



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CÁTIA SOFIA TABORDA MARTINS

***Perturbações do Neurodesenvolvimento em irmãos de crianças
com Perturbação do Espectro do Autismo***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA ALEXANDRA OLIVEIRA

PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR OLIVEIRA

JANEIRO/2018

Perturbações do Neurodesenvolvimento em irmãos de crianças com Perturbação
do Espectro do Autismo

Neurodevelopmental Disorders among siblings of probands with Autism
Spectrum Disorders

Cátia Sofia Taborda Martins¹

Alexandra Raquel Antunes Oliveira²

Guiomar Gonçalves de Oliveira³

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

² Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo do Serviço do Centro de Desenvolvimento da Criança, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

³ Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo do Serviço do Centro de Desenvolvimento da Criança e Centro de Investigação e Formação clínica, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra.

Correspondência: aitacmartins@gmail.com

Lista de abreviaturas

ADI-R: Autism Diagnostic Interview™-Revised

ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule

AGDPM: Atraso Global de Desenvolvimento Psicomotor

DP: Desvio Padrão

DSM-5: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5*

N: Número total de indivíduos

n: Frequência relativa

PDI: Perturbação do Desenvolvimento Intelectual

PEA: Perturbação do Espectro do Autismo

PHDA: Perturbação da Hiperatividade e Déficit de Atenção

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

Índice

Resumo	4
Abstract	6
Introdução.....	8
População e métodos	10
Resultados	12
Caraterização demográfica	12
Fatores de risco	13
Irmãos dos indivíduos com PEA	14
Correlações	16
Discussão	18
Bibliografia	23
Anexos	26

Resumo

Introdução: As perturbações do neurodesenvolvimento são um conjunto de patologias que se manifestam precocemente na criança, afetando o seu funcionamento a todos os níveis. A sua prevalência é de 15.0% na população em geral entre os 3 e os 17 anos. A Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) é uma destas patologias, caracterizada por défices persistentes na comunicação e interação social, assim como por padrões restritivos de comportamento, interesses ou atividades. Apresenta vários fatores de risco conhecidos, genéticos e ambientais. Pensa-se que alguns destes fatores de risco sejam comuns a outras perturbações do neurodesenvolvimento e, portanto, os irmãos destas crianças com PEA, ao partilharem fatores de risco comuns, terão maior probabilidade de apresentar também patologia do neurodesenvolvimento. Este estudo pretende avaliar a frequência das perturbações do neurodesenvolvimento nos irmãos de crianças com PEA, assim como encontrar uma relação entre possíveis fatores de risco comuns aos irmãos.

População e métodos: Foram colhidos dados relativos a 453 crianças diagnosticadas com PEA, das quais 249 tinham irmãos em que havia informações acerca da existência de perturbações do neurodesenvolvimento. Destes foram obtidas informações, tanto relativas à caracterização da amostra como a eventuais fatores de risco identificados. Dos irmãos obtiveram-se informações acerca da idade, género, ordem de nascimento e idade paterna e materna ao nascimento. Foram definidas diversas hipóteses, na tentativa de relacionar estas perturbações do neurodesenvolvimento com fatores encontrados ou relacionados com o irmão com PEA.

Resultados: Das 249 crianças com PEA, 60 têm irmãos com perturbações, havendo um total de 332 irmãos, 66 (19.9%) dos quais com perturbações do neurodesenvolvimento. Observou-se uma relação estatisticamente significativa entre a ordem de nascimento dos irmãos e a

frequência de perturbações do neurodesenvolvimento: nos irmãos mais velhos dos indivíduos com PEA, há maior frequência de perturbações do neurodesenvolvimento, relativamente aos mais novos e aos gémeos. Apesar do género dos irmãos não apresentar uma relação estatística, há mais indivíduos com PEA do género feminino a ter irmãos com perturbações do neurodesenvolvimento, do que do género masculino.

Discussão: Nos irmãos de indivíduos com PEA foi observado um aumento da frequência das perturbações do neurodesenvolvimento relativamente à população em geral. A única relação com significância estatística encontrada foi o aumento desta frequência com a ordem de nascimento dos irmãos (superior nos irmãos mais velhos de crianças com PEA). Mais nenhuma das hipóteses apresentou resultados com significância estatística.

Palavras Chave

Perturbação do neurodesenvolvimento; Perturbação do Especto do Autismo; Irmãos; Criança; Fatores de Risco.

Abstract

Introduction: Neurodevelopmental disorders are a set of pathologies that manifest early in the child and interfere with normal development, prejudicing their function at all levels. They present a prevalence of 15.0% in the general population between the ages of 3 and 17. One of those is Autism Spectrum Disorder (ASD) which is a pathology characterized by persistent deficits in communication and social interaction, as well as by restrictive patterns of behavior, interests or activities. It presents several known genetic, environmental and risk factors. It is thought that some of this risk factors are common to the other neurodevelopmental disorders and therefore, the siblings of these children with ASD, when sharing common risk factors, would be more likely to develop these disorders. This study aims to evaluate the frequency of neurodevelopmental disorders in siblings of children with ASD, as well as to find a relationship between possible risk factors common to two siblings.

Methods and population: Data were collected from 453 children diagnosed with ASD, of which 249 had siblings who had information about the existence of neurodevelopmental disorders. From the siblings, information about age, gender, birth order, and paternal and maternal age at birth was obtained. Several hypotheses were defined in an attempt to relate these neurodevelopmental disorders with factors found or related to the sibling with ASD.

Results: Of the 249 children with ASD, 60 had siblings with neurodevelopmental disorders, with a total of 332 siblings, 66 (19.9%) of whom had alterations. A statistically significant relationship was observed between the order of birth of the siblings and the frequency of neurodevelopmental disorders: in older siblings of the children with ASD, there is a higher frequency of neurodevelopmental disorders, in relation to the younger ones and the twins. Although the gender of the siblings does not show a statistical relationship with the

neurodevelopmental disorders, there are more children with ASD of the female gender to have siblings with these disorders, than the male gender.

Discussion: In the siblings of children with ASD, an increased frequency of neurodevelopmental disorders was observed in relation to the general population. The only relation with statistical significance was the increase in this frequency with the siblings' birth order (higher in the older siblings of children with ASD). None of the others hypotheses presented results with statistical significance.

Key-words

Neurodevelopmental disorders; Autistic Disorder; Siblings; Child; Risk Factors.

Introdução

As perturbações do neurodesenvolvimento são um conjunto de patologias que se caracterizam por alterações no desenvolvimento psicomotor típico, sendo diagnosticadas na maioria dos casos durante a infância, e que condicionam o funcionamento a nível de aprendizagem de competências de autonomia pessoal, doméstica e social (1). Apresentam uma prevalência de cerca de 15.0%, em crianças entre os 3 e os 17 anos (2).

O autismo, atualmente designado pelo *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5* (DSM-5) (*American Psychiatric Association 2013*) (3) como Perturbação do Espectro do Autismo (PEA), é uma patologia crónica, com diversos graus de gravidade, caracterizada por défices na comunicação e interação social, bem como por padrões restritivos de comportamento, interesses ou atividades. Estes sintomas estão presentes precocemente no período de desenvolvimento e causam prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo (3).

Em Portugal, a PEA apresenta uma prevalência de cerca de 1 em cada 1000 crianças em idade escolar, (4) embora venha a aumentar ao longo das últimas duas décadas a nível mundial. Este incremento na prevalência pode ser devido ao carácter mais abrangente dos critérios clínicos para o seu diagnóstico de acordo com as classificações internacionais mais recentes, de entre elas a DSM-5, ou ao maior conhecimento dos profissionais de saúde e dos pais sobre esta patologia, não sendo possível excluir um aumento dos fatores de risco (5),(6).

A sua etiologia é multifatorial e resulta da interação complexa entre fatores de risco genéticos e ambientais. Os fatores de risco genéticos incluem defeitos em genes e anomalias cromossómicas e são identificados em cerca de 20 a 25% dos casos de PEA (7). Algumas das alterações genéticas que estão na base da PEA podem estar também associadas a uma variedade de outras perturbações do neurodesenvolvimento, como a perturbação do

desenvolvimento intelectual (PDI) e a perturbação da linguagem, mas também perturbações neuropsiquiátricas, tais como a esquizofrenia, e neurológicas como a epilepsia, de entre outras (8).

No que diz respeito aos fatores de risco ambientais, as condições pré-natais, neonatais e pós-natais assumem grande relevância (6). Os fatores de risco pré-natais consistem fundamentalmente na exposição a agentes teratogénicos (talidomida, anticonvulsivantes maternos), (9) mas também na presença de infeções durante a gravidez (nomeadamente a infeção pelo citomegalovírus ou pelo vírus da rubéola) (10),(11). No período neonatal, o baixo peso ao nascimento, a prematuridade e a hipoxia têm sido identificados como fatores de risco (12). No período pós-natal, a presença de doenças autoimunes, infeções víricas e toxicidade por mercúrio são os principais fatores identificados (6). Outros fatores de risco ambiental têm, também, sido relatados, nomeadamente a idade parental avançada (materna e paterna) (10),(12), um intervalo curto entre duas gravidezes (inferior a 12 meses) (10),(13) e história familiar de doenças autoimunes, principalmente de origem materna (14).

A PEA apresenta uma elevada hereditariedade (estimada em 80%) (15) e o risco de recorrência desta patologia em irmãos é de cerca 10.9% (16). Deste modo, e tendo em conta que algumas alterações genéticas detetadas em indivíduos com PEA são comuns a outras perturbações do neurodesenvolvimento, será plausível colocar a hipótese de que os irmãos destes indivíduos apresentem maior vulnerabilidade genética e/ou ambiental para desenvolver estas patologias. Um estudo realizado em irmãos de indivíduos com PEA (17) reforçou esta hipótese, identificando, nestes indivíduos, uma frequência mais elevada de irmãos com perturbações do neurodesenvolvimento. Nesse estudo, 36.9% dos indivíduos com PEA apresentavam pelo menos um irmão com perturbações psiquiátricas ou do neurodesenvolvimento, valor bastante superior aos 17.4% identificados nos controlos. Especificamente, a frequência de indivíduos com PEA a ter irmãos com perturbação da

hiperatividade e déficit de atenção (PHDA) foi de 5.3%, com PEA de 10.5%, com PDI de 2.9% e com perturbações da aprendizagem e da coordenação de 15.7% (17).

Neste enquadramento, foi desenhado este estudo que pretende avaliar a frequência de perturbações do neurodesenvolvimento em irmãos de crianças com PEA, assim como a existência de fatores de risco genéticos ou ambientais comuns que justifiquem este possível aumento de frequência.

População e métodos

Este é um estudo transversal, do qual fazem parte 453 crianças/adolescentes cujo diagnóstico de PEA ocorreu entre 2013 e 2017, seguidos na Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo do Serviço do Centro de Desenvolvimento da Criança do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. O diagnóstico confirmado da PEA resultou da avaliação por uma equipa multidisciplinar especializada em Perturbações do Neurodesenvolvimento, de acordo com os critérios da DSM-5, através da entrevista estruturada Autism Diagnostic Interview™-Revised (ADI-R) aos pais/cuidadores e da aplicação da escala de observação direta Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) (18),(19). Destes 453 indivíduos, um subgrupo de 249 (55.0%) tinha pelo menos um irmão e havia informações acerca da existência de perturbações do neurodesenvolvimento nos seus irmãos, tendo o estudo incidido nestes. Foi efetuada uma caracterização global deste subgrupo de indivíduos com PEA com irmãos (que constituiu a amostra de estudo), tendo sido analisadas a idade atual, a idade em que se confirmou o diagnóstico e o género. Relativamente aos fatores de risco, foram recolhidos dados referentes a alterações genéticas, a infeção no período pré-natal, neonatal e pós-natal, a agentes teratogénicos, história sugestiva de asfíxia ao nascimento, idade gestacional, peso ao nascimento e idades materna e paterna ao

nascimento do indivíduo com PEA. Foi determinado quantas destas crianças/adolescentes com PEA tinham irmãos com perturbações do neurodesenvolvimento e quantos irmãos com perturbações do neurodesenvolvimento existiam no total. Dos 332 irmãos identificados foi obtida informação acerca do género, idade, progenitores em comum entre os irmãos, idade materna e paterna ao nascimento e do tipo de perturbação identificada. Destes irmãos, 66 (19.9%) tinham pelo menos uma perturbação do neurodesenvolvimento diagnosticada.

Estes dados foram colhidos através de uma base de dados digital, na qual se encontra armazenada e sistematizada uma história clínica detalhada, colhida por pediatra do neurodesenvolvimento. A informação acerca da perturbação do neurodesenvolvimento no irmão da criança com PEA aqui registada foi relatada pelos seus pais.

Para além da realização da estatística descritiva relativa à caracterização da amostra, foi também analisada, nas crianças com fatores de risco ambientais para a PEA (presença de agentes teratogénicos e infeções na gravidez; história sugestiva de asfixia ao nascimento; prematuridade - idade gestacional inferior a 37 semanas; peso ao nascimento inferior a 2500g e doenças pós-natais), a frequência de irmãos com perturbações do neurodesenvolvimento. Este estudo também avaliou se a presença de perturbação do neurodesenvolvimento em irmãos de crianças com PEA está relacionada com: a presença de um fator genético identificado na criança com PEA; o género do irmão com PEA; a ordem de nascimento dos irmãos; o seu próprio género; a idade materna e a idade paterna ao nascimento.

Foi utilizado o *software* Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, EUA), versão para *Microsoft Windows*[®] para a realização da análise estatística.

Para avaliar a distribuição normal das variáveis em estudo foi realizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Visto que as variáveis testadas apresentaram distribuição normal, optou-se por usar estatística paramétrica. A variância da amostra foi tomada em consideração

na leitura dos resultados através do uso do teste de *Levene*. Para analisar a significância das diferenças entre as médias da idade materna e paterna ao nascimento dos irmãos com a ocorrência de perturbações do neurodesenvolvimento recorreu-se ao teste *t* de *Student*. Para a análise da relação de duas variáveis qualitativas (as restantes análises) recorreu-se ao teste de Qui-quadrado. Considerou-se haver significância estatística quando valor $p < 0.05$ e, nesse caso, rejeitou-se a hipótese nula.

Resultados

Caraterização demográfica

A população composta pelos indivíduos com PEA com irmãos (N=249) e respetivos irmãos (N=332) encontra-se caracterizada na tabela 1.

Tabela 1. Caracterização da população.

<i>Caracterização da população</i>	Indivíduos com PEA (N=249)	Irmãos (N=332)
Idade atual, anos, média (DP) _N	7.4 (3.5) ₂₄₉	11.8 (6.9) ₂₉₀
Género feminino, n (%) _N	38 (15.3) ₂₄₉	178 (53.6) ₃₃₂
Género masculino, n (%) _N	211 (84.7) ₂₄₉	154 (46.4) ₃₃₂
Idade ao diagnóstico, anos, média (DP) _N	5.2 (3.3) ₂₄₉	
Número de irmãos, média (DP) _N	1.3 (0.6) ₂₄₉	
Diferença de idade entre irmãos, média (DP) _N		6.4 (4.8) ₂₉₀
Irmãos com perturbações do neurodesenvolvimento, n (%) _N	60 (24.1) ₂₄₉	
Total de irmãos com perturbações do neurodesenvolvimento, n (%) _N		66 (19.9) ₃₃₂

^a Resultado apenas das crianças seguidas no HPC.

_N Total de dados analisados (sem os *missing values*).

Os **indivíduos com PEA** (N=249) têm, em média, 1.3 irmãos e 60 (24.1%) deles, têm irmãos com pelo menos uma perturbação do neurodesenvolvimento.

Na **população dos irmãos**, num total de 290 indivíduos, 75 (25.9%) são mais novos (média de idades de 4.6 anos e desvio padrão de 3.8 anos), 203 (70.0%) são mais velhos (média de idades de 14.7 anos e desvio padrão de 5.6 anos) e 12 (4.1%) são gémeos (média de idades de 5.8 anos e desvio padrão de 2.1 anos). No que diz respeito aos progenitores em comum, num total de 332 irmãos, 285 (85.8%) partilham ambos os progenitores, 27 (8.1%) são meios-irmãos maternos, 16 (4.8%) são meios-irmãos paternos e 4 (1.2%) são meios-irmãos de lado desconhecido. No total, há 66 (19.9%) irmãos com perturbação do neurodesenvolvimento diagnosticada.

Fatores de risco

Os resultados dos fatores de risco identificados na **população de indivíduos com PEA** (N=249), apresentam-se na tabela 2.

Tabela 2. Fatores de risco identificados nos indivíduos com PEA (N=249).

<i>Fatores de risco</i>	Indivíduos com PEA (N=249)
Fator genético, n (%) _N	55 (49.5) ₁₁₁
Infeção na gestação, n (%) _N	4 (1.6) ₂₄₅
Agentes teratogénicos, n (%) _N	34 (13.9) ₂₄₄
Asfixia no parto, n (%) _N	8 (3.5) ₂₂₈
Doenças pós-natais, n (%) _N	49 (20.0) ₂₄₅
Idade gestacional, semanas, média (DP) [min-máx] _N	38.7 (1.8) [26-42] ₂₄₄
Peso ao nascimento, gramas, média (DP) [min-máx] _N	3236.2 (593.6) [936-6000] ₂₃₄
Idade materna ^a , anos, média (DP) [min-máx] _N	32.8 (5.1) [22-49] ₂₃₉
Idade paterna ^a , anos, média (DP) [min-máx] _N	35.1 (5.9) [18-54] ₂₃₉

^a As idades maternas e paternas indicadas são ao nascimento da criança.

_N Total de dados analisados (sem os *missing values*).

No que diz respeito à idade gestacional, num total de 244 crianças, 225 (92.2%) nasceram de termo e 19 (7.8%) nasceram prematuras. Relativamente ao peso ao nascimento, num total de

233 crianças, 215 (92.3%) tinham o peso acima de 2500g, 17 (7.3%) apresentavam baixo peso e 1 (0.4%) muito baixo peso.

Irmãos dos indivíduos com PEA

Na **população dos irmãos**, as perturbações do neurodesenvolvimento identificadas encontram-se apresentadas na tabela 3. Dos 332 irmãos, 266 (80.1%) eram saudáveis, 66 (19.9%) apresentavam perturbações do neurodesenvolvimento e, destes, 12 apresentavam mais do que uma perturbação conhecida.

Tabela 3. Perturbações do neurodesenvolvimento identificadas nos irmãos dos indivíduos com PEA (N=332).

<i>Perturbações do neurodesenvolvimento</i>	Irmãos dos indivíduos com PEA (N=332)
Dificuldades de aprendizagem, n (%)	30 (9.0)
PEA, n (%)	15 (4.5)
PHDA, n (%)	11 (3.3)
Perturbação da fala e linguagem, n (%)	11 (3.3)
AGDPM, n (%)	9 (2.7)

AGDPM: Atraso Global de Desenvolvimento Psicomotor.

Dos 101 (43.7%) indivíduos com PEA com fatores de risco ambientais identificados (infecções ou agentes teratogénicos na gravidez, história sugestiva de asfíxia ao nascimento, prematuridade, peso ao nascimento inferior a 2500g ou doenças pós-natais), 25 (24.8%) tinham irmãos com alguma perturbação do neurodesenvolvimento diagnosticada, enquanto que 76 (75.2%) tinham irmãos saudáveis. Dos 130 (56.3%) indivíduos com PEA sem nenhum destes fatores de risco presentes, 32 (24.6%) tinham irmãos com alguma perturbação do neurodesenvolvimento e 98 (75.4%) tinham irmãos saudáveis.

No que diz respeito aos progenitores em comum, num total de 285 irmãos que partilham ambos os progenitores, 59 (20.7%) tinham alguma perturbação do neurodesenvolvimento e

226 (79.3%) eram saudáveis. Dos irmãos que partilham apenas um progenitor, que são 47 crianças, 7 (14.9%) tinham perturbação do neurodesenvolvimento e 40 (85.1%) eram saudáveis.

Foi feita uma **comparação dos dados obtidos referentes aos irmãos saudáveis e com perturbações do neurodesenvolvimento**, que se encontram apresentadas na tabela 4.

Tabela 4. Comparação das características comuns entre os irmãos saudáveis e com perturbações.

<i>Características da população</i>	Irmãos com perturbações (N=66)	Irmãos saudáveis (N=266)
Idade atual, anos, média (DP) _N	11.4 (5.6) ₆₁	11.9 (7.2) ₂₂₉
Género feminino, n (%) _N	30 (45.5) ₆₆	148 (55.6) ₂₆₆
Género masculino, n (%) _N	36 (54.5) ₆₆	118 (44.4) ₂₆₆
Diferença de idades entre os irmãos, anos, média (DP) _N	5.0 (3.9) ₆₁	6.8 (4.9) ₂₂₉
Idade materna ^a , anos, média (DP) [min-máx] _N	28.4 (6.0) [16-43] ₅₉	28.8 (5.8) [15-44] ₂₁₉
Idade paterna ^a , anos, média (DP) [min-máx] _N	30.6 (6.3) [17-44] ₅₃	31.7 (6.6) [14-56] ₂₁₂

^a As idades maternas e paternas indicadas são ao nascimento da criança.

_N Total de dados analisados (sem os *missing values*).

Nos **irmãos com perturbação do neurodesenvolvimento** (N=66), 44 (72.1%) eram mais velhos, 9 (13.6%) mais novos e 8 (13.1%) eram gémeos. Relativamente aos progenitores em comum, 59 (89.4%) partilhavam ambos os progenitores, 6 (9.1%) eram meios-irmãos maternos e 1 (1.5%) era meio-irmão paterno.

Nos **irmãos saudáveis** (N=266), 159 (69.4%) eram mais velhos, 66 (28.8%) mais novos e 4 (1.5%) eram gémeos. Relativamente aos progenitores em comum, 226 (85%) partilhavam ambos os progenitores, 21 (7.9%) eram meios-irmãos maternos, 15 (5.6%) eram meios-irmãos paternos e 4 (1.5%) eram meios-irmãos de lado desconhecido.

Correlações

A hipótese de que indivíduos com PEA com fator genético identificado teriam mais irmãos com perturbações do neurodesenvolvimento foi testada recorrendo a teste do Qui-quadrado. Não foi encontrada uma correlação significativa: $\chi^2_{(1)}=0.031$; $p=0.860$. A tabela suplementar 1 referente a este teste pode ser encontrada nos anexos.

A segunda hipótese estabelecida, de que o género do indivíduo com PEA estaria relacionado com a existência de irmãos com perturbações do neurodesenvolvimento, foi também testada com recurso ao teste do Qui-quadrado e também não foi encontrada uma relação estatisticamente significativa: $\chi^2_{(1)}=2.508$; $p=0.113$. Contudo, é observado que há mais cerca de 10% de indivíduos com PEA do género feminino com irmãos com perturbações do neurodesenvolvimento relativamente aos do género masculino. Estes dados encontram-se apresentados na tabela 5.

Tabela 5. Resultados da aplicação do teste do Qui-quadrado de diferença de proporções entre a variável “Género do indivíduo com PEA” e a variável “Irmãos com perturbação do neurodesenvolvimento” (N=249).

		Irmãos com perturbação do neurodesenvolvimento		Total	
		Sim	Não		
Género do indivíduo com PEA	Masculino	Fr. Obs.	47	164	211
		Fr. Esp.	50.8	160.2	211.0
		Res. Padr.	22.3%	77.7%	100.0%
	Feminino	Fr. Obs.	13	25	38
		Fr. Esp.	9.2	28.8	38.0
		Res. Padr.	34.2%	65.8%	100.0%
Total	Fr. Obs.	60	189	249	
	Fr. Esp.	60.0	189.0	249.0	
	Res. Padr.	24.1%	75.9%	100.0%	

$\chi^2_{(1)}= 2.508$; $p=0.113$
Não se rejeita h_0 .

A hipótese de que a ordem de nascimento dos irmãos poderia estar relacionada com o desenvolvimento de perturbação do neurodesenvolvimento por parte do irmão do indivíduo com PEA foi, mais uma vez, testada com recurso ao teste do Qui-quadrado: $\chi^2_{(2)}=18.779$; $p<0.001$. Neste caso, como o valor $p<0.05$ deve rejeitar-se a hipótese nula e, assim, concluir que existe uma relação estatisticamente significativa entre a ordem de nascimento dos irmãos e o desenvolvimento de perturbação do neurodesenvolvimento por parte do irmão do indivíduo com PEA. Há uma maior frequência de perturbações do neurodesenvolvimento nos irmãos mais velhos dos indivíduos com PEA, relativamente aos mais novos e aos gémeos. Os resultados são apresentados na tabela 6.

Tabela 6. Resultados da aplicação do teste do Qui-quadrado de diferença de proporções entre a variável “Perturbação do neurodesenvolvimento” e “Diferenças de idades” (N=290).

		Diferenças de idades			Total	
		Irmão mais novo	Irmão mais velho	Gémeos		
Perturbação do neurodesenvolvimento	Sim	Fr. Obs.	9	44	8	61
		Fr. Esp.	15.8	42.7	2.5	61.0
		Res. Padr.	14.8%	72.1%	13.1%	100.0%
	Não	Fr. Obs.	66	159	4	229
		Fr. Esp.	59.2	160.3	9.5	229.0
		Res. Padr.	28.8%	69.4%	1.7%	100.0%
Total	Fr. Obs.	75	203	12	290	
	Fr. Esp.	75.0	203.0	12.0	290.0	
	Res. Padr.	25.9%	70.0%	4.1%	100.0%	

$\chi^2_{(2)}= 18,779$; $p<0.001$
Rejeita-se h_0 .

A hipótese de que o género dos irmãos dos indivíduos com PEA estaria relacionado com a ocorrência de perturbações do neurodesenvolvimento foi testada, também, com recurso ao teste do Qui-quadrado: $\chi^2_{(1)}=2.205$; $p=0.138$. Visto que o valor $p>0.05$ não se pode rejeitar a hipótese nula, ou seja, não há significância estatística nesta relação. A tabela suplementar 2, referente a este teste, encontra-se nos anexos.

Por fim, a última hipótese testada foi a possibilidade de haver uma relação estatisticamente significativa entre as idades materna e paterna ao nascimento dos irmãos dos indivíduos com PEA e a ocorrência de perturbações do neurodesenvolvimento. Para isso recorreu-se ao teste *t* de *Student*, sendo que em ambos os casos não houve uma relação estatisticamente significativa, com o valor $p > 0.05$. A tabela suplementar 3, referente a este teste, encontra-se nos anexos.

Discussão

Como já referido anteriormente, a etiologia da PEA é multifatorial, resultando da interação entre fatores de risco genéticos e ambientais. Num estudo realizado por Kim e State (8) é demonstrado que as alterações genéticas encontradas na PEA parecem ser comuns a outras perturbações do neurodesenvolvimento. Também o estudo desenvolvido por Lichtenstein *et al.* (15), apoia esta hipótese, visto que demonstra que o risco de perturbações do neurodesenvolvimento em gémeos monozigóticos de crianças com PEA é superior relativamente aos dizigóticos. Sugerido, assim, que estas perturbações apresentem uma grande relação com os fatores genéticos, porém, não foi possível estabelecer uma associação estatisticamente significativa. No presente estudo, esta hipótese também foi testada, contudo não foi encontrada uma diferença significativa entre a proporção de irmãos de indivíduos com PEA com fator genético identificado com perturbações do neurodesenvolvimento (48.0%) e sem estas (52.0%). Para esclarecer esta relação seria importante a realização de estudo genético aos irmãos com perturbações do neurodesenvolvimento e assim confirmar se as alterações genéticas são semelhantes entre ambos, apoiando, a hereditariedade não só da PEA, mas também das perturbações do neurodesenvolvimento no geral.

No que diz respeito à relação entre o género da criança com PEA e a prevalência de irmãos com perturbações do neurodesenvolvimento, esta análise foi realizada tendo em consideração

que a prevalência da PEA é muito superior no gênero masculino, apresentando uma relação gênero masculino:gênero feminino de cerca de 4.3:1 (20). Tal dado foi confirmado neste estudo, em que até há uma relação entre gêneros superior (5.6:1). Assim, tentou-se perceber se esta diferença entre gêneros se mantém nos irmãos com perturbações do neurodesenvolvimento e se está relacionada com a sua ocorrência. A diferença entre os gêneros dos irmãos com perturbações identificadas não se verificou, visto que 23.4% eram do gênero masculino e 16.9% do feminino e o teste aplicado não demonstrou significância estatística. Segundo o estudo de de Jokiranta-Olkonieni *et al.* (17), o risco dos irmãos de indivíduos com PEA apresentarem psicopatologia não é diferente consoante o gênero do indivíduo com PEA. Esta hipótese foi também testada neste estudo e observou-se que os indivíduos com PEA do gênero feminino têm mais irmãos com perturbações do neurodesenvolvimento (34.2%) comparativamente aos do gênero masculino (22.3%). Apesar desta diferença percentual, o teste aplicado não provou haver significância estatística, o que é concordante com o estudo anteriormente referido.

A hipótese testada de que a ordem de nascimento dos irmãos está relacionada com a prevalência de perturbações do neurodesenvolvimento foi a única que mostrou uma relação estatisticamente significativa. A frequência das perturbações do neurodesenvolvimento é superior nos irmãos mais velhos (72.1%), relativamente aos mais novos (14.8%) e aos gêmeos (13.1%). No entanto, é de recordar que, no geral, a média de idade dos irmãos mais novos é de 4.6 anos e a dos irmãos mais velhos de 14.7 anos, o que não exclui que os irmãos mais novos possam ainda vir a apresentar no futuro alguma perturbação do neurodesenvolvimento.

Apesar de ser conhecida uma relação entre as idades materna e paterna avançadas ao nascimento e a maior prevalência de PEA, tal não se verificou nos irmãos destas crianças em relação às outras perturbações do neurodesenvolvimento estudadas. Segundo este estudo, a média de idades materna e paterna ao nascimento dos irmãos com perturbações do

neurodesenvolvimento até é inferior à dos irmãos saudáveis e não há nenhuma relação estatisticamente significativa.

Segundo Grønberg *et al.* (21), há maior recorrência da PEA em irmãos que partilham ambos os progenitores, o que reforça o papel da genética na etiologia desta perturbação. No referido estudo, dos irmãos que partilham apenas um progenitor, os meios-irmãos maternos apresentam maior risco de recorrência da PEA relativamente aos meios-irmãos paternos. Este dado apoia a premissa da importância que os fatores associados à gravidez e ao ambiente materno-uterino têm no desenvolvimento desta patologia. No presente estudo, foi possível observar que, nos irmãos com perturbações, o mais comum é que tenham ambos os progenitores em comum (89.4%). Dos que têm apenas um progenitor em comum, é mais frequentemente a mãe (9.1%), relativamente ao pai (1.5%). Porém, é importante realçar que apenas 7 crianças com perturbações do neurodesenvolvimento têm apenas um progenitor em comum, portanto seriam necessários mais dados para poder aferir qualquer conclusão significativa.

No que diz respeito à frequência das perturbações do neurodesenvolvimento, no presente estudo há uma frequência total das perturbações estudadas de 19.9%, valor superior ao estimado por Boyle *et al.* na população em geral entre os 3 e os 17 anos (15.0%) (2). Neste estudo a PEA apresenta uma frequência de 4.5%, superior aos 0.7% referidos por Boyle *et al.* (2), a PHDA tem uma frequência de 3.3%, inferior ao valor referido no estudo citado (7.5%) (2). A AGDPM apresenta uma frequência de 2.7% no presente estudo, valor superior à frequência da PDI (0.7%) mencionada por Boyle *et al.* (2). As dificuldades de aprendizagem têm uma frequência de 9%, também superior aos 7.2% referidos nesse estudo (2). A frequência das perturbações da fala e linguagem não foram analisadas por Boyle *et al.*. É de notar que no presente estudo não foi possível obter acesso às idades de todos os irmãos dos indivíduos com PEA, como tal não é possível garantir que o intervalo de idades seja

concordante com o do estudo de Boyle *et al.* (2). Deve também ser tido em conta que as patologias consideradas neste estudo e no de Boyle *et al.* não foram exatamente as mesmas (2).

Comparativamente ao estudo de Jokiranta-Olkoniemi *et al.* (17), neste estudo a frequência de indivíduos com PEA a ter irmãos com perturbações do neurodesenvolvimento (24.1%) é inferior, porém é importante realçar que as patologias estudadas não são exatamente as mesmas, podendo justificar a variação.

Para concluir, o único fator estudado que está relacionado com significância com as perturbações do neurodesenvolvimento em irmãos de crianças com PEA é a sua ordem de nascimento. Foi observada uma frequência superior, e estatisticamente significativa, de perturbações do neurodesenvolvimento nos irmãos mais velhos de indivíduos com PEA. Para melhor esclarecimento da importância e significado deste dado, seria importante o acompanhamento dos irmãos das crianças com PEA em consultas de neurodesenvolvimento, inseridas num estudo longitudinal, prospetivo, que avaliasse os irmãos das crianças com PEA ao longo da idade pediátrica.

Foi também observado um aumento da frequência das perturbações do neurodesenvolvimento nestes irmãos, em relação à população em geral com idades compreendidas entes os 3 e os 17 anos. Este dado apoia a premissa que existem fatores de risco em comum destas perturbações com a PEA, apesar de este estudo não as ter identificado.

É importante reforçar e divulgar o aumento da prevalência das perturbações do neurodesenvolvimento em irmãos de crianças com PEA. Deste modo, tanto os familiares como os médicos destas crianças, estarão mais alerta para o diagnóstico destas perturbações. Tal irá permitir uma intervenção mais precoce por uma equipa especializada. Esta temática deve ser mais estudada, tanto a nível nacional como mundial. É crucial obter mais

informações sobre o tema para que seja dado o aconselhamento correto aos familiares destas crianças, tanto a nível genético como de fatores de risco ambientais.

Como pontos fortes deste estudo destacam-se a dimensão da amostra, tanto das crianças com PEA como dos irmãos, assim como a grande quantidade de variáveis analisadas, apesar de algumas terem uma amostra mais restrita. O resultado obtido, que demonstra haver uma maior frequência destas perturbações relativamente à população em geral é bastante importante e deve abrir novas portas no desenvolvimento deste tema.

Uma das limitações do estudo é o facto do diagnóstico das perturbações do neurodesenvolvimento nos irmãos não ter sido realizado pela equipa do nosso Hospital e resultar da informação dos pais. Assim, não é possível garantir o rigor deste diagnóstico e não se pode excluir um subdiagnóstico destas perturbações. Se o seguimento destes irmãos fosse feito no Hospital Pediátrico de Coimbra seria possível obter mais informações e, assim, evitar fatores de confundimento e estabelecer relações mais precisas.

Bibliografia

1. Bandeira de Lima C. Perturbações do Neurodesenvolvimento. LIDEL; 2015.
2. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, et al. Trends in the Prevalence of Developmental Disabilities in US Children, 1997-2008. *Pediatrics* [Internet]. 2011;127(6):1034–42. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-2989>
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edit. Arlington: VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
4. Oliveira G, Ataíde A, Marques C, Miguel TS, Coutinho AM, Mota-Vieira L, et al. Epidemiology of autism spectrum disorder in Portugal: prevalence, clinical characterization, and medical conditions. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2007;49(10):726–33. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1469-8749.2007.00726.x>
5. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, et al. Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. *Autism Res*. 2012;5(3):160–79.
6. Park HR, Lee JM, Moon HE, Lee DS, Kim B, Kim J, et al. A Short Review on the Current Understanding of Autism Spectrum Disorders. 2016;25(1):1–13.
7. Miles JH. Autism spectrum disorders--a genetics review. *Genet Med*. 2011;13(4):278–94.
8. Kim YS, State MW. Recent challenges to the psychiatric diagnostic nosology: A focus on the genetics and genomics of neurodevelopmental disorders. *Int J Epidemiol*. 2014;43(2):465–75.
9. Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, Giarelli E, Grether JK, Levy SE, et al. The

- Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health* [Internet]. 2007;28(1):235–58. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144007>
10. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health* [Internet]. 2017;38(1):81–102. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-publhealth-031816-044318>
 11. Lee BK, Magnusson C, Gardner RM, Blomström Å, Newschaffer CJ, Burstyn I et al. Maternal hospitalization with infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Autism Speak*. 2015;100–5.
 12. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and Perinatal Risk Factors for Autism. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2007;161(4):326. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.161.4.326>
 13. Durkin MS, DuBois LA, Maenner MJ. Inter-Pregnancy Intervals and the Risk of Autism Spectrum Disorder: Results of a Population-Based Study. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(7):2056–66.
 14. Atladottir HO, Pedersen MG, Thorsen P, Mortensen PB, Deleuran B, Eaton WW, et al. Association of Family History of Autoimmune Diseases and Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics* [Internet]. 2009;124(2):687–94. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2008-2445>
 15. Lichtenstein P, Carlström E, Råstam M, Gillberg C, Anckarsäter H. The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. *Am J Psychiatry*. 2010;167(11):1357–63.

16. Constantino JN, Zhang Y, Frazier T, Abbacchi AM, Law P. Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. *Am J Psychiatry*. 2010;167(11):1349–56.
17. Jokiranta-Olkonieni E, Cheslack-Postava K, Sucksdorff D, Suominen A, Gyllenberg D, Chudal R, et al. Risk of psychiatric and neurodevelopmental disorders among siblings of probands with autism spectrum disorders. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(6):622–9.
18. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview—Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. Vol. 24, *Journal of Autism and Developmental Disorders*. US: Plenum Publishing Corp.; 1994. p. 659–85.
19. Filipek PA, Accardo PJ, Baranek GT, Cook EH, Dawson G, Gordon B, et al. The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 1999;29(6):439–84.
20. Fombonne, E; Zakarian, R; Bennett, A; Meng, L; McLean-Heywood D. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics*. 2006;118(1):e139–50.
21. Grønberg TK, Schendel DE, Parner ET. Recurrence of autism spectrum disorders in full- and half-siblings and trends over time: A population-based cohort study. *JAMA Pediatr*. 2013;167(10):947–53.

Anexos

Tabela suplementar 1. Resultados da aplicação do teste do Qui-quadrado de diferença de proporções entre a variável “Irmãos com perturbação do neurodesenvolvimento” e “Fator genético identificado” (N=111).

		Fator genético identificado		Total	
		Sim	Não		
Irmãos com perturbação do neurodesenvolvimento	Sim	Fr. Obs.	12	13	25
		Fr. Esp.	12.4	12.6	25.0%
		Res. Padr.	48.0%	52.0%	100.0%
	Não	Fr. Obs.	43	43	86
		Fr. Esp.	42.6	43.4	86.0
		Res. Padr.	50%	50%	100.0%
Total	Fr. Obs.	55	56	111	
	Fr. Esp.	55.0	56.0	111.0	
	Res. Padr.	49.5%	50.5%	100.0%	

$\chi^2_{(1)} = 0.031$; $p = 0.860$

Não se rejeita h_0 .

Tabela suplementar 2. Resultados da aplicação do teste do Qui- quadrado de diferença de proporções entre a variável “Género do irmão” e “Perturbações do neurodesenvolvimento” (N=332).

		Perturbações do neurodesenvolvimento		Total	
		Sim	Não		
Género do irmão	Masculino	Fr. Obs.	36	118	154
		Fr. Esp	30.6	123.4	154.0
		Res. Padr.	23.4%	76.6%	100.0%
	Feminino	Fr. Obs.	30	148	178
		Fr. Esp	35.4	142.6	178.0
		Res. Padr.	16.9%	83.1%	100.0%
Total	Fr. Obs.	66	266	332	
	Fr. Esp	66.0	266.0	332.0	
	Res. Padr	19.9%	80.1%	100.0%	

$\chi^2_{(1)} = 2.205$; $p = 0.138$

Não se rejeita h_0 .

Tabela suplementar 3. Resultados do teste *t* de *Student* referentes às variáveis “Perturbação do neurodesenvolvimento” em função das variáveis “Idade materna ao nascimento” (N=278) e “Idade paterna ao nascimento” (N=265).

	Perturbação do neurodesenvolvimento	n	\bar{x}	DP	<i>p</i>
Idade materna ao nascimento	Sim	59	28.36	5.976	0.451
	Não	219	28.78	5.829	
Idade paterna ao nascimento	Sim	53	30.64	6.298	0.905
	Não	212	31.66	6.586	