foram mais frequentes em indivíduos com TEA nível 1 (Tabela 9).

Os sintomas depressivos foram mais comuns em adolescentes com média de idade de 14 anos entre os casos, com igual distribuição entre os gêneros e assim como a ideação suicida, foram mais comuns no TEA nível 1 (Tabela 9).

Já para os sintomas de Transtornos de Sono e de Ansiedade e TOC, não houve diferença entre os níveis do TEA (Tabela 9).

A Epilepsia foi mais frequente em pacientes com TEA nível 3, sendo que entre os indivíduos com Epilepsia a prevalência do nível 3 foi 5 vezes maior de TEA nível 3. Assim como os EEG alterados mesmo na ausência de crises epiléticas clínicas (Tabela 9). Entre indivíduos com um EEG alterado, com ou sem Epilepsia, a prevalência de TEA nível 3 foi 1,9 vezes maior.

TABELA 9 - COMPARAÇÃO ENTRE COMORBIDADES DA AMOSTRA E NÍVEL DE COMPROMETIMENTO, CHC-UFPR, 2021.

COMORBIDADE	NÍVEL 1	NÍVEL 2	NÍVEL 3	p-valor
Apraxia da Fala				
Com	3	20	6	<0,05^{∞*}
Sem	215	171	55	
Sintomas de TDAH				
Com predomínio desatento	5	2	0	<0,05^{∞*}
Do tipo misto	10	1	1	
Sem	203	188	60	
Sintomas depressivos				
Com	11	0	0	<0,05^{∞*}
Ideação Suicida	6	0	0	
Sem	201	191	61	
Sintomas de Transtorno de Ansiedade/TOC				
Com	32	18	56	0,26[∞]
Sem	186	173	7	
Transtorno de Sono				
Antes dos 2 anos	5	3	1	0,96[∞]
Persistente	32	30	8	
Sem	181	158	52	
Epilepsia				
Com	4	8	14	<0,05^{∞*}
Sem	212	179	42	
EEG alterado sem Epilepsia	2	4	5	

FONTE: O autor (2021).

NOTA: ¹ = Valores descritos em número absoluto; [∞] = Teste qui-quadrado de Pearson; p=0,05; *=p<0,05

Não houve relação entre Epilepsia e regressão na fala, como demonstrado na Tabela 10.

TABELA 10- COMPARAÇÕES ENTRE EPILEPSIA E REGRESSÃO NA LINGUAGEM, CHC-UFPR, 2021.

EPILEPSIA	SEM REGRESSÃO	COM REGRESSÃO	p-valor
Não	380	53	0,94 [∞]
Sim	23	3	
EEG alterado sem crise	10	1	

FONTE: O autor (2021).

NOTA: Valores descritos em número absoluto; [∞] = Teste qui-quadrado de Pearson;

Em relação à Epilepsia, as características do tipo de crise, refratariedade, alterações em EEG e em exames de imagem, bem como o uso de drogas antiepilépticas estão listadas na Tabela 11.

TABELA 11 - CARACTERÍSTICAS DA EPILEPSIA NA AMOSTRA, CHC-UFPR, 2021.

CARACTERÍSTICAS	
Epilepsia	
Não	433/470 (93,0%)
Sim	26/470 (5,0%)
EEG alterado sem crise	11/123 (9,0%)
Tipo de crise	
Focal	1/26 (4,0%)
Generalizada	14/26 (54%)
Crise Tônico-Clônica	11/14 (78,0%)
Ausência	2/14 (14,0%)
Mioclônicas	1/14 (8,0%)
Focal com Generalização Secundária	11/26 (42,0%)
Crise refratária	
Não	20/26 (77,0%)
Sim	6/26 (23,0%)
EEG	
Não Realizado	2/26 (7,0%)
Normal	15/26 (58,0%)
Alterado	9/26 (35,0%)
RNM	
Não Realizada	5/26 (19,0%)
Normal	20/26 (77,0%)
Alterada	1/26 (4,0%)
Uso de medicação	
Sem	10/26 (39,0%)
Uma droga	16/26 (61,0%)
Politerapia	6/26 (23,0%)

FONTE: O Autor (2021).

NOTA: Valores descritos em frequência e percentual.

Em relação à Epilepsia, todos os pacientes foram individualmente descritos na Tabela 12 com gênero, idade de início, nível, tipo de crise, tratamento medicamentoso e alterações em exames complementares.

TABELA 12 – CARACTERÍSTICAS DE CADA INDIVÍDUO COM EPILEPSIA, CHC-UFPR, 2021.

GÊNERO	IDADE	TIPO DE CRISE	NÍVEL	EEG	RNM	DROGA	OUTROS FATORES	
	INÍCIO		TEA					
1	M	8	Focal com Gen. 2 ^{aria}	3	AE Rolândica D	Normal	OXC	
2	M	2	Focal com Gen. 2 ^{aria}	1	Normal	Normal	Politerapia	
3	M	8	Focal	3	Normal	Sem	Sem	
4	F	9	Focal com Gen. 2 ^{aria}	2	AE Parietal E	Normal	CBZ	
5	M	11	Ausência	1	Normal	Normal	Sem	
6	F	5	Tônico-Clônica	3	Normal	Normal	Politerapia	Alteração SHANK 3
7	M	1	Focal com Gen. 2 ^{aria}	3	AE Temporal D	Normal	Politerapia	
8	M	2	Tônico-Clônica	3	Normal	Sem	Sem	
9	M	2	Tônico-Clônica	3	Normal	Normal	VAL	
10	M	1	Focal com Gen. 2 ^{aria}	2	AE Rolândica E	Normal	OXC	
11	M	2	Tônico-Clônica	3	Normal	Normal	Sem	
12	M	6	Tônico-Clônica	2	Sem	Normal	Sem	
13	M	4	Tônico-Clônica	3	Normal	Normal	Politerapia	Mutação Heterozigote SNC1A
14	M	3	Tônico-Clônica	1	Sem	Sem	Sem	
15	F	8	Focal com Gen. 2 ^{aria}	3	AE Fronto-temporal bilateral	Normal	Politerapia	
16	M	11	Focal com Gen. 2 ^{aria}	2	AE Rolândica D	Normal	OXC	
17	F	15	Focal com Gen. 2 ^{aria}	1	AE Rolândica D	Normal	CBZ	
18	F	8	Mioclônica	2	Normal	Normal	VAL	
19	F	7	Focal com Gen. 2 ^{aria}	3	Normal	Sem	Sem	
20	M	9	Tônico-Clônica	2	Normal	Normal	Sem	
21	M	11	Focal com Gen. 2 ^{aria}	3	AE Fronto-temporal E	Normal	OXC	
22	M	12	Tônico-Clônica	2	Normal	Atrofia Cortical	VAL	
23	F	13	Tônico-Clônica	3	Normal	Sem	Sem	
24	M	3	Tônico-Clônica	3	Normal	Normal	VAL	
25	M	2	Tônico-Clônica	2	Normal	Normal	Sem	
26	M	4	Focal com Gen. 2 ^{aria}	3	AE Rolândica D	Normal	Politerapia	

FONTE: O Autor (2021).

NOTA: M = Masculino; F = Feminino; Focal com Gen. 2^{aria} = Focal com Generalização Secundária; AE = Atividade Epileptiforme; D= Direita; E = Esquerda; VAL= Valproato de Sódio; CBZ= Carbamazepina; OXC= Oxcarbazepina.

Do total de 123 indivíduos que realizaram EEG, 11 pacientes apresentaram alterações sem histórico de crises epiléticas perceptíveis do ponto de vista clínico. Destes, 5 fizeram uso de droga anti-epilética sem melhora significativa descrita em sua evolução clínica para as características do TEA e em 2 casos a ressonância de crânio apresentava alterações com imagem sugestiva de leucomalácia periventricular.

Em relação ainda aos exames complementares, foram realizados EEG, TAC e RNM de Crânio conforme indicações individualizadas, bem como testes genéticos. A quantidade de exames realizada e as alterações encontradas foram listadas na Tabela 13.

TABELA 13 – EXAMES REALIZADOS NA AMOSTRA E ALTERAÇÕES ENCONTRADAS, CHC-UFPR, 2021.

CARACTERÍSTICAS	
EEG	
Não realizado	347/470 (74,0%)
Normal	100/123 (81,0%)
Alterado	23/123 (19,0%)
RNM	
Não Realizado	357/470 (76,0%)
Normal	97/113 (86,0%)
Alterada	16/113 (14,0%)
TAC	
Não Realizado	441/470 (94,0%)
Normal	29/29 (100,0%)
Genética	
Não Realizado	439/470 (93,0%)
CGH- Array Alterado	1/19 (5,0%)
X-frágil Alterado	3/8 (37,0%)
Painel Epilepsia alterado	1/1(100%)
Cariótipo Alterado	3/10 (30%)
Exames Alterados no total	8 (2,0%)

FONTE: O Autor (2021).

NOTA: Valores descritos em frequência e percentual;

EEG: Eletroencefalograma; RNM: ressonância de crânio; TAC: Tomografia Axial Computadorizada de Crânio, CGH - Array: Hibridização Genômica Comparativa.

Das 16 RNM com alterações, 11 apresentavam leucomalácia periventricular, em 2 casos atraso de mielinização, 1 caso de hidrocefalia e 1 caso de alterações inespecíficas em núcleos da base.

Dos 8 casos de exames genéticos alterados, em 3 deles confirmou-se o diagnóstico de síndrome do X-Frágil, 3 casos de Síndrome de Down

confirmados por exame de Cariótipo, 1 caso de mutação no gene SHANK-3 no CGH-Array e 1 caso de mutação em heterozigose do gene SCN1A no Painel de Epilepsias.

Ainda, 8 pacientes apresentavam outras comorbidades neurológicas, sendo em dois casos, Paralisia Cerebral com hemiplegia, um caso de Hidrocefalia por Hemorragia Peri-Intraventricular por prematuridade extrema, um caso suspeito de Síndrome de Rett sem confirmação genética, um caso de Surdez Neurosensorial, um caso de Neurofibromatose tipo 1 e 2 casos de Doença Neuromuscular (um de Doença de Duchene e um de Distrofia de Cinturas). Todos esses pacientes apresentam comprometimento maior, sendo caracterizados como TEA nível 3.

4.5 TRATAMENTO

O acesso às terapias aconteceu de maneira adequada (de acordo com as necessidades individuais) em 32,3% dos casos, sendo que em 35,7% foi inadequada ou insuficiente e 32,3% dos indivíduos com TEA não tinham acesso a nenhuma terapia. Ao comparar com os diferentes níveis, pacientes com nível 1 receberam mais terapia adequada do que pacientes dos níveis 2 e 3 (Tabela 14).

Pacientes com TEA nível 2 e 3 receberam mais tratamento medicamentoso do que pacientes com nível 1, com maior associação com o uso de politerapia (Tabela 14).

TABELA 14 – TRATAMENTO DO TEA E NÍVEL DE COMPROMETIMENTO, CHC-UFPR, 2021. .

MODALIDADE DE TRATAMENTO	NÍVEL 1	NÍVEL 2	NÍVEL 3	p-valor
Terapia				
Sem nenhuma terapia	62	77	11	
Inadequada ou Insuficiente	74	63	31	<0,05^{∞*}
Adequada para suas necessidades	82	51	19	
Tratamento Medicamentoso				
Sem uso de medicação	150	135	21	
Monoterapia	49	42	25	<0,05^{∞*}
Politerapia	19	14	15	

FONTE: O autor (2021).

NOTA: Valores descritos em número absoluto; [∞] = Teste qui-quadrado de Pearson; p=0,05;*=p<0,05

Por fim, em relação à medicação, as classes de drogas mais utilizadas para o tratamento do TEA foram listadas na Tabela 15.

TABELA 15 – CLASSES DE DROGAS UTILIZADAS NO TRATAMENTO DO TEA, CHC-UFPR, 2021.

CARACTERÍSTICAS	
Medicação	
Nenhuma	306 (65,0%)
Uma droga	116 (25,0%)
Politerapia	48 (10,0%)
Fluoxetina	51/164 (31,0%)
Neurolépticos	
Risperidona	93/164 (57,0%)
Aripiprazol	12/164 (7,0%)
Melatonina	25/164 (15,0%)
Droga Antiepiléptica	28/164 (17,0%)
Estimulantes	
Metilfenidato curta duração	9/164 (5,5%)
Metilfenidato forma OROS	3/164 (1,8%)
Lisdexanfetamina	1/164 (0,7%)

FONTE: O Autor (2021).

NOTA: Valores descritos em frequência e percentual;

5 DISCUSSÃO

O TEA é um Transtorno do Neurodesenvolvimento extremamente complexo e isso se torna claro quando se tenta caracterizar, seja individualmente ou em amostras maiores, as suas diferentes apresentações fenotípicas. Não se trata de um *espectro* apenas linear, que possa ser categorizado em apenas três níveis, mas diversos outros fatores interferem em todo o seu funcionamento (TUCHMAN; RAPIN, 2002; VISCIDI et al., 2013).

Entre os fatores responsáveis pela heterogeneidade do TEA estão aspectos que podem variar intensamente de pessoa para pessoa, como o comprometimento intelectual, de linguagem, presença de comorbidades e o nível de comprometimento (OUSLEY; CERMAK, 2014).

Esse estudo correlaciona características da amostra (gênero, fatores de risco ambientais e familiares), comprometimento cognitivo e de linguagem e comorbidades neurológicas e psiquiátricas com o nível do TEA. Apesar da limitação em caracterizar dados de maneira mais quantitativa, torna-se relevante, tendo em vista a escassez de artigos semelhantes.

5.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

O DSM 5 trouxe mudanças significativas na definição do TEA como um espectro variável em graus de comprometimento, permitindo do ponto de vista clínico separar níveis de gravidade baseados na necessidade de suporte que cada indivíduo apresenta. Ainda não está claro como a cognição, linguagem e comportamentos disruptivos contribuem para uma melhor definição do nível de suporte que esse indivíduo possui, ou mesmo como as comorbidades e a frequência de determinados comportamentos possam interferir nesta classificação (HONG, MATSON, 2021).

Isso reforça a compreensão do TEA como um *continuum* de habilidades e permite que indivíduos transitem ao longo da vida em diferentes níveis de comprometimento sem mudar seu diagnóstico. Permite também, de alguma maneira, prever o seu curso evolutivo (HOOGENHOUT, MALCOLM-SMITH, 2016).

Poucos autores tentam estratificar os níveis do TEA de maneira mais aprofundada e ainda não há consenso sobre quais fatores interferem diretamente neste nível de funcionamento, sendo escassos os números em torno da divisão entre TEA níveis 1, 2 e 3. Um estudo de 2021, de HONG e MATSON, traz uma frequência de TEA com um percentual de 6,6% nível 1, 33% nível 2 e 60,4% nível 3. Entretanto, esse número varia de acordo com o local e forma de recrutamento da amostra envolvida, sem necessariamente refletir a população como um todo (HONG, MATSON, 2021; HOOGENHOUT, MALCOLM-SMITH, 2016).

Nesta amostra, a divisão entre os níveis de comprometimento foi diferente, com um predomínio de indivíduos classificados como nível 1. Não foram encontrados mais estudos com essa subdivisão, sejam epidemiológicos ou com o objetivo de correlacionar o nível com outras características clínicas.

Quando ao gênero, o TEA é mais frequente em indivíduos do gênero masculino, numa proporção de 4:1, na mesma maneira de distribuição desta amostra. Muitas teorias já foram propostas para explicar o fato, inclusive a teoria do “Cérebro Masculino Extremo”. A base desta teoria é que o perfil cognitivo masculino normal é de maior sistematização do que empatia. Essa teoria baseia-se na possibilidade de uma elevação de esteróides no líquido amniótico de bebês masculinos diagnosticados com TEA mais tarde. Mais recentemente surgiu a teoria do “Modelo Protetor Feminino”, baseado em estudos genéticos em que meninas possuem uma maior resiliência do ponto de vista genético, necessitando de mais genes alterados para apresentar os mesmos sintomas (MAIS et al., 2017; RYNKIEWICZ et al., 2016; CDC, 2020).

Apesar de o predomínio masculino ser consenso até o momento, pesquisadores tem tentado demonstrar nas últimas décadas que essa proporção pode ser menor do que se acredita, pois mulheres com comprometimento mais leve tendem a “camuflar” com mais frequência as características do TEA ao longo da vida, sendo melhores em uso de comunicação não verbal, recebendo muitas vezes diagnósticos equivocados (RYNKIEWICZ et al., 2016).

O diagnóstico de TEA nos últimos anos tem ocorrido cada vez de maneira mais precoce em países desenvolvidos, sendo possível ser realizado antes dos 2 anos de idade. A importância do diagnóstico precoce esta diretamente ligada a um melhor prognóstico. Diagnósticos tardios estão

relacionados a um nível maior de estresse em pais e cuidadores, atrasando a intervenção (ELDER, J.H. et al., 2017).

O diagnóstico e o início das terapias de maneira precoce estão associados a maiores ganhos em cognição, linguagem e comportamentos adaptativos, impactando na trajetória desse indivíduo em longo prazo. Apesar de existirem ferramentas para triagem do TEA nos dois primeiros anos de vida, a média de diagnóstico em países como EUA ainda é em torno de 4 anos, assim como demonstra o último levantamento do CDC de 2020, em que a média de idade de diagnóstico foi de 51 meses (CDC, 2020; ELDER, J.H. et al., 2017).

Nesta amostra, o diagnóstico foi considerado precoce (até os 2 anos) em 48% dos casos, porém, houve um grande número de diagnósticos apenas na adolescência e uma discrepância significativa de diagnóstico na amostra, variando de 1 a 18 anos. Quando comparado ao nível de comprometimento, o nível 3 teve mais diagnósticos precoces do que nível 1, refletindo a dificuldade de diagnóstico assertivo nos casos mais leves.

Em outros países essa dificuldade também está presente. No Reino Unido, por exemplo, o primeiro contato dos pais com um especialista para o diagnóstico acontece por volta dos 3 anos e meio, nos EUA, famílias aguardam até dois anos entre a suspeita e o diagnóstico confirmado de TEA, e ainda, no Canadá pais passam por até seis profissionais diferentes até conseguir um diagnóstico adequado (RIVARD et al. de 2021).

No Brasil essa dificuldade de acesso é notável, especialmente para famílias com poucas condições financeiras. Embora o diagnóstico esteja acontecendo em alguns casos de maneira mais precoce, o acesso a terapias ainda deixa muito a desejar, como será ainda discutido no final deste capítulo, interferindo de maneira significativa no prognóstico desses indivíduos.

5.2 FATORES DE RISCO FAMILIARES E PERINATAIS

Como bem demonstrado, o TEA possui fatores genéticos importantes com maior incidência de TEA familiares. Na amostra, o TEA esteve presente pais e irmãos em 9% dos casos, sendo mais comuns em irmãos (6%). Na literatura, a herdabilidade no TEA varia 0 a 30% em gêmeos dizigóticos e o

risco de um segundo filho com TEA de 18,7%. (GESCHWIND, 2011; SADIN et al., 2013, IVANOV et al., 2015).

Os fatores de risco perinatais estiveram presentes, sendo o mais comum a prematuridade, em 8% dos casos, que foi associado ainda a um nível maior comprometimento do TEA. Na literatura, a prematuridade é sabidamente um fator de risco perinatal para o desenvolvimento do TEA, chegando a 7% dos recém-nascidos pré-termo (FENOGLIO et al., 20217).

As intercorrências na gestação foram: Doença Hipertensiva Específica da Gestação, Diabetes Melitus Gestacional, Restrição de Crescimento Intrauterino e Placenta Prévia. Na literatura, esses fatores de risco isoladamente não estão diretamente relacionados ao TEA (QUTRANJI, L. et al., 2021).

Ocorreram múltiplas e variadas intercorrências neonatais em decorrência da prematuridade nesta população, com 3 casos mais específicos de Hemorragia Peri-Intraventricular e um caso hipóxia neonatal. Como já citado, a prematuridade pode ser um fator de risco para TEA, entretanto, não há correlação direta das intercorrências neonatais específicas com esse risco. Além disso, nessa amostra, os grupos com essas características são pequenos para uma caracterização adequada como risco de maior ou menor gravidade do TEA (FENOGLIO et al., 20217).

A prevalência de abortos de repetição foi de 1,5%. De acordo com a literatura, mais de 2 abortos prévios pode ser risco para TEA (QUTRANJI, L. et al., 2021).

Casos de Fertilização *In Vitro* (3,8%) também estão descritos e tecnologias de reprodução assistida também podem ser um fator de risco para o desenvolvimento do TEA. De acordo com metanálise publicada em 2021, o risco de TEA é maior, exceto em gestações que resultem em neonato único. Porém, esse dado isoladamente é difícil de ser avaliado, pois pessoas que recorrem a métodos de fertilização assistida, em geral possuem diferentes dificuldades para uma gestação natural, que podem variar desde idade paterna e materna avançadas, abortos prévios ou outras doenças que causam infertilidade e que por si só também são fatores de risco por si só (ANDREADOU et al., 2021).

A prematuridade teve relação com o nível de gravidade do TEA, porém, os artigos que relacionam a prematuridade ao TEA não estratificam e não comparam esse risco com o nível do TEA encontrado.

5.3 COMPROMETIMENTO DE LINGUAGEM E COGNITIVO

O comprometimento de linguagem está presente em 49% da amostra, sendo que a maioria fala palavras isoladas ou frases curtas. Na literatura, 25-30% dos indivíduos com TEA são classificados como minimamente verbais, articulando apenas poucas palavras isoladas (POSAR; VISCONTI, 2020).

Mesmo em crianças sem comprometimento de linguagem, o atraso na aquisição da fala esteve presente, com média de idade de fala das primeiras palavras aos 2 anos. O atraso na linguagem é um dos maiores motivadores dos pais na busca de avaliação médica especializada, especialmente quando ocorre regressão na linguagem já adquirida, como ocorrido em 12% da amostra.

A regressão da linguagem com ou sem regressão de outros comportamentos adaptativos é bem descrita na literatura, e ocorre em até 32% dos casos de TEA (PEARSON et al., 2018).

Há evidências de associação da regressão com a Epilepsia, porém, nesta amostra isso não se confirmou. Estima-se que determinados tipos de crises epilépticas ou de doenças associadas à Epilepsias refratárias possam contribuir para isso com maior frequência. Nos casos em que essa regressão ocorreu, o comprometimento de linguagem foi maior, sendo que 72% deles permaneceram sem o desenvolvimento adequado da fala. Além disso, o atraso de linguagem e a regressão estão diretamente ligados com maior comprometimento do TEA, como seria de se esperar (PEARSON et al., 2018).

O comprometimento intelectual foi o dado menos confiável, avaliado de forma subjetiva, pela impossibilidade de realização de testes formais de QI na maior parte da população. A dificuldade de realização se deve a dois fatores principais: a dificuldade de acesso à população à realização de testes formais pelo seu custo e a dificuldade dos próprios testes em quantificar adequadamente o QI em pacientes com TEA, especialmente os não verbais. A Deficiência Intelectual foi caracterizada em 18% da amostra. Na literatura, esse

índice é mais próximo de 30% (VEENSTRA-VANDERWEELE; BLAKELY, 2012).

Como era de se esperar, cognitivo e linguagem estão diretamente relacionados com o nível de comprometimento do TEA, sendo mais frequente a presença de Deficiência Intelectual e comprometimento de linguagem no TEA nível 3.

Características como alterações sensoriais e estereotípias motoras embora façam parte dos critérios diagnósticos, em alguns casos podem estar presentes de maneira muito intensa, interferindo na gravidade do TEA, limitando a sua independência e muitas vezes a qualidade de vida. Nesta amostra, essas características estão presentes com mais frequência no TEA nível 3.

Diferente destas características, os interesses restritos foram muito mais evidentes no TEA nível 1, possivelmente pela sua facilidade maior de linguagem, conseguem expressar melhor os seus interesses e muitas vezes, inclusive, falar prolixamente sobre eles, característica própria dos indivíduos anteriormente classificados como Síndrome de Asperger. Na literatura, não foram encontrados estudos com essa caracterização de associação de maior frequência desses comportamentos com o nível do TEA.

A agressividade também piora significativamente a qualidade de vida de indivíduos com TEA. Nessa amostra, esteve presente de maneira significativa em 11% dos casos, sendo mais frequentes no TEA nível 3. Na literatura, cerca de até 60% dos adultos com TEA e Deficiência Intelectual apresentam comportamentos disruptivos, como autoagressão e comportamentos destrutivos (OUSLEY; CERMAK, 2014).

5.4 COMORBIDADES

Os Transtornos de Sono, presentes em 15% da amostra, ocorreram em uma prevalência menor do que na literatura, em que problemas de sono são relatados em 50-80% das crianças com TEA contra 9-50% em crianças típicas. Isso pode se dever ao fato de se tratar de estudo retrospectivo e de nem sempre essa informação ser trazida pelos pais, ou ainda pela própria

dificuldade de caracterizar esses dados de maneira mais objetiva. Não houve diferença na presença de Transtorno de Sono entre os diferentes níveis de TEA (TYE et al., 2019).

A Apraxia da Fala, presente foi um fator que piorou o comprometimento de linguagem e sua presença está relacionada com piores níveis de comprometimento, sendo mais associada ao TEA nível 3. Embora esse tema ainda seja pouco explorado na literatura, alguns autores correlacionam uma dificuldade mais significativa de linguagem com a possível associação da Apraxia na Fala como comorbidade no TEA (MORGAN; WEBESTER, 2018; ALLISON et al., 2020).

Os sintomas de TDAH com predomínio de desatenção e do tipo misto foram mais frequentes em indivíduos com TEA nível 1, com prevalência de 4% da amostra. Sintomas do TDAH são frequentemente notados em crianças com TEA. O índice de associação ao TEA varia de 37% a 85%. Porém, é necessária uma avaliação criteriosa que permita diferenciar quando é comorbidade ou se os sintomas de desatenção e hiperatividade são apenas parte do fenótipo do TEA (RAO; LANDA, 2014; YERYS et al., 2009).

Sintomas depressivos estiveram presentes em 3% da amostra e foi mais comum em adolescentes. Entre os casos, distribuição entre os gêneros foi igual e, assim como a ideação suicida, foram mais comuns no TEA nível 1. De acordo com a literatura, a Depressão pode estar presente no TEA com uma frequência elevada. Principalmente em pacientes com uma maior capacidade cognitiva. Sintomas depressivos estão presentes em até 54% dos pacientes com TEA no geral, sendo quadros depressivos encontrados em até 33%. Em adolescentes com TEA leve há relatos de até 11% de casos com ideação suicida (DE-LA-IGLESIA; OLIVAR, 2015; OUSLEY; CERMAK, 2014).

Os sintomas de Ansiedade e/ou TOC estiveram presentes em 12% da amostra e não houve diferença entre os níveis do TEA. Segundo alguns autores, sintomas de ansiedade estão presentes também em frequências variáveis, com até 50% dos indivíduos com TEA. Entre eles, os mais frequentes são a ansiedade e dificuldade de aceitar as mudanças de rotina e de rigidez de comportamento, características do próprio TEA, porém, em alguns casos, esses sintomas podem ser muito mais exacerbados, com características de fobias e TOC. Os sintomas de ansiedade podem ainda ser

intensificados pelas hipersensibilidades sensoriais, pela dificuldade em entender os aspectos sociais das relações e de regular as emoções, além da dificuldade de comunicação (POSTOINO et al., 2018; OUSLEY; CERMAK, 2014; UNG et al., 2013).

A Epilepsia esteve presente em 5% da amostra e foi mais frequente em pacientes com TEA nível 3, associando-se diretamente com um maior nível de comprometimento. Na literatura, a prevalência de Epilepsia com o TEA varia de 5 a 46%. Provavelmente essa incidência baixa está relacionada com a idade da amostra, pois esse risco é acumulativo com o aumento da idade. Além disso, essa variação ocorre pela grande multiplicidade amostral nos diferentes estudos. A associação de Epilepsia em TEA já foi reportada com maior incidência em pacientes do gênero feminino, com maior comprometimento cognitivo e com história de regressão do desenvolvimento, porém com achados contraditórios (VISCIDI et al., 2013; TUCHMAN; RAPIN, 2002).

Nesta amostra, apenas o maior nível de comprometimento foi associado e não houve relação entre Epilepsia e regressão na fala. A Epilepsia como comorbidade é um indicativo negativo de pior evolução, assim como ocorreu nesta amostra (TYE et al., 2019; VISCIDI et al., 2013).

As características do tipo de crise foram variadas, sendo o mais comum crises focais com generalização secundária. Na literatura, todos os tipos de crises já foram associados ao TEA, porém em prevalências bem variadas (TYE et al., 2019).

Em 23% dos casos ocorreu refratariedade ao tratamento, com necessidade de uso de politerapia. Em 61% dos casos o uso de uma única droga foi eficaz e 39% estavam sem uso de DAE e livres de crises.

A presença de EEG alterados mesmo na ausência de crises epiléticas clínicas também teve uma maior associação ao TEA nível 3 neste grupo. Existe um debate considerável na literatura em torno do significado de achados anormais em EEG em pacientes com TEA, sendo relatados em até 60% deles. Entretanto, estudos retrospectivos indicam prevalência de déficit cognitivo e lesões cerebrais em TEA com EEG anormal em frequências semelhantes em pacientes com ou sem Epilepsia, sendo assim, não há indicação de realizar EEG de rotina em indivíduos com TEA, exceto se houver suspeita de crises (TYE et al., 2019).

Do total de 470 indivíduos, apenas 123 (26%) realizaram EEG em algum momento. Sendo assim, em 11 casos o EEG apresentou alterações sem histórico de crises epilépticas perceptíveis e sem histórico de Epilepsia (o que corresponde a 2% do total de indivíduos, mas 9% dos exames realizados).

Mesmo entre os pacientes com Epilepsia, nem todos realizaram exames de EEG e neuroimagem, refletindo a dificuldade de acesso aos mesmos. Dos pacientes com Epilepsia que realizaram EEG, 35% apresentaram alterações, sendo as mais comuns a Atividade Epileptiforme focal, com predomínio em regiões rolândicas e fronto-temporais. Em exames de neuroimagem, nos casos de Epilepsia, apenas um apresentou ressonância alterada com achado inespecífico de atrofia cortical.

Levando-se em conta que nessa amostra o número de exames foi pequeno, tanto pela dificuldade de acesso quanto pela própria dificuldade técnica de realização do EEG nos pacientes com TEA, o número de EEG alterados sem crise poderia ter sido ainda maior.

Dos pacientes com EEG alterado, cinco fizeram uso de medicação sem melhora significativa nas características do TEA e em dois casos a ressonância de crânio apresentava alterações com imagem sugestiva de leucomalácia periventricular. O uso de DAE nos casos de EEG alterado sem crises é controverso (FERNÁNDEZ et al., 2015).

A alteração mais frequente nos exames de imagem foi a presença de leucomalácia periventricular, podendo ser associado aos casos de prematuridade e intercorrências neonatais e não associados ao TEA em si. A indicação de exames de imagem é controversa pela literatura.

O acesso a exames genéticos ainda é extremamente limitado em nossa população. Apenas 31 dos 470 pacientes realizaram investigação genética, sendo a mais comum o exame CGH Array, exame de escolha para investigação do TEA. Entretanto, a maioria realizou a investigação por outros motivos, como a Epilepsia refratária (no caso da mutação no gene SHANK-3 e no caso de mutação em heterozigose do gene SCN1A) ou suspeita por alterações fenotípicas específicas, como a Síndrome do X-Frágil e Síndrome de Down.

Outras comorbidades neurológicas encontradas foram: Paralisia Cerebral, Hidrocefalia, Síndrome de Rett (sem confirmação genética), Surdez Neurossensorial, Neurofibromatose tipo 1 e Distrofia Muscular.

Entre as Síndromes Genéticas encontradas e confirmadas estão a Síndrome do X-Frágil e a Síndrome de Down. No caso da presença de síndromes genéticas, assim como nos casos das Epilepsias refratárias com alterações genéticas (SHANK 3 e SNC1A) o comprometimento é maior, sendo caracterizados como TEA nível 3 em todos os casos. Na literatura, ocorre associação do TEA com síndromes genéticas em menos de 1% dos casos para cada uma pesquisada isoladamente como, por exemplo, X-Frágil 0,5%, Esclerose Tuberosa 0,8% e Síndrome de Down em 0,9% dos casos (KOHANE et al., 2012).

Interessante fato encontrado na literatura, em artigo de Kohane et al. de 2012, que a prevalência de distrofia muscular ocorreu em 5,6% dos pacientes, sendo 10 vezes mais comum que na população geral. Nessa casuística, foram encontrados dois casos (KOHANE et al., 2012).

5.5 TRATAMENTO

O acesso às terapias aconteceu de maneira adequada em 32,3% dos casos, sendo que em 35,7% foi inadequada e 32,3% dos indivíduos com TEA não tinham acesso a nenhuma terapia. Isso reflete de maneira clara e assustadora a precariedade de acesso a terapias em nosso país. De nada adianta o acesso a diagnósticos precoces se não há acesso a terapias.

Ao comparar com os diferentes níveis, pacientes com nível 1 receberam mais terapia adequada do que pacientes dos níveis 2 e 3, pois sua demanda de quantidade e qualidade de intervenções é muito maior.

Pacientes com TEA nível 2 e 3 receberam mais tratamento medicamentoso do que pacientes com nível 1, com maior associação com o uso de politerapia, o que se justifica pela maior presença de sintomas disruptivos, agressividade e irritabilidade, sintomas alvo indicados para o tratamento com neurolépticos, classe de droga mais utilizada. As demais medicações possuem indicação mais pontual, relacionada com a comorbidade

associada. O uso de medicações foi feito em 35% dos pacientes, sendo em 10% deles o uso de politerapia.

5.6 LIMITAÇÕES E IMPORTÂNCIA DO ESTUDO

A necessidade de caracterização de indivíduos com TEA em níveis de comprometimento é recente e é de extrema importância. Estratificar populações de maneira adequada para estudos de neurobiologia, genética e mesmo para análise de eficácia de tratamento é essencial num transtorno tão heterogêneo.

Entretando, a simples classificação em níveis nem sempre ocorre de maneira objetiva e fatores diversos podem interferir nessa estratificação, como a presença de comorbidades e de alterações comportamentais.

A falta de questionários específicos de comorbidades adaptadas para o TEA foi o que tornou mais difícil a caracterização da presença das mesmas, assim como foi difícil a caracterização do comprometimento cognitivo na amostra pela dificuldade de acesso a testes formais de QI.

Porém, é um estudo de relevância devido à escasses de estudos semelhantes e pode servir como direcionador futuro de ferramentas mais específicas para essa caracterização.

6 CONCLUSÕES

O TEA é um transtorno heterogêneo e as características individuais, fatores de risco e comorbidades psiquiátricas influenciam no seu nível de comprometimento, ou pelo menos são mais frequentes em diferentes extremos desse espectro. Deste modo, conclui-se com este estudo que:

a) O gênero mais comum foi o masculino, numa proporção de 4:1 e não houve diferença nos níveis de TEA entre os gêneros. Houve um predomínio do TEA nível 1, a mediana de idade de diagnóstico foi de 3 anos, porém com casos diagnosticados apenas na adolescência, sendo mais frequentemente realizado antes dos 3 anos no nível 3;

b) A história de TEA em pais e irmãos e a presença de fatores de risco perinatais como intercorrências na gestação, prematuridade, Fertilização *in vitro*, consanguinidade e intercorrências neonatais, estiveram presentes. Entretanto, apenas a prematuridade foi um fator que se relacionou a um pior prognóstico, sendo quem entre indivíduos com histórico de prematuridade, a prevalência de TEA nível 3 foi 2,6 vezes maior;

c) As alterações sensoriais, estereotípias motoras e a agressividade estão presentes com uma maior frequência em indivíduos com TEA nível 3, sendo possivelmente fatores que pioram o quadro geral desses indivíduos. Já os interesses restritos estão mais frequentes ou pelo menos mais perceptíveis em pacientes com TEA nível 1. A presença de atraso e regressão na linguagem também foram mais frequentes no TEA nível 3;

d) O comprometimento cognitivo foi um dos itens de mais difícil avaliação, com associação com Deficiência Intelectual em 18% dos casos.

e) O Transtorno de Sono foi a comorbidade mais frequente, seguido dos sintomas de Transtornos de Ansiedade e/ou TOC, Apraxia da Fala, Epilepsia, sintomas de TDAH e Sintomas depressivos. A Apraxia da Fala é um fator que piora o comprometimento de linguagem e sua presença está relacionada com piores níveis de comprometimento. Os sintomas de TDAH e depressivos foram mais comuns no TEA nível 1, sendo a Depressão significativamente mais frequente em adolescentes. Já para os Transtornos de Sono e sintomas de Ansiedade e/ou TOC, não houve diferença entre os níveis do TEA.

f) A prevalência de Epilepsia foi menor do que na literatura, possivelmente devido a média de faixa etária, por ter uma incidência acumulativa e pela amostra ser constituída por mais indivíduos de TEA nível 1. Entre indivíduos com Epilepsia, a prevalência de TEA nível 3 foi 5 vezes maior do que nos demais. Assim como em indivíduos com um EEG alterados mesmo na ausência de crises epiléticas clínicas, a prevalência de TEA nível 3 foi 1,9 vezes maior do que em indivíduos com EEG normal. Não houve relação entre Epilepsia e regressão na fala. A Epilepsia foi refratária e com necessidade de politerapia em 23% dos casos.

g) A prevalência de Síndromes Genéticas é baixa, assim como na literatura, sendo encontradas a Síndrome do X-Frágil e a Síndrome de Down. Nestes casos, assim como nos casos das Epilepsias refratárias com alterações genéticas (SHANK 3 e SNC1A) o comprometimento é maior, sendo caracterizados como TEA nível 3 em todos os casos. Outras doenças como Paralisia Cerebral, Hidrocefalia e Distrofias Musculares estão presentes de maneira isolada.

h) Os exames complementares foram realizados em um número reduzido de casos e exceto pelas alterações de EEG, as alterações encontradas foram isoladas, não sendo possível comparar a sua frequência nos diferentes níveis de TEA.

i) O acesso às terapias aconteceu de maneira adequada apenas um terço dos casos e 35% dos indivíduos não realizaram nenhuma terapia, demonstrando a precariedade de tratamento no TEA em nosso país. Pacientes com TEA nível 2 e 3 também receberam mais tratamento medicamentoso do que pacientes com nível 1, com maior associação com o uso de politerapia, sendo os neurolépticos a classe de drogas mais utilizada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL BACKER, N.B. Developmental regression in autismo spectrum disorder. **Sudan J Paediatr**, v.15, n.1. p. 21- 26, 2015.

ALLISON K. M. et al.. Differential diagnosis of apraxia of speech in children and adults: a scoping review. **Journal of Speech, Language, and Hearing Research**, v. 63, p. 2952–2994, 2020.

ANDREADOU, M.T. et al.. Association of assisted reproductive technology with autism spectrum disorder in the offspring: an updated systematic review and meta-analysis. **European Journal of Pediatrics**, v. 180, p. 2741–2755, 2021.

APA – AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 4 ed Texto Revisado. (DSM – IV - TR). Arlington: American Psychiatric Publishing, 1994.

APA – AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 5 ed. (DSM – 5). Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.

ARIAS-CARRION, A.; POPPEL, E. Dopamine, Learning and Reward-Seeking Behavior. **Acta Neurobiol. EXP.**, Poland, v.67, v. 67: 481-488, 2007.

ASPERGER H. Die ‘Autistischen Psychopathen’ im Kindesalter. **Arch Psychiatr**, v. 117, p. 76–136, 1944.

BERG, A.T.; PLIOPLYS, S.; TUCHMAN, R. Risk and Correlates of Autism Spectrum Disorder in Children with Epilepsy: a Community-Based Study. **J Child Neurol**, Rochester, v. 26, p. 540–547, 2011.

BRASIL. Decreto-lei n. 12.764, de 27 de dezembro de 2012. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 2012.

CDC – CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. **MMWR - Morbidity And Mortality Weekly Report**, v.63, 2014.

CDC – CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. **MMWR - Morbidity And Mortality Weekly Report**, v.69, 2020.

CHEN, L.W. et al.. Early neurodevelopmental trajectories for autism spectrum disorder in children born very preterm. **Pediatrics**, v. 146, n. 4, 2020.

CZECH, H. Hans Asperger, national socialism, and “race hygiene” in nazi-era Vienna. **Molecular Autism**, v. 9, p. 1–43, 2018.

DANIELSSON, S. et al.. Epilepsy in young adults with autism: a prospective population-based follow-up study of 120 individuals diagnosed in childhood. **Epilepsia**, v. 46, n.6, p. 918-923, 2005.

DE LA TORRE-UBIETA, L. et al.. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. **Nat Med**, v.22, p. 11-19, 2016.

DE-IA-IGLESIA, M. OLIVAR, J. Risk factors for depression in children and adolescents with high functioning autism spectrum disorder. **The Scientific World Journal**, v.1, 2015.

DEAN, DC; FREEMAN, A; LAINHART J. The development of the social brain in baby siblings of children with autism. **Curr Opin Psychiatry**, v. 33, n.2, p. 110–116, 2020.

DONVAN, J.; ZUCKER, C. **Outra sintonia : a história do autismo**. Tradução de: LUIZ A. DE ARAÚJO, 1 ed. São Paulo: Companhia das Letras, 2017. Título original : The Story of Autism, 2017.

ELDER, J.H. et al.. Clinical impact of early diagnosis of autism on the prognosis and parent–child relationships. **Psychology Research and Behavior Management**, v.1; 2017.

ENDRES, R.G. et al.. The broader autism phenotype in parents of children with Autism Spectrum Disorder. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v.31, n. 3, p. 285-292, 2013.

FALCK-YTTER, T. et al.. The Babytwins Study Sweden (BATSS): a multi-method infant twin study of genetic and environmental factors influencing infant brain and behavioral development. **Twin Research and Human Genetics** v.1, p.1–11, 2021.

FARMER, C.; THURM, A.; GRANT, P. Pharmacotherapy for the Core Symptoms in Autistic Disorder: Current Status of the Research. **Drugs**, v. 74, n.4, p. 303–314, 2013.

FERNÁNDEZ, I. S. et al.. Should epileptiform discharges be treated? Invited Review:Epilepsia. **Epilepsia**, v.56, n.10, p. 1492–1504, 2015.

FENOGLIO A.et al.. Social brain circuitry and social cognition in infants born preterm. **Journal of Neurodevelopmental Disorders**, v. 9, n.27, 2017.

FOUNTAIN, C. et al.. Six developmental trajectories characterize children with autism. **Pediatrics**, v. 129, n. 5, 2012.

FRIEDMAN L., STERLING A. a review of language, executive function, and intervention in Autism Spectrum disorder. **Seminars in speech and language**, v. 40, n. 4, 2019.

FRITH, U. **Asperger and his syndrome**. 1 ed, Cambridge: Cambridge University Press; 1991.

GESCHWIND, D.H. Genetics of Autism Spectrum Disorders. **Trends in Cognitive Science**, v. 15, p. 409-416, 2011.

GIAMBATTISTA, C. et al.. Subtyping the autism spectrum disorder: comparison of children with high functioning autism and asperger syndrome. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v.49, p. 138–150, 2019.

GHIRARDI, L. et al.. Familial and genetic associations between autism spectrum disorder and other neurodevelopmental and psychiatric disorders. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v.1, p.1-11, 2021.

GOMES, P.T.M, et al.. Autism in Brazil: a systematic review of family challenges and coping strategies. **Jornal de Pediatria**, v. 91, p. 111-121, 2005.

HIROSAWA, T. et al.. Epileptiform discharges relate to altered functional brain networks in autism spectrum disorders. **Brain Communications**, v.1, p1-13, 2021.

HOLANDA, N.S. et al.. Screening for autism spectrum disorder in premature subjects hospitalized in a neonatal Intensive Care Unit. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 17, p. 7675, 2020.

HONG, E.; MATSON J.L. Factors associated with restricted, repetitive behaviors and interests and diagnostic severity level ratings in young children with autism spectrum disorder. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v.1, 2021.

HOOGENHOUT, M.; MALCOLM-SMITH S. Theory of mind predicts severity level in autismo. **Autism**, v.4, 2016.

IVANOV, J.H. et al.. Autism spectrum disorder - a complex genetic disorder. **Folia Medica**, v.57, n.1, p.19-28, 2015.

KANNER, L. Autistic disturbances of affective contact. **Nerv Child**, v.2, p.217-250, 1943.

KINAST, K. et al.. Genetic and pharmacological manipulation of the serotonergic system in early life: neurodevelopmental underpinnings of autism-related behavior. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v.7, p. 1-17, 2013.

KOHANE, I.S. et al.. the co-morbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders. **PLOS ONE**, v.7, p. 1-7, 2012.

LEPPA, V.M. et al.. rare inherited and de novo CNVs reveal complex contributions to ASD risk in multiplex families. **Am J Hum Genetics**, v. 1, p. 540-554, 2016.

LOMBARDO, M.V.; MENG-CHUAN, L.; BARON-COHEN, S. Big data approaches to decomposing heterogeneity across the autism spectrum. **Mol Psychiatry**, v. 24, p. 1435–1450, 2019.

MAHAJAN, R; MOSTOFSKY, S. Neuroimaging endophenotypes in Autism Spectrum Disorder. **CNS Spectr**, v. 20, n.4, p. 412–426, 2015.

MALONEY, .S.E.; RIEGER, M.A.; DOUGHERTY, J.D. identifying essential cell types and circuits in autism spectrum disorders. **Int Ver Neurobiol**, v. 113, p. 61-96, 2013.

MAIS, A. et al.. An overview of Autism Spectrum Disorder, heterogeneity and treatment options. **Neurosci Bull**, v. 33, n. 2, p. 183–193, 2017.

MAZZONE, L.; RUTA, L.; REALE, L. Psychiatric comorbidities in asperger syndrome and high functioning autism: diagnostic challenges. **Annals of General Psychiatry**, v.11, p. 1-6, 2012.

MEHDIZADEHFAR, V. et al.. Brain connectivity analysis in fathers of children with autism. **Cognitive Neurodynamics**, v. 1, p. 2-13, 2020.

MORGAN, A.T.; WEBSTER, R. Aetiology of childhood apraxia of speech: a clinical practice update for paediatrician. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v.54, p. 1090-1095, 2018.

NAKAMURA, K. et al.. Brain Serotonin and Dopamine Transporter Bindings in Adults With High-Functioning Autism. **Arch Gen Psychiatry**, Chicago, v.67, p. 59-68, 2010.

OUSLEY, O.; CERMAK, T. Autism Spectrum Disorder: defining dimensions and subgroups. **Curr Dev Disord Rep**, v.1, p. 20–28, 2014.

PARDO, C.A.; EBERHARDT, C.G. The neurobiology of autism. **Brain Pathol**, v. 17, p. 434-447, 2007.

PAULA, C.S, et al.. Brief report: prevalence of pervasive developmental disorder in Brazil: a pilot study. **J Autism Dev Disord**, v.41, p. 1738–1742, 2011.

PEARSON, N. et al.. Regression in autism spectrum disorder: reconciling findings from retrospective and prospective research. **Autism Research**, v.1, p. 1-19, 2018.

PERSICO A.M. et al.. The pediatric psychopharmacology of autism spectrum disorder: a systematic review - part i: the past and the present. **Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry**, v.110, 2021.

POSAR, A.; VISCONT, P. Update about “minimally verbal” children with autism spectrum disorder. **Rev Paul Pediatr**, v. 40, p. 1-11, 2020.

POSTORINO, V. et al.. Anxiety disorders and obsessive compulsive disorder in individuals with autism spectrum disorder. **Curr PsychiatryRep**, v.19, n.12, 2018.

QUTRANJI, L. et al.. Evaluation of the relationship between environmental factors, nutrition, and metabolic changes in children diagnosed with autism in North Cyprus: a case-control study Lubna. . **Cureus**, v.13, n.8, 2021.

REDDIHOUGH D.S. et al.. Effect of fluoxetine on obsessive-compulsive behaviors in children and adolescents with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. **JAMA**, v. 322, n. 16, 2019.

REIERSEN, A.M.; TODOROV, A.A. Association between DRD4 genotype and Autistic Symptoms in DSM-IV ADHD. **J Can Acad Child Adolesc Psychiatry**, Montreal, v. 20, p.15-21, 2011.

RIVARD, M. et al.. The diagnostic trajectory in autism and intellectual disability in Quebec: pathways and parents' perspective. **BMC Pediatrics**, v.21, p. 393-402, 2021.

RAO, P.A.; LANDA, R.J. association between severity of behavioral phenotype and comorbids Attention Deficit Hiperactivity Disorder symptoms in children with Autism Spectrum Disorders. **Autism**, v.18, p. 272-280, 2014.

RICHARDS C. et al. Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Psychiatry**, p. 1-8, 2015.

ROTHMOND, D.A.; WEICKERT, C.S.; WEBSTER, M.J. Developmental changes in human dopamine neurotransmission: cortical receptors and terminators. **BMC Neuroscience**, London, v. 13, p. 18-27, 2012.

RYNKEWICZ, A. et al.. An investigation of the 'female camouflage effects' in autism using a computerized ADOS-2 and tests of sex/gender differences. **Molecular Autism**, v. 7, n.10, p. 2-8, 2016.

SANDIN S. et al.. Autism and mental retardation among offspring born after In Vitro Fertilization. **JAMA**, v. 1, p.75-84, 2013.

THIPATHI, P.P., BOZZI, Y. The role of dopaminergic and serotonergic systems in neurodevelopmental disorders: a focus on epilepsy and seizure susceptibility. **Bioimpacts**, v.5, p. 97-102, 2015.

TUCHMAN, R.; MOSHE, S.L.; RAPIN, I. convulsing toward the pathophysiology of autism. **Brain Devel**, v.31, p. 95-103, 2009.

TYE, C. et al.. characterizing the interplay between Autism Spectrum Disorder and comorbid medical conditions: an integrative review. **Front Psychiatry**, v.9, p. 1-21, 2019.

UNG, D. et al.. clinical characteristics of high functioning youth with Autism Spectrum Disorder and anxiety. **Neuropsychiatry**, v.3, p 2-8, 2013.

VEENSTRA-VANDERWEELE, J.; BLAKELY, R.D. Networking in Autism: leveraging genetic, biomarker and model system findings in the search for new treatments. **Neuropsychopharmacology**, v. 37, p. 196-212, 2012.

VERHOEFF, M.E. et al.. The bidirectional association between sleep problems and autism spectrum disorder: a population based cohort study. **Molecular Autism**, v.9, 2018.

VISCIDI, E.W. et al.. Clinical characteristics of children with Autism Spectrum Disorder and co-occurring epilepsy. **PLo One**, v.8, p. 67797-67808, 2013.

VOINEAGU, I.; YOO, H.J. Current progress and challenges in the search for autism biomarkers. **Disease Markers**, v.35, p. 55-65, 2013.

VON STEENSEL, F.J.A.; BOGGELS, S.M.; BRUIN, E.I. psychiatric comorbidity in children with Autism Spectrum Disorder: a comparison with children with ADHD. **J. Child Fam Stud**, v.22, p. 368-376, 2013.

WING L. Asperger's syndrome: a clinical account. **Psychol Med**, v.11, p. 115–296, 1981.

WIGGINS, J.L. et al.. The Impact of Serotonin Transporter Genotype on Default Network Connectivity in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. **Neuroimage: Clinical**, v.2, p. 17-24, 2013.

WU, YE, et al.. Genoma-wide, integrative analysis implicates microRNA dysregulation in autism spectrum disorder. **Nat Neurosci**, v. 10, p. 119-134, 2016.

YERYS, B.E. et al.. Attention deficit/hyperactivity disorder symptoms moderate cognition and behavior in children with autism spectrum disorders. **Autism Res**, v.2, n.6, 2009.

YUEN, R.K. et al.. Whole-genome sequencing of quartet families with autism spectrum disorder. **Nat Medicine**, v.21, p. 185-191, 2015.

ANEXO 1

COLETA DADOS AUTISMO E COMORBIDADES

NOME: _____ Registro CENEP: _____ DN: _____
 Idade: _____ Responsável: _____ Telefone: _____ Cidade: _____

CARACTERÍSTICAS GERAIS:

Gênero: () M () F Idade suspeita: ____ Idade diagnóstico: ____ Idade 1ª Consulta: ____

Diagnóstico () precoce () tardio

CARACTERÍSTICAS ATUAIS DO TEA:

Linguagem: () com comprometimento () sem comprometimento

Sem comprometimento fala: () normal () anormal: () pedante () falta prosódia () dificuldade manutenção diálogo

Com comprometimento fala: () não fala nada () sílabas () palavras () frases curtas Comunicação alternativa: () sim () não

Ecolalia: () sim () não Atraso fala: () sim () não Idade fala: ____ Regressão fala: () não () sim Apraxia () sim () não

Comunicação não-verbal: () pouco comprometida () muito comprometida: () não olha nos olhos () não aponta () usa mão como ferramenta () não imita () sem atenção compartilhada

Cognitivo: () com comprometimento - QI<70 () sem comprometimento - QI média () superdotação

Avaliação cognitiva () sim () não SON-R () WISC

Com comprometimento: () Atraso Global do DNPM () sem autonomia em AVD () não-alfabetizado

() sem escola () escola especial () escola regular com tutor

Sem comprometimento ou superdotação: () nenhuma dificuldade () necessita adaptações () necessita tutor

Dificuldade: () leitura () escrita () interpretação texto () matemática () habilidades em área específica

Alterações sensoriais: () sem () pouco relevantes () marcadamente presentes

Seletividade Alimentar: () sem () pouco relevante () marcadamente presente () compulsão alimentar

Estereotípias motoras: () sem () pouco frequentes () frequentes

() flapping () pular/girar () balanço () uso inadequado de objetos () enfileirar () interesse por partes

Interesses restritos: () sem () pouco frequentes () muito frequentes

TERAPIAS: () sem () inadequada () adequada

Fono: () adequado () inadequado Psico: () adequado () inadequado TO: () adequado () inadequado

Atendimento pedagógico: () adequado () inadequado Adaptação Curricular () adequada () inadequada

COMORBIDADES:

ANSIEDADE: () sem alterações importantes () importante: () dificuldade de sair da rotina () rituais () precisa de muita previsibilidade () sintomas de TOC

AGRESSIVIDADE: () não () auto () hetero () frequente () situacional

TDAH: () não () provável com predomínio de desatenção () provável misto

DEPRESSÃO: () não () sim () ideação/tentativa suicídio

() piora comportamentos agressivos () irritabilidade importante () auto-estima baixa () piora em auto-cuidado e higiene

() diminuição dos interesses restritos () mudança no padrão dos rituais () piora apetite () piora sono () pensamentos de morte frequentes () ideação suicida () tentativa de suicídio () auto-agressão

SONO: () bom sempre () ruim apenas quando menor de 2 anos () ruim ainda Dorme com os pais () sim () não

() resistência/demora para ir dormir () ansiedade/agitação para dormir () despertares noturnos () parassonias

EPILEPSIA: () não () sim () EEG alterado sem crises

Predomínio crises: () focais () generalizadas () ambas () ausência () mioclônica () gelástica () atônica

Epilepsia refratária () não () sim Total de crises na vida: _____ Frequência: _____ Idade de início: _____

Controlada: () sim () não Uso de medicação () sim () não

EXAMES:

EEG () sem () normal () não conseguiu fazer () Alterado

Alteração: _____

RNM: () sem () normal () alterada Alteração: _____

TAC: () sem () normal () alterada Alteração: _____

Genética () sem () normal () alterada Alteração: _____

HISTÓRICO:

HF de TEA: () sem () pais () irmãos () outros _____ Irmãos Hígidos: _____ Irmãos TEA: _____

HF doenças psiquiátricas: () sem () pais () irmãos () outros _____

Quais: _____ Uso medicação psiquiátricas na gestação () não () sim

Qual: _____

Abuso de substâncias () não () sim Quais _____ Depressão pós parto: () não () sim

Intercorrências na gestação: () não () sim () Quais:

Prematuridade: () não () sim - semanas ____ Intercorrências neonatais () não () sim Quais:

Outras: () FIV () Histórico abortos () Adoção

Comorbidades sistêmicas: () não () sim Quais: _____ Uso medicações:

Alergias alimentares () não () sim Qual: _____ Atopia () não () sim

Sintomas GI proeminentes () não () sim () constipação () diarreia () vômitos

MEDICAÇÕES:

Uso de medicação () não () sim Qual: _____ Resposta boa () sim () não ()
parcial

() ISRS () neurolépticos () melatonina () estimulantes () outros _____

Anticonvulsivantes: _____

Motivo medicação: () agitação () agressividade () sono () atenção () estereotípias () ansiedade/TOC () depressão

RESUMO CLÍNICO:

Grau: () leve () moderado () grave

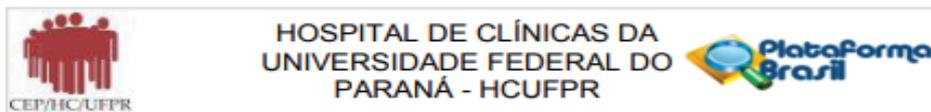
TEA com comprometimento de linguagem: () sim () não

TEA com comprometimento intelectual: () sim () não

TEA com comorbidades neurológicas/psiquiátricas: () sim () não Qual: _____

TEA com associado a fatores genéticos ou ambientais: () sim () não Qual: _____

ANEXO 2



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA E COMORBIDADES NEUROLÓGICAS

Pesquisador: Sérgio Antônio Antoniuk

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 35039620.7.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.272.263

Apresentação do Projeto:

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é o transtorno do desenvolvimento infantil que mais cresce em número nos últimos anos. Desde 2013, com as mudanças no DSM V, foram especificadas de forma mais clara critérios diagnósticos do TEA, trazendo ainda a possibilidade de associação do TEA com outro transtorno mental, comportamental ou do neurodesenvolvimento e com comorbidades neurológicas que podem ou não estar presentes e muitas vezes geram confusão diagnóstica. Esse estudo visa analisar as características clínicas de um grupo de pacientes com TEA e a prevalência de comorbidades neurológica, através da avaliação de prontuários de pacientes com TEA do ambulatório de Autismo do CENEP – Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR). Trata-se de um estudo observacional, analítico, transversal, através da revisão de prontuários de pacientes de 2 a 18 anos com diagnóstico de TEA em acompanhamento no ambulatório de Autismo do CENEP, no período de revisão de prontuários de outubro de 2020 a março de 2021, com amostra de cerca de 400 pacientes.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: Pacientes com TEA entre 2 e 18 anos

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO: Prontuários com dados insuficientes

Solicitam DISPENSA do TCLE porque serão analisados apenas dados de prontuários. Serão coletados dados da história clínica e exames complementares quando presentes, além da análise dos questionários padrão já aplicados rotineiramente no ambulatório. Ou seja, serão analisadas as seguintes variáveis:



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 4.272.263

- Características clínicas associadas ao TEA: ansiedade, agitação psicomotora, agressividade, regressão no desenvolvimento. Serão avaliadas através da avaliação de questionários específicos com os critérios do DSM V rotineiramente aplicados;
- Comprometimento de Linguagem: Será avaliado através de aplicação de questionários específicos com os critérios do DSM V através do qual se define se o paciente possui ou não comprometimento de linguagem baseado no seu repertório e estruturação de vocabulário, rotineiramente aplicados;
- Comprometimento Cognitivo: será avaliado através de testes de Quociente de Inteligência (QI), sendo aplicado o teste SON-R em menores de 6 anos e WISC IV (Escala Weshler) em pacientes de 6 a 16 anos, com definição se há ou não associação com deficiência intelectual (QI abaixo de 70) quando presentes no prontuário e realizados previamente ou por avaliação clínica conforme descrição em prontuário quando os testes não forem aplicados, conforme características como escolaridade, alfabetização e autonomia nas atividades do dia-a-dia conforme determina o DSM V rotineiramente aplicados;
- Nível de comprometimento: nível 1,2 ou 3. Será avaliado de questionários específicos com os critérios do DSM V rotineiramente aplicados;
- Alterações em exames: Eletroencefalograma e exames de imagem (Tomografia ou Ressonância de crânio):serão avaliados quando presentes.

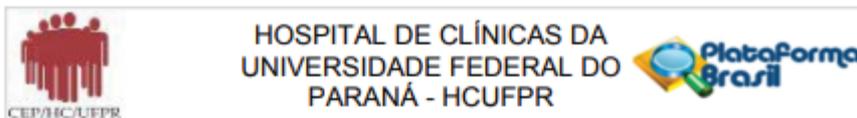
Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar as características clínicas e a prevalência de comorbidades neurológicas em pacientes com TEA do ambulatório de Autismo do CENEP – Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR).

Objetivos Secundários

- a) Descrever as características clínicas e o grau de comprometimento da amostra de pacientes diagnosticados com TEA;
- b) Identificar as comorbidades neurológicas na amostra, como a presença de epilepsia, associação com síndromes genéticas e malformações cerebrais;
- c) Avaliar o perfil cognitivo dos pacientes com TEA e a associação com Deficiência Intelectual;
- d) Avaliar o perfil de linguagem dos pacientes com TEA (diferenciação entre verbais e não verbais);
- e) Avaliar as possíveis alterações em exames complementares de Eletroencefalograma e Neuroimagem quando presentes.



Continuação do Parecer: 4.272.263

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

BENEFÍCIOS: Maior conhecimento sobre o impacto das comorbidades no TEA, permitindo uma investigação e abordagens mais completas de seu tratamento.

RISCOS: Quebra de confidencialidade de dados do prontuário. Porém com mínima possibilidade tendo em vista que apenas dois pesquisadores estarão envolvidos e se fará adequado armazenamento de dados em planilhas codificadas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de doutorado do programa de pós graduação de Saúde da Criança e do Adolescente da UFPR. O projeto apresenta um desenho de pesquisa compatível com o objetivo e o tema pesquisado apresenta relevância social, pois segundo os autores pretende-se "Compreender melhor a associação do TEA com comorbidades neurológicas e suas implicações clínicas para a gravidade do transtorno" pois "estima-se que 1-2% da população pediátrica apresente diagnóstico de TEA, porém não há dados demográficos brasileiros".

Solicita-se a dispensa do TCLE justificando que os dados já constam no prontuário.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequado

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

PENDÊNCIA:

Solicita-se esclarecimento sobre a variável "COMPROMETIMENTO COGNITIVO: será avaliado através de testes de Quociente de Inteligência (QI), sendo aplicado o teste SON-R em menores de 6 anos e WISC IV (Escala Weshler) em pacientes de 6 a 16 anos, com definição se há ou não associação com deficiência intelectual (QI abaixo de 70) e por avaliação clínica conforme descrição em prontuário quando os testes não forem aplicado" pois não ficou claro se os dados desta variável estão no prontuário. Assim, o autor deve especificar se os testes psicológicos já foram realizados com os referidos pacientes. Caso os dados sejam todos de prontuário, testes já realizados em outra ocasião ou dentro de outro projeto de pesquisa com termo de consentimento assinado, o autor deve fazer referencia. Caso os pacientes sejam abordados para novos procedimentos, como os referidos testes, deverá ser realizado TCLE e acrescentado orçamento dos métodos de avaliação (custo dos testes e das folhas de registro). Bem como, uma vez que a pesquisa será com pacientes em acompanhamento no CENEP, justificar a impossibilidade de



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 4.272.263

solicitar a assinatura do TCLE para o participante de pesquisa.

RESPOSTA:

Venho por meio desta, esclarecer a dúvida acima. Em relação à variável COMPROMETIMENTO COGNITIVO, serão avaliados apenas os testes de QI (WISC IV ou SON-R) já realizados previamente pela equipe do Ambulatório de Autismo do CENEP. Quando não houver aplicação dos testes previamente à revisão de prontuários, a deficiência intelectual será estimada conforme características clínicas anotadas em prontuário, como o nível de escolaridade, alfabetização, capacidade de gerir atos de dia-a-dia compatíveis com a faixa etária, conforme determina o DSM-V. Sendo assim, os pacientes não serão contactados para nova avaliação. Essas informações foram ajustadas no projeto na Brochura no Formato Word nas páginas 12 e 13 em letras maiúsculas.

Pendências atendidas, projeto aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. 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. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos 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_DO_PROJETO_1471593.pdf	25/08/2020 13:44:42		Aceito
Outros	resposta_ao_parecer.doc	25/08/2020 13:43:53	Mariane Wehmuth	Aceito
Outros	resposta_ao_parecer_CEP.pdf	25/08/2020 13:42:54	Mariane Wehmuth	Aceito
Brochura Pesquisa	brochura_do_estudo_corrigida.doc	25/08/2020 13:42:27	Mariane Wehmuth	Aceito

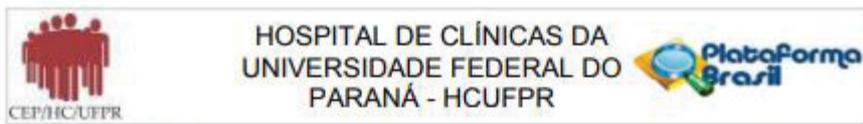


HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 4.272.263

Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	09/07/2020 16:30:48	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito
Declaração de concordância	Concordancia_das_unidades_envolvidas.pdf	09/07/2020 16:28:29	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito
Outros	check_list_3.pdf	10/06/2020 14:00:53	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito
Outros	check_list_2.pdf	10/06/2020 14:00:26	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito
Outros	check_list_1.pdf	10/06/2020 14:00:04	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito
Outros	declaracao_compromisso_equipe_3.pdf	10/06/2020 13:59:40	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito
Outros	declaracao_compromisso_equipe_2.pdf	10/06/2020 13:59:22	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito
Outros	declaracao_compromisso_equipe_1.pdf	10/06/2020 13:58:59	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito
Outros	declaracao ausencia custos.pdf	10/06/2020 13:58:13	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito
Outros	carta_apresentacao_pesquisador.pdf	10/06/2020 13:57:09	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	brochura_do_estudo.pdf	09/06/2020 16:45:45	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito
Brochura Pesquisa	brochura_do_estudo_word.doc	09/06/2020 16:44:26	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_termo_consentimento.pdf	09/06/2020 15:58:44	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito
Outros	declaracao_orientador.pdf	09/06/2020 15:58:03	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito
Orçamento	declaracao ausencia de custos_word.doc	09/06/2020 15:52:26	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito
Outros	QUALIFICACAO_PESQUISADORES_WORLD.doc	09/06/2020 15:45:48	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_DO_TCLE_WORD.doc	09/06/2020 15:37:33	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito
Outros	DECLARACAO_COMPROMISSO_EQUIPE_PESQUISA_WORD.doc	09/06/2020 15:34:26	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito
Outros	CONCORDANCIA_DOS_SERVICOS_ENVOLVIDOS_WORD.doc	09/06/2020 15:31:03	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito
Outros	CARTA_ENCAMINHAMENTO_PESQUISADOR_AO_CEP_WORLD.doc	09/06/2020 15:28:06	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito
Outros	declaracao_orientador_aluno_word.doc	09/06/2020 15:25:31	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito



Continuação do Parecer: 4.272.283

Declaração de Instituição e Infraestrutura	concordancia_servicos_envolvidos.pdf	06/01/2020 15:18:41	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito
--	--------------------------------------	------------------------	----------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 12 de Setembro de 2020

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