



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

ROBERTA RAISSA DE MELO MATOS DIAS

**SINAIS DE RISCO PARA TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA EM FILHOS
DE MÃES EXPOSTAS AO VÍRUS DA ZIKA DURANTE A GESTAÇÃO**

RECIFE

2021

ROBERTA RAISSA DE MELO MATOS DIAS

**SINAIS DE RISCO PARA TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA EM FILHOS
DE MÃES EXPOSTAS AO VÍRUS DA ZIKA DURANTE A GESTAÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos parciais para obtenção do título de mestre. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Profa. Dra. Sophie Helena Eickmann

Coorientadora: Profa. Dra. Marília de Carvalho Lima

RECIFE

2021

Catálogo na fonte
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

D541s	Dias, Roberta Raissa de Melo Matos Sinais de risco para transtorno do espectro autista em filhos de mães expostas ao vírus da Zika durante a gestação / Roberta Raissa de Melo Matos Dias. – 2021. 70 f. Orientadora: Sophie Helena Eickmann. Coorientadora: Marília de Carvalho Lima. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Recife, 2021. Inclui referências, apêndices e anexo. 1. Desenvolvimento infantil. 2. Infecção por Zika virus. 3. Transtorno do espectro autista. I. Eickmann, Sophie Helena (orientadora). II. Lima, Marília de Carvalho (coorientadora). III. Título. 618.92 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2022 - 056)
-------	---

ROBERTA RAISSA DE MELO MATOS DIAS

**SINAIS DE RISCO PARA TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA EM FILHOS
DE MÃES EXPOSTAS AO VÍRUS DA ZIKA DURANTE A GESTAÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Aprovada em: 16 / 12 / 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro Israel Cabral de Lira
(Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco – CCS/UFPE

Prof.^a Dr.^a Karla Mônica Ferraz Teixeira Lambertz
(Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco – CCS/UFPE

Prof. Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho
(Examinador Externo)
Universidade de Pernambuco / UPE

Aos meus pais, Ednay e Luis Roberto, por sempre acreditarem em mim e por serem meus maiores torcedores nessa trajetória. A eles que dedicaram a vida para que eu chegasse até aqui.

A meu irmão Danilo, por seu carinho e incentivo.

À minha avó Maria dos Prazeres, por sua preocupação e orações diárias por minhas vitórias.

AGRADECIMENTOS

Não poderia iniciar de outra forma. Meu agradecimento especial vai aos meus pais, Ednay e Luis Roberto, a eles meu infinito agradecimento. Se não fosse pela insistência dos dois e por acreditaram em minha capacidade e se orgulharem de tudo que faço, até mais que eu mesma, hoje eu não estaria nessa posição. Obrigada pelo amor incondicional!

Ao meu irmão Danilo e minha avó Maria dos Prazeres por me aguentarem nos dias/noites de escrita e pesquisa intensos, dias que nem eu mesma me aguentava, e por vibrarem comigo a cada vitória.

À minha orientadora, Prof^a. Sophie Helena Eickmann, obrigada pela confiança e por me atender com paciência todas as vezes que bati em sua porta ou que mandei mensagem até nos finais de semana ou no meio da noite. Agradeço por todos os ensinamentos compartilhados, pela oportunidade de vivenciar o que é o mundo do TEA e por me estimular sempre a dar o meu melhor. Muito obrigada por tudo!

À minha coorientadora, Prof^a Marília de Carvalho Lima, por toda a contribuição durante a realização deste trabalho e análise dos dados. Sua colaboração foi essencial para a concretização dessa pesquisa, sempre muito paciente. Muito obrigada!

Aos constituintes da banca examinadora, pelas colaborações, pela dedicação e tempo disponibilizados à análise crítica desta dissertação.

Às amigas e companheiras de turma de mestrado, e em especial, Gabriela, Kassia, Tatiany e Clesia, que tanto me acolheram e estenderam a mão nesses quase 3 anos de mestrado ou que dividiram os perrengues comigo. Minha eterna gratidão!

A meus familiares e amigos! Obrigada por acreditarem em mim e sempre me motivarem a seguir em frente, me colocarem no topo, e por entenderem e não desistirem de mim mesmo quando eu não podia comparecer aos eventos por causa dos prazos.

A minha amiga querida, Polyanna, por dedicar um tempo na revisão de meu Abstract.

Agradeço a Deus, que colocou pessoas tão especiais a meu lado e por sempre conduzir cada etapa da minha trajetória.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente pelos ensinamentos compartilhados ao longo do curso, em especial à Prof^a Silvia Sarinho por suas contribuições na fase de construção do projeto de pesquisa.

Ao servidor Paulo Sérgio, por sua excelência nos serviços prestados a secretaria.

Ao grupo de pesquisa, MERG, por permitirem a realização deste estudo, em especial à querida Rosete e Erika por toda a ajuda no período de coleta, e ao amigo Sidrack que me auxiliou tanto e foi companheiro também nessa etapa.

À professora e orientadora de graduação, Erica Uchôa, que sempre acreditou em mim, e me convidou a fazer parte de suas bancas de TCC. E à professora, orientadora de pós graduação, amiga e outrora chefe, Andrezza Lemos, por todo carinho, paciência e dedicação, por me fazer sempre acreditar que eu sou capaz.

A todas as mães das crianças que participaram do estudo. Pela confiança depositada na equipe de pesquisa.

Um dia uma criança chegou diante de um pensador e perguntou-lhe:
Que tamanho tem o universo?
Acariciando a cabeça da criança, ele olhou para o infinito e respondeu:
O universo tem o tamanho do seu mundo.
Perturbada, ela novamente indagou:
Que tamanho tem meu mundo?
O pensador respondeu:
Tem o tamanho dos seus sonhos.
(CURY, 2013, p.11).

RESUMO

Com a epidemia do vírus da Zika (ZIKV) inúmeros estudos estabeleceram sua relação com o aparecimento de anomalias congênitas. Estudos de acompanhamento do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) de crianças com evidência de infecção materna por ZIKV durante a gravidez, nascidas sem microcefalia, ainda estão em andamento. Dessa forma, possíveis manifestações a longo prazo ainda precisam ser melhor elucidadas. O objetivo dessa pesquisa foi comparar a ocorrência de sinais precoces de risco do Transtorno do Espectro Autista (TEA) em crianças com exposição pré-natal ao ZIKV nascidas sem microcefalia com o risco em crianças sem exposição ao ZIKV. Foram triadas 146 crianças, incluindo 101 expostas ao ZIKV na gestação e 45 controles. O *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT) foi o instrumento utilizado para a triagem do TEA. Na análise univariada, verificamos percentual significativamente maior de sinais de risco para TEA nas crianças que foram expostas ao ZIKV na gestação 30/101 (29,7%) em relação ao grupo controle que apresentou 6/45 (13,3%) crianças. Em relação às características sociodemográficas e biológicas, as crianças mais jovens 13/29 (44,8%) e aquelas cujos pais não coabitavam 18/95 (18,9%) apresentaram maior frequência de sinais de risco para TEA. Após ajuste estatístico na análise de regressão logística, as variáveis que se mantiveram significantes foram idade da criança e coabitação com o pai, sendo que as crianças mais jovens e as cujos pais não coabitavam apresentaram chance duas vezes maior de risco para TEA. A perda da significância estatística entre a exposição congênita ao ZIKV e provável aumento de risco para TEA pode ter ocorrido pelo pequeno número de crianças no grupo controle e por fatores relacionados à coleta de dados dos controles, que ocorreu durante a pandemia de COVID-19, expondo as crianças e seus familiares a situação de grande estresse pelo risco de adoecimento e repercussões do isolamento social. Na análise dos itens do M-CHAT, o déficit na capacidade de olhar para o cuidador em situações de surpresa, hipersensibilidade ao barulho, déficit na capacidade de imitação, presença de movimentos estereotipados e tentativa de atrair atenção, foram os itens mais frequentemente comprometidos nas crianças com sinais de risco para TEA. Portanto, o presente estudo amplia conhecimentos acerca do espectro de comprometimentos tardios potencialmente associados à Zika congênita e evidencia que crianças expostas ao Zika na gravidez, mesmo nascendo sem fenótipo do SZC podem apresentar mais frequentemente sinais de risco para TEA, salientando a importância de se manter a atenção e o acompanhamento contínuos dessa população.

Palavras-chave: desenvolvimento infantil; síndrome congênita de zika; transtorno do espectro autista.

ABSTRACT

With the Zika virus (ZIKV) outbreak, numerous studies have established its relationship with the onset of congenital anomalies. Follow-up studies of neuropsychomotor development (NPMD) of children with evidence of maternal infection by ZIKV during pregnancy, born without microcephaly, are still in progress. Thus, possible long-term manifestations still need to be better elucidated. The objective of this research was to compare the occurrence of early risk signs of Autistic Spectrum Disorder (ASD) in children with prenatal exposure to ZIKV, born without microcephaly, with the risk in children without exposure to ZIKV. A total of 146 children were screened, including 101 exposed to ZIKV in pregnancy and 45 controls. The Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) was the instrument used to screen for ASD. In the univariate analysis, we found a significantly higher percentage of risk signs for ASD in children exposed to ZIKV during pregnancy 30/101 (29.7%) compared to the control group, which had 6/45 (13.3%) children. Regarding sociodemographic and biological characteristics, younger children 13/29 (44.8%) and those whose parents did not cohabit 18/95 (18.9%) showed higher frequency of risk signs for ASD. After statistical adjustment in logistic regression analysis, the variables that remained significant were child's age and cohabitation with the father, the youngest children and those whose parents did not cohabit had a two times higher chance of risk for ASD. The loss of statistical significance between congenital exposure to ZIKV and a probable increase in risk for ASD may have occurred due to the small number of children in the control group and to factors related to data collection from the controls, which occurred during the pandemic of COVID-19, exposing the children and their families to a situation of great stress due to the risk of illness and repercussions of social isolation. In the analysis of the M-CHAT items, the deficit in the ability to look at the caregiver in situations of surprise, hypersensitivity to noise, deficit in the ability to imitate, presence of stereotyped movements and attempt to attract attention were the most frequently compromised items in children with risk signs for ASD. Therefore, the present study expands knowledge about the spectrum of late impairments potentially associated with congenital Zika and highlights risk signs for ASD, frequently present in children exposed to congenital Zika, highlighting the importance of keeping continuous attention and follow-up of this population.

Keywords: child development; congenital zika syndrome; autism spectrum disorder.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	PERGUNTA CONDUTORA	13
1.2	OBJETIVOS	13
1.2.1	Geral	13
1.2.2	Específicos	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1	VÍRUS ZIKA	14
2.1.1	Manifestações clínicas	14
2.1.2	Zika Congênita (ZC)	14
2.1.3	Efeito teratógeno	15
2.1.4	Infecção materna	15
2.1.5	Prevalência: Zika congênita e microcefalia congênita	16
2.1.6	Manifestações pós-natais	17
2.2	TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA	18
2.2.1	Crterios de diagnóstico	18
2.2.2	Prevalência	19
2.2.3	Etiologia	20
2.2.4	Manifestações clínicas	22
2.2.5	Triagem e diagnóstico	22
2.2.6	M-CHAT	24
3	MÉTODOS	28
3.1	LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	28
3.2	DEFINIÇÃO DOS PARTICIPANTES	28
3.2.1	Grupo de Expostos (GE)	29
3.2.2	Grupo Controle (GC)	29
3.3	VARIÁVEIS DO ESTUDO	30
3.3.1	Variável independente	30

3.3.2 Covariáveis	30
3.3.3 Variável de desfecho.....	30
3.4 DEFINIÇÃO E OPERACIONALIZAÇÃO DE TERMOS, CRITÉRIOS E VARIÁVEIS.....	30
3.5 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS	31
3.5.1 M-CHAT.....	31
3.5.2 Formulário de dados socioeconômicos e demográficos.....	32
3.6 PROCEDIMENTOS PARA A COLETA DE DADOS	32
3.7 ANÁLISE DOS DADOS	33
3.8 ASPECTOS ÉTICOS.....	33
3.9 PROBLEMAS METODOLÓGICOS.....	34
4 RESULTADOS.....	35
5 DISCUSSÃO.....	40
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
REFERÊNCIAS	50
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO..	64
APÊNDICE B – FORMULÁRIO SÓCIOECONÔMICO DEMOGRÁFICO.....	66
APÊNDICE C – TABELA 2	68
ANEXO A – M-CHAT	70

1 INTRODUÇÃO

Durante a epidemia da Zika em 2015 na região Nordeste do Brasil observou-se um aumento da ocorrência de casos de microcefalia congênita em neonatos de mães infectadas pelo Vírus Zika (ZIKV) no período gestacional. A partir dessa observação inúmeras pesquisas investigaram a patogênese da microcefalia congênita, assim como os riscos da Zika Congênita à curto prazo (MARBAN-CASTRO *et al.*, 2021).

No entanto, ainda são poucos os estudos que acompanham o desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) de crianças expostas ao ZIKV na gestação, mas que nascem sem microcefalia, avaliando possíveis alterações à longo prazo.

Recém-nascidos de gestantes infectadas com ZIKV têm um risco de 4 a 6% de nascerem com microcefalia associada à já bem descrita Síndrome da Zika Congênita (SZC). Entretanto, alguns bebês expostos na gestação ao ZIKV e que nasceram normocefálicos podem desenvolver a microcefalia no período pós-natal, assim como apresentar outras complicações neurológicas e comportamentais nos primeiros anos de vida (MUSSO *et al.*, 2019). Dessa forma, se faz essencial o reconhecimento de potenciais consequências do ZIKV, muito além da microcefalia congênita.

Compreender os processos do neurodesenvolvimento infantil e seus transtornos, sempre fez parte de meus interesses, desde o período de graduação no curso de fisioterapia. Entender as necessidades de cada criança sempre pautou meus atendimentos, permitindo explorar todas as possibilidades e minimizar os efeitos da deficiência ou distúrbio, seja permanente ou não, e a busca de readquirir a máxima independência funcional possível dessas crianças. E essas vivências e observações em momentos distintos de minha trajetória profissional despertaram a escolha da temática para esta pesquisa.

O presente estudo faz parte da linha de pesquisa de Desenvolvimento Infantil vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco. Consiste de um subprojeto da coorte acompanhada pelo *Microcephaly Epidemic Research Group* (MERG), intitulada “Coorte clínica de crianças com manifestações associadas à infecção congênita pelo Vírus Zika em Pernambuco, com ou sem microcefalia”, no qual avaliamos as crianças expostas ao ZIKV durante a gravidez usando o instrumento de triagem *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT), que é validado para uso no Brasil (LOSAPIO; PONDÉ, 2008).

As ferramentas de triagem disponíveis para identificação de sinais de risco para atrasos no desenvolvimento na população pediátrica são vastas (HODGES *et al.*, 2020). O M-

CHAT tem a vantagem de ser rápido, simples, podendo ser aplicado por qualquer profissional de saúde, com especificidade na triagem de sinais precoces do Transtorno do Espectro Autista (TEA).

Este estudo visou investigar se a infecção pelo ZIKV na gestação pode gerar efeitos neuropatológicos à longo prazo em filhos nascidos normocéfalos de gestantes infectadas, incluindo o aparecimento de distúrbios do desenvolvimento do cérebro.

1.1 PERGUNTA CONDUTORA

A frequência dos sinais de risco do Transtorno do Espectro Autista em crianças expostas ao vírus Zika durante a gestação, sem microcefalia ao nascimento, difere da de crianças não expostas?

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Geral

- Comparar a ocorrência de sinais precoces de risco do Transtorno do Espectro Autista em filhos, sem microcefalia ao nascimento, de mães expostas ao vírus Zika durante a gestação, com crianças não expostas.

1.2.2 Específicos

- Verificar a associação de variáveis demográficas e biológicas da criança com sinais de risco para Transtorno do Espectro Autista.
- Verificar a associação de variáveis sociodemográficas maternas com sinais de risco para Transtorno do Espectro Autista.
- Avaliar a associação entre condições socioeconômicas e demográficas familiares com sinais de risco para Transtorno do Espectro Autista.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 VÍRUS ZIKA

O Vírus Zika (ZIKV) é um arbovírus pertencente ao gênero flavivírus da família Flaviridae, cuja infecção se dá principalmente pela picada de um mosquito da espécie *Aedes aegypti* que, após se alimentar com sangue de alguém contaminado transmite a doença para uma população susceptível, sendo esta considerada a principal forma de transmissão. O ZIKV foi isolado pela primeira vez em 1947, em um macaco, numa floresta chamada Zika em Uganda, recebendo esta denominação em homenagem a sua origem (FURTADO; SCAVUZZI, 2018; SOUSA *et al.*, 2018; MASMEJAN *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2021). A transmissão foi descrita em humanos em 1952 e atualmente são relatados também eventos de transmissão sem vetores, como as infecções após contato sexual e transfusões sanguíneas, e a transmissão vertical (SOUZA *et al.*, 2018; FREITAS *et al.*, 2019; MUSSO *et al.*, 2019; SIDDIQUE *et al.*, 2019).

2.1.1 Manifestações clínicas

Clinicamente, a maioria dos pacientes é assintomática. A infecção sintomática pelo ZIKV tem um período de incubação na qual a viremia geralmente dura de 3 a 14 dias, e cerca de 20% das infecções podem resultar em doença leve e autolimitada, desencadeando sintomas como erupção cutânea, febre baixa, artralgia, mialgia e conjuntivite (FURTADO; SCAVUZZI, 2018; MUSSO *et al.*, 2019; MASMEJAN *et al.*, 2020).

2.1.2 Zika Congênita (ZC)

Entre os anos de 2014 e 2015 deu-se início, na região Nordeste do Brasil, uma série de notificações de uma doença de sintomatologia leve, que provocava exantema cutâneo, dor articular e febre, com duração de 4 a 5 dias e que cedia mesmo na ausência de tratamento. Sequencialmente, um expressivo aumento de casos de neonatos com microcefalia foi registrado, atraindo para o Brasil a atenção da comunidade científica, que detectou também várias malformações congênitas além da microcefalia, sendo esses achados denominados como Síndrome da Zika Congênita (SZC) (ALBUQUERQUE *et al.*, 2018; FREITAS *et al.*,

2019; VIANNA *et al.*, 2018). Nesse período foi estabelecida a relação entre o aumento da ocorrência de casos de microcefalia congênita em neonatos e a infecção das mães pelo ZIKV durante o período da gestação (MARBAN-CASTRO *et al.*, 2021; TEIXEIRA *et al.*, 2018).

A SZC é descrita como um conjunto de alterações congênitas graves em crianças após exposição *in utero* ao ZIKV, se manifestando através de malformações do córtex cerebral, calcificações intracranianas, anomalias oculares, artrogripose, hipertonia grave, espasticidade, hiperreflexia, disfagia, discinesia, epilepsia. E uma gama de sinais e sintomas como atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e distúrbios auditivos (EICKMANN *et al.*, 2016; FEITOSA; SCHULER-FACCINI; SANSEVERINO, 2016; SIDDIQUE *et al.*, 2019; MASMEJAN *et al.*, 2020).

2.1.3 Efeito teratogêno

O ZIKV não é o primeiro teratogêno infeccioso que causa impacto na função neurológica e no desenvolvimento geral, podendo resultar em sequelas tardias com efeitos duradouros no cérebro. O efeito citopático induzido pelo ZIKV no cérebro em desenvolvimento é semelhante ao da Rubéola. De fato, existe uma longa linhagem de agentes infecciosos, conhecidos pelo acrônimo STORCH (sífilis, *Toxoplasma gondii*, rubéola, citomegalovírus e vírus do herpes), que podem alterar o desenvolvimento cerebral, e o ZIKV é agora considerado o mais novo membro desse grupo de patógenos. O ZIKV é, portanto, uma ameaça considerável para o cérebro do feto quando ocorre uma exposição pré-natal (SIDDIQUE *et al.*, 2019; VIANNA *et al.*, 2018; MASMEJAN *et al.*, 2020).

O ZIKV tem ação neurotrópica, produzindo encefalite fetal e levando a danos ao sistema nervoso imaturo. As infecções no período gestacional podem resultar em lesão direta aos neurônios e células progenitoras neurais consequentemente afetando o desenvolvimento neuronal do feto ou em lesão indireta por meio de uma resposta inflamatória na mãe e na placenta desencadeando a produção de citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo (ADAMS WALDORF *et al.*, 2018; ALBUQUERQUE *et al.*, 2018; SOUZA *et al.*, 2018).

2.1.4 Infecção materna

A infecção durante a gravidez por agentes como o vírus da rubéola ou influenza, pode criar um ambiente imunológico inflamatório, estimulando a produção de citocinas maternas, que podem afetar diretamente a placenta e, em certo grau, atravessar a placenta entrando no

compartimento fetal com potencial de causar efeitos duradouros no desenvolvimento do feto (MELTZER; VAN DE WATER, 2017; MATTA *et al.*, 2019). Estes eventos expressam a relevância de se indagar se a resposta inflamatória à infecção por ZIKV e os danos cerebrais causados pelo ZIKV em filhos de mães expostas, nascidos sem microcefalia, poderiam favorecer o desenvolvimento de distúrbios do neurodesenvolvimento, como o TEA (WHEELER, 2018; AL-HADDAD *et al.*, 2019a, 2019b; SIDDIQUE *et al.*, 2019; VIANNA *et al.*, 2018; GORDON-LIPKIN *et al.*, 2020).

As alterações decorrentes desta infecção viral no período gestacional se apresentam em diferentes graus. A evidência de que quanto mais precoce for a infecção materna durante o período gestacional maior é o risco de desenvolvimento de anormalidades congênitas no bebê vem sendo confirmada por estudos que testaram essa associação, e por relatórios de sistemas nacionais de vigilância (EICKMANN *et al.*, 2016; SHAPIRO-MENDOZA *et al.*, 2017; SOUSA *et al.*, 2018).

2.1.5 Prevalência: Zika congênita e microcefalia congênita

Em 2015, quando a epidemia da Zika nas Américas foi estabelecida, a atenção da comunidade científica foi direcionada à investigação da patogênese da epidemia subsequente de microcefalia congênita que ocorreu no segundo semestre de 2015 e em 2016. No entanto, estimativas a respeito de neonatos de mães infectadas pelo ZIKV estabelecem que nem toda mãe exposta ao ZIKV durante a gestação passa o vírus para seu feto e que, dos fetos infectados, a frequência de microcefalia congênita mesmo variada se mantém baixa (SOUZA *et al.*, 2018; WHEELER, 2018).

Os recém-nascidos de mulheres infectadas com ZIKV durante a gravidez têm um risco de 5 a 14% de manifestar sinais da Zika Congênita e um risco de 4 a 6% de microcefalia associada ao ZIKV (MUSSO *et al.*, 2019). Outros achados estimam prevalências de microcefalia congênita que variam entre 1-13% (SOUZA *et al.*, 2018), 1,98% (OLIVEIRA *et al.*, 2020), 2,9% (XIMENES, *et al.*, 2021), 3,9% (NITHIYANANTHAM *et al.*, 2019), até 24,2% (CRANSTON *et al.*, 2020), em crianças nascidas vivas de gestantes infectadas por ZIKV.

É importante salientar que o ZIKV pode causar outras anomalias congênitas, mesmo na ausência de microcefalia, ou seja, para o diagnóstico da Zika Congênita a microcefalia não é obrigatória (TEIXEIRA *et al.*, 2018).

2.1.6 Manifestações pós-natais

Estudos vêm revelando que os filhos de mães infectadas, mesmo nascendo com o perímetro cefálico normal, podem desenvolver a microcefalia no período pós-natal, assim como apresentar outras complicações neurológicas e comportamentais. Neste sentido, prender-se apenas à microcefalia como principal sinal de alerta pode levar a uma subestimação da magnitude das manifestações e sequelas neurológicas a longo prazo que possam estar associadas a esta infecção viral (FEITOSA; SCHULER-FACCINI; SANSEVERINO, 2016; MUSSO *et al.*, 2019; NITHIYANANTHAM *et al.*, 2019; SOUZA *et al.*, 2018; WHEELER, 2018).

Mesmo as crianças com quadro clínico mais leve da Zika Congênita, sem microcefalia ao nascimento, podem apresentar alteração em seu desenvolvimento cognitivo. A hipótese de que bebês com Zika Congênita possam ter maior risco para o desenvolvimento de futuros transtornos neuropsiquiátricos decorre de estudos relativos a outras infecções congênicas, que podem aumentar o risco futuro de uma ampla gama de condições neuropatológicas (AL-HADDAD *et al.*, 2019b; SOUZA *et al.*, 2018; WHEELER, 2018).

Embora ainda se saiba pouco a respeito das manifestações clínicas tardias da Zika Congênita, alguns estudos longitudinais já indicam que crianças expostas à infecção materna pelo ZIKV, mesmo nascendo normocefálicas, podem apresentar anormalidades pós-natais, como atraso do neurodesenvolvimento, anomalias visuais e potencialmente o Transtorno do Espectro Autista (TEA) (ABTIBOL-BERNARDINO *et al.*, 2020; NIELSEN-SAINES *et al.*, 2019), o que reforça a necessidade de acompanhar essas crianças ao longo da infância, uma vez que certas alterações do desenvolvimento neuropsicomotor só podem ser observadas após os primeiros anos de vida (AGUILAR TICONA *et al.*, 2021; CLÉ *et al.*, 2020; MARBAN-CASTRO *et al.*, 2021; MULKEY *et al.*, 2020).

Ainda são poucos os estudos (FAIÇAL *et al.*, 2019; NIELSEN-SAINES *et al.*, 2019; ABTIBOL-BERNARDINO *et al.*, 2020; MULKEY *et al.*, 2020; SOBRAL DA SILVA *et al.*, 2020; AIZAWA *et al.*, 2021; GRANT *et al.*, 2021) que avaliaram as crianças expostas ao ZIKV durante o período gestacional, não microcefálicas ao nascimento, quanto ao seu DNPM e ainda que alguns (NIELSEN-SAINES *et al.*, 2019; GRANT *et al.*, 2021) tenham identificado TEA entre sua amostra, até o presente momento, nenhum desses estudos foi

específico sobre TEA, portanto essas lacunas de conhecimento ainda estão por ser preenchidas.

A detecção de atrasos no neurodesenvolvimento nos primeiros anos de vida em casos de Zika Congênita é importante pois pode auxiliar no encaminhamento para intervenções adequadas que auxiliem no desenvolvimento da criança em todo seu potencial e permitirá saber se o ZIKV pode ser citado como causa potencial de atraso no DNPM e/ou de TEA (ABTIBOL-BERNARDINO *et al.*, 2020; AIZAWA *et al.*, 2021; VIANNA *et al.*, 2018).

Além disso, a compreensão de todo o espectro de efeitos associados à potencial exposição congênita ao ZIKV tem sua relevância na possibilidade de auxiliar a saúde pública a direcionar os cuidados de forma adequada em futuros surtos da doença, assim como substanciar orientações clínicas e pesquisas mais atualizadas para o cuidado de bebês e crianças com potencial exposição congênita ao ZIKV (HONEIN *et al.*, 2020).

2.2 TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

O Autismo infantil, hoje denominado TEA, foi descrito pela primeira vez em 1943, pelo médico austríaco Leo Kanner, através de artigo publicado, intitulado “Distúrbios Autísticos do Contato Afetivo”, no qual foram descritos 11 casos. Em 1944, outro artigo foi publicado descrevendo crianças que apresentavam características que se assemelhavam com as descritas por Leo Kanner, intitulado “Psicopatologia Autística da Infância” escrito por outro médico austríaco, Hans Asperger (BRASIL, 2014; FERNANDES *et al.*, 2020).

2.2.1 Critérios de diagnóstico

As definições do TEA passaram por numerosas mudanças ao longo dos anos e seus critérios diagnósticos foram descritos em diferentes manuais de categorização nosológica. A Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID) e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) são os manuais mais conhecidos e utilizados desde a década de 1980 (FERNANDES *et al.*, 2020).

Segundo a Classificação Internacional de Doenças – décima edição (CID-10), organizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o autismo infantil é categorizado

como um transtorno global do desenvolvimento, caracterizado por um desenvolvimento anormal ou alterado, manifestado antes da idade de três anos, e uma perturbação característica do funcionamento nos domínios de interações sociais, comunicação, comportamento focalizado e repetitivo (WHO, 2016).

Já o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) da Associação Norte Americana de Psiquiatria, enquadrou todos os distúrbios do autismo em um único diagnóstico chamado TEA, com os seguintes critérios diagnósticos: prejuízo persistente na comunicação social recíproca e na interação social e padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. Sendo estes sintomas presentes desde o início da infância e que limitam ou prejudicam o funcionamento diário dos acometidos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Outro sistema de diagnóstico é a recém publicada décima primeira edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-11), elaborada pela OMS, que mantém a terminologia TEA e as alterações realizadas no DSM-5, mas com redução dos subdomínios que embasam o diagnóstico (FERNANDES *et al.*, 2020). A CID-11 foi adotada pela Assembleia Mundial da Saúde em maio de 2019 e entra em vigor em 1º de janeiro de 2022. Dispõe que o TEA é caracterizado por déficits persistentes na capacidade de iniciar e sustentar a interação social recíproca e a comunicação social, e por uma gama de padrões de comportamento, interesses ou atividades restritos, repetitivos e inflexíveis, que são claramente atípicos ou excessivos para a idade e contexto sociocultural do indivíduo (WHO, 2018).

2.2.2 Prevalência

As estimativas da prevalência do TEA vêm aumentando nos últimos anos. O crescimento aparente nos números relacionados à prevalência do TEA pode ser atribuído a diversos fatores, como o aumento da conscientização pública sobre o tema, bem como resultado da mudança e expansão de critérios diagnósticos, além do progresso da construção de instrumentos de rastreio e diagnóstico adequados (BÖLTE *et al.*, 2019; SOUZA *et al.*, 2019; SHUID *et al.*, 2021).

De acordo com a atualização das estimativas de prevalência referentes aos dados de 2014 que foram divulgados pelo Centro de Controle de Doenças e Prevenção (CDC)

(CHRISTENSEN *et al.*, 2018), nos Estados Unidos da América cerca de 1 em 59 crianças teve um diagnóstico de TEA aos 8 anos, expressando um aumento de 15% em relação às estimativas de anos passados. E em 2016, ainda nos EUA, os diagnósticos de TEA relatados pelos pais foram em média um pouco mais altos, 2,5% (ZABLOTSKY *et al.*, 2017; ABIB *et al.*, 2018; KOGAN, *et al.*, 2018; HODGES, *et al.*, 2020).

Observa-se maior predominância do TEA em meninos do que em meninas (BAXTER *et al.*, 2015; ZABLOTSKY *et al.*, 2017; CHRISTENSEN *et al.*, 2018; HODGES, *et al.*, 2020). Em uma meta-análise recente (LOOMES *et al.*, 2017), a proporção homem-mulher está mais perto de 3:1 do que o relatado anteriormente, em 2014, de 4:1 (CHRISTENSEN *et al.*, 2018), no entanto este estudo não utilizou os critérios do DSM-5. O TEA ocorre em todos os grupos étnicos, raciais e socioeconômicos, ainda que o acesso ao diagnóstico e à estimulação seja menos frequente nos grupos sociais menos favorecidos (ZABLOTSKY *et al.*, 2017; CHRISTENSEN *et al.*, 2018; HODGES, *et al.*, 2020).

2.2.3 Etiologia

A etiologia do TEA ainda vem sendo investigada e estudos indicam que sua origem é multifatorial, havendo uma associação de predisposição genética e influências ambientais (MAHIC *et al.*, 2017; KRAKOWIAK *et al.*, 2017; ABIB *et al.*, 2018; LORD *et al.*, 2018; BÖLTE *et al.*, 2019).

Entre os fatores ambientais, processos infecciosos e imunológicos durante a gestação associados a alterações no desenvolvimento cerebral, podem levar a distúrbios de comportamento tardios, revelando-se como fatores de risco para o TEA (LOMBARDO *et al.*, 2018; BERGDOLT; DUNAEVSKY, 2019; BÖLTE *et al.*, 2019). A disfunção imunológica é um fator de risco para os déficits de neurodesenvolvimento observados em TEA (SHUID *et al.*, 2021).

O primeiro trimestre da gestação é marcado por um perfil imunológico inflamatório que favorece o implante de embriões e a angiogênese. Após isso, a resposta imune inflamatória materna deve ser continuamente suprimida. O sistema imunológico da mãe assume características pró-inflamatórias e antiinflamatórias nos diferentes trimestres gestacionais para promover a sobrevivência e o desenvolvimento do feto. No entanto, o processo de imunomodulação durante a gravidez pode facilitar infecções oportunistas

(KRAKOWIAK *et al.*, 2017; ABIB *et al.*, 2018; SLAWINSKI *et al.*, 2018; VIANNA *et al.*, 2018).

Entre os mecanismos patogênicos propõe-se que a inflamação placentária esteja associada à produção de citocinas pró-inflamatórias materna ou fetal, o que pode resultar em inflamação pré-natal e contribuir para a patogênese das lesões cerebrais. Além disso, os anticorpos da mãe podem modular a função do cérebro em formação, bem como influenciar o processo de neurogênese, atuando em resposta a infecções, lesões e inflamações (KRAKOWIAK *et al.*, 2017).

Os patógenos frequentemente relacionados às infecções intrauterinas são agrupados no acrônimo STORCH. E a partir da epidemia do ZIKV e da forte associação de anomalias congênitas e condições neuropatológicas com a infecção pelo ZIKV durante a gestação, houve a necessidade do monitoramento integrado dessas malformações congênitas ampliando o acrônimo STORCH com adição do vírus Zika (Z) – STORCH+ZIKA (BRASIL, 2017).

As infecções pré-natais decorrentes das STORCH estão associadas a possibilidade de deficiências de desenvolvimento, aborto espontâneo, restrição de crescimento intrauterino, trabalho de parto prematuro, resultando variavelmente em bebês e crianças com deficiências intelectuais e de aprendizagem, deficiências visual ou auditiva, assim como, paralisia cerebral, TEA e transtornos de linguagem, atenção e comportamento (ONZI; GOMES, 2015; ABIB *et al.*, 2018; VIANNA *et al.*, 2018; GORDON-LIPKIN *et al.*, 2020). Ainda semelhante à outras infecções congênitas, como o citomegalovírus congênito, o cérebro fetal e neonatal pode aparecer estruturalmente normal, mas anomalias neurológicas e de neurodesenvolvimento podem se tornar evidentes apenas durante os primeiros anos de vida (MULKEY *et al.*, 2020).

Diante disso, toma-se como hipótese se o processo de infecção pelo vírus da Zika, assim como outras infecções pré-natais já descritas, pode gerar efeitos neuropatológicos à longo prazo em filhos de mães infectadas durante a gravidez, incluindo o aparecimento de distúrbios do desenvolvimento do cérebro, uma vez que o processo inflamatório exacerbado e as citocinas IL-6 e TNF- α (liberados em resposta ao ZIKV) já foram relacionados à TEA (KRAKOWIAK *et al.*, 2017; ABIB *et al.*, 2018; ADAMS WALDORF *et al.*, 2018; VIANNA *et al.*, 2018).

2.2.4 Manifestações clínicas

Os sintomas do TEA estão presentes desde o início da infância, em algumas crianças a sintomatologia pode surgir já no primeiro ano de vida, porém na maior parte dos casos só são perceptíveis entre os 12 e 24 meses de idade. Estes traços podem não se manifestar completamente até a fase em que a socialização e a comunicação dessas crianças sejam mais exigidas, excedendo o limite de suas capacidades. Este é o momento em que os pais começam a suspeitar do desenvolvimento de seus filhos ao notar sinais de atraso, especialmente da linguagem, ou que seu comportamento se distingue do considerado como “neurotípico” (MARQUES; BOSA, 2015; ONZI; GOMES, 2015; SBP, 2019).

O TEA envolve alterações precoces que se manifestam em vários graus de comprometimento na comunicação e interação social concomitante com comportamentos e interesses repetitivos e restritos. São comuns as dificuldades, tanto na comunicação não verbal quanto na verbal, empregadas na interação social, além de déficit no desenvolvimento e manutenção de relacionamentos adequados para a idade. A inabilidade na área de atenção compartilhada é considerada um forte indicador no possível diagnóstico precoce de sinais do TEA. Estes sinais são acompanhados de movimentos ou fala estereotipados, dificuldades de se adaptar a mudanças de rotina, além de interesses restritos e exagerados, traduzindo um quadro comportamental rígido (MARQUES; BOSA, 2015; ONZI; GOMES, 2015; MAHIC *et al.*, 2017).

As manifestações do TEA se apresentam em uma grande variação de graus e de maneiras, particulares a cada caso, podendo variar entre sintomas leves, moderados ou graves. A forma mais branda da condição requer certo apoio, sendo este suporte mais exigido a partir da exacerbação da gravidade dos comprometimentos, necessitando de apoio substancial no nível moderado e demanda assistencial intensa nos casos graves. Esse quadro irá exigir das famílias intensos cuidados e períodos de dedicação permanentes, associados à assistência médica adequada e interdisciplinar (GOMES *et al.*, 2015; MAHIC *et al.*, 2017).

2.2.5 Triagem e diagnóstico

O diagnóstico do TEA é clínico, realizado por meio de observação direta do comportamento da criança e de entrevistas com os pais ou cuidadores, além da aplicação de instrumentos padronizados e o uso de manuais diagnósticos, como CID e o DSM (LORD *et al.*, 2018). Não há, até o momento, marcador biológico para o TEA, não existindo exames

complementares específicos para sua detecção (MARQUES; BOSA, 2015; ONZI; GOMES, 2015).

O interesse na detecção precoce vem crescendo progressivamente à medida que o número de crianças com TEA vem aumentando. Os sintomas comportamentais do TEA começam a emergir já na primeiríssima infância, quando o cérebro está passando por acelerados processos de desenvolvimento (RIBEIRO *et al.*, 2017; BRODER-FINGERT *et al.*, 2018; SUBRAMANYAM *et al.*, 2019). Esse é um período marcado por maior neuroplasticidade e maleabilidade do cérebro, no qual há uma facilidade no estabelecimento de novas conexões neuronais, com formação de novas memórias e facilidade no aprendizado de novas aquisições motoras, determinando a habilidade de processos adaptativos. Ou seja, uma vez que nos primeiros anos de vida a formação sináptica apresenta maior velocidade e resultados satisfatórios, quanto mais precoce for a detecção de alterações no DNPM e início de intervenções apropriadas, maior será a capacidade de organização neural através da neuroplasticidade e potencial de mielinização cerebral (LOSARDO *et al.*, 2016).

De acordo com a literatura, o TEA não tem cura. Mas o rastreio e diagnóstico nos primeiros anos de vida podem possibilitar que haja uma intervenção a tempo de diminuir os déficits funcionais decorrentes do TEA, agindo assim positivamente no prognóstico dessa população (SBP, 2017; SBP, 2019). O retardo do diagnóstico e consequente procrastinação de intervenções pode resultar na perda do período crítico de estimulação característico da primeira infância. O prognóstico do TEA depende de vários fatores, mas a detecção precoce e as estratégias de intervenção precoce subsequentes têm potencial para modificar positivamente as trajetórias de desenvolvimento em evolução, podendo fazer uma diferença significativa na redução da gravidade dos sintomas, melhorando assim a qualidade de vida do indivíduo com TEA (GONÇALVES; PEDRUZZI, 2013; LOSARDO *et al.*, 2016; MAHIC *et al.*, 2017; SUBRAMANYAM *et al.*, 2019; SBP, 2019).

A avaliação clínica começa com a triagem da população pediátrica geral para identificar crianças em risco ou que demonstrem sinais sugestivos de TEA, seguida pelo encaminhamento a um especialista para um diagnóstico e avaliação neuropsicológica mais abrangente. As ferramentas de triagem e avaliação diagnóstica para TEA nesta população são vastas, algumas se baseiam em informações dos pais e/ou cuidadores como o *The Autism Diagnostic Interview™ Revised* (ADI-R), *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT), *Gilliam Autism Rating Scale* (GARS), *Survey of Wellbeing of Young Children*

(SWYC) e outras são realizadas a partir da observação clínica em ambientes terapêuticos como o *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS), *Childhood Autism Rating Scale* (CARS). Se houver suspeita de TEA em crianças com idade escolar, as ferramentas de triagem disponíveis incluem *Social Communication Questionnaire* (SCQ), *Social Responsiveness Scale* (SRS), and *Autism Spectrum Screening Questionnaire* (ASSQ) (ZWAIGENBAUM E PENNER, 2018; SPB, 2019 ; HODGES *et al.*, 2020).

2.2.6 M-CHAT

A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) orienta os profissionais pediatras a triar o TEA em todas as crianças de 18 a 24 meses de idade, utilizando instrumentos padronizados como o M-CHAT. Este instrumento foi traduzido e validado para o português em 2008, apresentando adequados parâmetros psicométricos na triagem de sinais precoces do autismo (SBP, 2017; SBP, 2019). O M-CHAT original foi avaliado em amostras independentes de cuidados primários (PANDEY *et al.*, 2008; ROBINS *et al.*, 2008) e tem sido utilizado internacionalmente em vários idiomas com traduções validadas (LOSAPIO; PONDÉ, 2008; BADUEL *et al.*, 2017; CANAL-BEDIA *et al.*, 2011; CARAKOVAC *et al.*, 2016; KAMIO *et al.*, 2014).

Considerado um questionário acessível, o M-CHAT é de aplicação rápida e prática, que pode ser utilizado por qualquer profissional de saúde. É composto por 23 questões sobre o comportamento das crianças de 18 a 30 meses, com respostas do tipo positiva (sim) ou negativa (não), devendo ser respondidas por pais ou responsáveis do cuidado das crianças. O ponto de corte que indica risco para TEA no M-CHAT é a falha em quaisquer três itens ou a falha em dois dos seis itens considerados como críticos para risco de TEA (itens 2, 7, 9, 13, 14, 15) (LOSAPIO; PONDE, 2008; GONÇALVES; PEDRUZZI, 2013; SBP, 2017; SBP, 2019).

Os primeiros nove itens do M-CHAT são do *Checklist for Autism in Toddlers* (CHAT) de Baron-Cohen e os 14 itens restantes foram desenvolvidos com base na literatura e julgamento clínico, a partir de uma lista de sintomas frequentemente presentes em crianças com TEA (LOSAPIO; PONDÉ, 2008).

No estudo de validação inicial, a maioria dos itens do M-CHAT discriminaram bem as crianças de TEA das crianças sem TEA, com exceção dos itens que correspondiam ao prazer

de ser balançado ou quicado no joelho dos pais (item 01) e a pergunta aos pais se seus filhos já sabiam andar (item 16) (ROBINS *et al.*, 2001). Robins e colaboradores (2001) sugeriram que os itens 01 e 16 não apresentaram cargas fatoriais satisfatórias, indicando que os itens têm uma influência fraca no rastreamento de TEA, acompanhados também pelo item 03. Posteriormente, estes três itens foram retirados do instrumento na versão revisada, *Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised* (M-CHAT-R).

De acordo com a literatura, a ausência de comportamentos como apontar para objetos (itens 06 e 07), olhar para os outros (item 10), sorrir socialmente (item 12), seguir estímulos visuais (itens 15 e 17) e atender ao chamado do nome (item 14) ou responder a estímulos sonoros (item 20) podem indicar precocemente o risco de TEA (SBP, 2019).

O brincar de “faz-de-conta” (item 05) que implica em usar objetos como se tivessem outras propriedades ou identidades, está presente por volta dos 12-15 meses em crianças neurotípicas e está ausente ou limitado em crianças com TEA (BARON-COHEN *et al.*, 1992). CASTRO-SOUZA (2011) chama atenção para a tendência das crianças com TEA em usar brinquedos apenas para obter sensações simples, sem dar funcionalidade a eles (item 08), apenas para testar, provar, cheirar, remexer ou jogar o brinquedo.

A incapacidade da criança em dividir seu interesse entre o objeto e uma pessoa adulta (atenção compartilhada), tanto para pedir o objeto (comportamento protoimperativo) como também para mostrar seu interesse por ele (comportamento protodeclarativo), é um aspecto ressaltado na identificação precoce de crianças com TEA. Déficits na atenção compartilhada no TEA podem ser identificados quando a criança não consegue mostrar objetos aos outros e monitorar o olhar de alguém ao olhar para onde outra pessoa está olhando (CASTRO-SOUZA, 2011).

O item 13 do instrumento corresponde a imitação de expressões faciais. Crianças com TEA apresentam dificuldade em imitar as ações e expressões de outras pessoas (CASTRO-SOUZA, 2011; SBP, 2019). Além disso, algumas crianças com TEA tendem a evitar olhar para certos estímulos visuais, oferecendo baixa atenção à face humana (preferência por objetos), comportamento que seria esperado em crianças a partir dos 9 aos 12 meses de idade.

Castro-Souza (2011), aponta ainda que as crianças com TEA apresentam anormalidades na inspeção visual de pessoas, objetos ou situações, como a dificuldade na ação de seguir o gesto de apontar feito por outra pessoa. Dessa forma, o item 15 “Se você

aponta um brinquedo que esteja longe do seu filho, ele olha para o brinquedo?” exige a habilidade de olhar para o adulto e depois olhar para o objeto apontado a distância, utilizando a visão central, comportamento que deveria estar presente a partir dos 12 a 15 meses de idade.

Itens relacionados a comportamentos atípicos tais como a hiporesponsividade ou hipersensibilidade a sons são alterações que podem aparecer mais tardiamente na criança com TEA (CASTRO-SOUZA, 2011). A criança pode agir como se fosse surda (item 20), não se voltando para sons, ruídos e vozes no ambiente. Por outro lado, pode apresentar fascínio por sons específicos, como um bater de palmas ou o som de um sino. A hipersensibilidade a alguns sons (item 11) também pode ser observada, fazendo com que tampem os ouvidos ou se distraiam facilmente (CASTRO-SOUZA, 2011; SBP, 2019).

Problemas com a compreensão de linguagem (item 21) tendem a estar presentes em crianças com TEA, podendo variar de uma total falta de compreensão da linguagem a dificuldades na interpretação de sentenças (CASTRO-SOUZA, 2011).

O item a respeito do olhar referencial (item 23) foi o último item adicionado no instrumento M-CHAT. Uma vez que déficits de referência social (ex.: falha em olhar para o rosto do cuidador em situações de espanto ou novidade) é considerado um importante preditor na discriminação de crianças com e sem TEA (ROBINS *et al.*, 2001).

Os seis itens que apresentaram grande discriminação, considerados como itens críticos para o rastreio de TEA, correspondem à atenção compartilhada (apontar com interesse, seguir um ponto e trazer objetos para mostrar aos pais), relacionamento social (interesse em outras crianças e imitação) e comunicação (responder ao nome) (ROBINS *et al.*, 2001).

A aplicação do instrumento com crianças brasileiras (CASTRO-SOUZA, 2011) constatou que os itens com maiores cargas fatoriais foram os relacionados às habilidades de contato de olhar (itens 17 e 15), expressão de interesses (itens 19 e 02), imitação de expressões faciais (item 13) e responsividade a sons do ambiente (item 14).

Neste sentido, o instrumento M-CHAT se propõe a rastrear sinais sugestivos do TEA sendo específico na triagem de sinais precoces de autismo e não para uma análise global do neurodesenvolvimento (LOSAPIO; PONDE, 2008). Ou seja, ainda existem os casos de triagem positiva que não terão o diagnóstico final de TEA, podendo tratar-se de variação do desenvolvimento normal ou atraso inespecífico, ou seja, os casos de falso positivo para TEA.

Portanto, ao serem identificados os sinais precoces de TEA, o profissional deve encaminhar a criança para uma avaliação especializada e multiprofissional mais minuciosa, para a confirmação ou não de possíveis atrasos ou desvios de neurodesenvolvimento, possibilitando oportunidade de intervenção e suporte especializados e precoces (GONÇALVES; PEDRUZZI, 2013; SBP, 2019).

O presente estudo objetivou responder a uma lacuna do conhecimento acerca das repercussões tardias da exposição ao ZIKV durante a gestação em crianças nascidas não microcefálicas, e em especial, dos impactos mais sutis no DNPM. Uma vez que infecções virais congênitas resultam em um ambiente intrauterino adverso, favorecendo o desenvolvimento de anormalidades no DNPM, levamos em consideração a plausibilidade da Zika Congênita poder levar ao aumento do risco de TEA.

3 MÉTODOS

Este estudo está vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e consiste de um subprojeto da coorte acompanhada pelo *Microcephaly Epidemic Research Group* (MERG) que reúne pesquisadores multidisciplinares de diversas instituições de Pernambuco e do exterior, intitulada “Coorte clínica de crianças com manifestações associadas à infecção congênita pelo Vírus Zika em Pernambuco, com ou sem microcefalia”, registrado no Comitê de Ética em Pesquisa da UFPE sob o número de CAAE 52803316.8.0000.5192.

3.1 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

A pesquisa foi realizada durante mutirões organizados pelo MERG, na Fundação Altino Ventura (FAV) localizada na região metropolitana do Recife-PE, nos quais as crianças eram avaliadas pelos diversos especialistas do grupo de pesquisa, no período de agosto de 2018 a dezembro de 2019. Em decorrência da pandemia do COVID-19, causada pelo vírus SARS-COV2, parte da coleta do estudo foi realizada por telefone no período de julho a outubro de 2020.

3.2 DEFINIÇÃO DOS PARTICIPANTES

A amostra do estudo foi composta por 146 crianças na faixa etária de 18 a 30 meses de idade, não portadoras de microcefalia e provenientes de Recife, região metropolitana e municípios adjacentes. A escolha dessa idade se deu por ser a faixa etária indicada para ser avaliada pelo instrumento de triagem M-CHAT.

As crianças foram classificadas em dois grupos de acordo com seu estado de exposição ao ZIKV durante a gestação. O grupo de expostos, composto por crianças nascidas de mães com evidência laboratorial de infecção por ZIKV durante a gravidez, sem anomalias congênitas aparentes, nascidas durante o período de epidemia de microcefalia. O grupo controle foi composto por crianças consideradas não expostas, com testes laboratoriais maternos repetidamente negativos para infecção pelo ZIKV durante a gravidez, nascidas durante o período da epidemia de microcefalia.

3.2.1 Grupo de Expostos (GE)

Composto por 101 crianças cujas mães frequentavam os mutirões do MERG. A infecção pré-natal pelo ZIKV, foi baseada em critérios clínicos (*rash* cutâneo) e laboratoriais, com base na combinação de dados longitudinais de testes de amplificação de ácido nucleico (por reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real – qRT-PCR), testes sorológicos (por imunoglobulina M – IgM; e imunoglobulina G3 – IgG3) e testes de neutralização de redução de placa (PRNT) para ZIKV.

A exposição materna ao ZIKV foi classificada de acordo com o grau de evidência de infecção, sendo classificadas em positivas, suspeitas ou negativas (ver Ximenes *et al.*, 2019 para uma descrição detalhada). A exposição materna classificada como positiva foi dividida em três subcategorias (evidência robusta, moderada e limitada) de acordo com o nível de evidência diagnóstica. A evidência robusta foi definida por RT-PCR +, soroconversão ou pelo menos dois testes sorológicos positivos (IgM ou IgG3), IgM ou IgG3 e PRNT50; evidência moderada foi definida por IgM ou IgG3 + ou soroconversão por PRNT50; e evidência limitada como PRNT50 + (na gravidez ou dentro de 6 meses após a gravidez). Os casos classificados como suspeitos de infecção por ZIKV incluíam duas subcategorias (evidência limitada de flavivírus e resultados inconclusivos), sendo definidos pelo título de PRNT50 ≥ 20 e <100 ou um resultado não negativo (título não especificado ≥ 20) na gravidez ou dentro de 1 mês após a gravidez. Os casos foram considerados como negativos para infecção pelo ZIKV na gravidez se os testes de ácido nucléico e testes sorológicos realizados durante a gravidez fossem negativos. Com base nesses critérios, no presente estudo, incluímos as mães com evidências positivas e suspeitas de infecção pelo ZIKV.

3.2.2 Grupo Controle (GC)

Derivado da *International Prospective Observational Cohort Study of Zika in Infants and Pregnancy* (ZIP Study), consistiu de 45 crianças ZIKV-negativas (qRT-PCR) ao nascimento, sem microcefalia, e nascidas de mulheres grávidas assintomáticas com testes repetidamente negativos para infecção pelo ZIKV (por qRT-PCR e IgM) durante a gravidez. Uma descrição detalhada do protocolo de estudo ZIP foi publicada previamente (LEBOV *et al.*, 2019).

3.3 VARIÁVEIS DO ESTUDO

3.3.1 Variável independente

- Exposição materna ao Vírus da Zika na gestação.

3.3.2 Covariáveis

- Fatores das crianças: sexo, idade, frequência à creche;
- Fatores maternos: escolaridade, idade, coabitação dos pais, responsável por cuidar da criança, situação laboral;
- Condições socioeconômicas e demográficas: renda familiar *per capita*, tipo de residência, acesso à internet, tamanho da família, número de filhos.

3.3.3 Variável de desfecho

- Sinais de risco para TEA.

3.4 DEFINIÇÃO E OPERACIONALIZAÇÃO DE TERMOS, CRITÉRIOS E VARIÁVEIS

- **Idade da criança:** variável numérica expressa em meses contados a partir da data de nascimento até a data da entrevista, determinadas de acordo com a informação fornecida pelo responsável, sendo verificada e utilizada a idade corrigida para os prematuros.

- **Escolaridade:** variável definida pelos anos que a mãe estudou.

$\leq$ fundamental incompleto = menos que 8 anos.

$\geq$ fundamental completo = 8 ou mais anos.

- **Renda familiar *per capita*:** variável numérica referente a soma total da renda individual dos moradores do mesmo domicílio, no mês anterior à entrevista, dividindo-se pelo número de moradores da residência.

$\leq 0,25$ = menos que $\frac{1}{4}$ de um salário mínimo por pessoa.

$\geq 0,26$ = mais que $\frac{1}{4}$ de um salário mínimo por pessoa.

- **Coabitação de pais:** variável categórica, para saber se os pais convivem no mesmo domicílio.
- **Situação laboral:** variável categórica, referente ao trabalho da mãe.
- **Sinais de risco para TEA:** variável categórica, obtida pela aplicação de teste de triagem precoce M-CHAT, tendo como classificação “risco para TEA” (falha) ou de “não risco para TEA” (passa).

3.5 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

3.5.1 M-CHAT

É um instrumento de triagem do TEA baseada no relato de pais ou cuidadores com relação às habilidades e comportamentos de crianças de 18 a 30 meses de idade, criada por Robins *et al.* (2001), traduzida e validada no Brasil em 2008 por Losapio e Pondé (2008) (ANEXO A).

Consiste em 23 questões com respostas dicotômicas do tipo sim/não, sendo que seis são considerados itens críticos (itens 2, 7, 9, 13-15) por apresentar maior poder discriminante como sinais de risco para TEA. Estes itens estão relacionados à atenção compartilhada (apontar protodeclarativo, seguir um ponto e trazer objetos para mostrar aos pais), relacionamento social (interesse em outras crianças e imitação) e comunicação (responder ao nome) (ROBINS *et al.*, 2001).

Como para todo instrumento de triagem, o ponto de corte ideal é aquele que identifica corretamente o maior número de casos possíveis de suspeita de TEA, associado ao menor índice possível de casos falso-positivo. O ponto de corte proposto no M-CHAT para considerar a criança como com sinais de risco para TEA segundo Robins *et al.* (2001) é a falha em três dos 23 itens ou a falha em dois dos seis itens considerados críticos para TEA.

O M-CHAT é utilizado para fins de triagem inicial, não tendo poder de instrumento diagnóstico. Portanto, as crianças que falham na triagem precisam de avaliações abrangentes para estabelecer perfis de desenvolvimento e diagnósticos e terem recomendações apropriadas para iniciar precocemente terapias eficazes (ROBINS *et al.*, 2001).

3.5.2 Formulário de dados socioeconômicos e demográficos

Composto por dados de identificação da criança, perguntas relacionadas aos aspectos socioeconômicos, demográficos e recursos do ambiente familiar em que os familiares e a criança estão inseridos, com 18 perguntas fechadas e pré-codificadas, produzidas para a presente pesquisa (APÊNDICE B).

3.6 PROCEDIMENTOS PARA A COLETA DE DADOS

Foi realizado estudo piloto com vinte mães, de acordo com os critérios de elegibilidade, com o objetivo de treinar a aplicação do instrumento de pesquisa na FAV e verificar a adequação do questionário (M-CHAT) pela pesquisadora responsável.

Para coleta de dados foi disponibilizada uma sala para aplicação do M-CHAT durante os mutirões do MERG, que aconteciam quinzenalmente. A pesquisadora principal foi responsável pela entrevista com os pais/cuidadores. Inicialmente foi explicado aos pais ou responsáveis legais das crianças informações a respeito dos objetivos da pesquisa, procedimentos realizados e foi feito o convite a participar da mesma. Caso concordassem, deveriam assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

Em seguida, os pais/cuidadores foram entrevistados e responderam perguntas do formulário socioeconômico demográfico. Posteriormente, para a investigação de sinais sugestivos do TEA foi aplicado o instrumento de triagem M-CHAT. Ao final da entrevista, o familiar ou responsável foi informado do resultado da avaliação, recebendo orientações sobre estimulação domiciliar, e no caso das crianças que apresentaram sinais de risco para o TEA, a pesquisadora encaminhou as mesmas para avaliação mais detalhada, com uma neuropediatra da equipe do MERG.

O grupo controle foi composto de crianças inicialmente recrutadas como controles em um estudo de coorte prospectivo multipaíses (LEBOV *et al.*, 2019), que avaliou a associação entre ZIKV e desfechos na gravidez, neonatais e infantis. A autorização para utilizar essas crianças para o grupo controle demorou alguns meses para ser concedida, sendo liberada no período da pandemia, levando, portanto, à necessidade de coltar os dados de forma remota, através de ligações telefônicas.

3.7 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram armazenados em formulário eletrônico, com dupla digitação no programa estatístico EPI-INFO, versão 3.5.4 para Windows, para detectar erros de digitação no programa Data Compare. As análises foram realizadas no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 15.

Inicialmente comparamos as características materna e das crianças em relação entre os grupos de mães expostas e não expostas ao vírus da Zika na gestação. Em seguida verificamos a associação entre a variável principal (exposição ao vírus da Zika na gestação) e as demais variáveis sociodemográficas maternas e biológicas das crianças com o desfecho clínico de interesse (sinais de risco para TEA). Para avaliar a associação entre essas variáveis utilizamos o teste Qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fischer, quando indicado. Foram consideradas estatisticamente significante as associações com o valor de $p \leq 0,05$ e com significância limítrofe valor de $p < 0,10$.

Realizamos análise de regressão logística múltipla com o objetivo de avaliar a influência da exposição ao vírus da Zika na gestação na ocorrência dos sinais de risco para TEA, controlando pelo efeito das variáveis que apresentaram valor de p menor que 0,25 nas análises bivariadas (idade da criança, renda familiar *per capita*, coabitação dos pais e número de filhos). A medida de associação foi a Odds Ratio (OR) com respectivos intervalos de confiança de 95%. A categoria de referência foi aquela com menor chance para ocorrência do sinal de risco para TEA. Adotamos uma abordagem hierarquizada por blocos para introdução das variáveis na análise multivariada. No Bloco 1, introduzimos as variáveis da criança (exposição ao vírus da Zika na gestação e idade) e no Bloco 2, as variáveis sociodemográficas maternas (renda familiar *per capita*, coabitação dos pais e número de filhos).

3.8 ASPECTOS ÉTICOS

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco sob o CAEE 22419819.0.0000.5208 e obedeceu aos preceitos éticos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

3.9 PROBLEMAS METODOLÓGICOS

Entre os problemas metodológicos podemos citar um possível pequeno tamanho do grupo controle, o que pode levar a uma redução do poder de generalização do estudo, comprometendo a obtenção de um resultado representativo da população como um todo.

Por se tratar de um estudo retrospectivo as mães podem não se recordar com precisão das respostas de algumas perguntas do questionário relacionado as condições sociodemográficas, caracterizando o viés de memória do entrevistado, podendo levar a erro de classificação. Para minimizar este viés as perguntas do questionário foram elaboradas com linguagem simples, de modo a facilitar a compreensão das mães. Em relação ao instrumento de triagem para TEA, as mães poderiam ter dificuldade em responder a algumas perguntas do M-CHAT, apesar de ser um teste de fácil aplicabilidade.

4 RESULTADOS

A amostra foi constituída de 146 mães/crianças, das quais 101 (69,2%) foram expostas ao vírus da Zika na gestação e 45 (30,8%) constituíram o grupo controle, sem exposição ao vírus. A maioria das crianças (80,1%) de ambos os grupos tinha idade entre 25 a 30 meses no momento da coleta de dados, com discreto predomínio de crianças do sexo masculino (56,2%). Ao se comparar as características maternas e das crianças em relação a exposição ao vírus da Zika durante a gestação, verifica-se na Tabela 1 que as mães do grupo exposto apresentaram menor nível de escolaridade, maior número de filhos e crianças na faixa etária mais jovem. Essas diferenças foram estatisticamente significantes.

A Tabela 2 apresenta o resultado da análise univariada para a associação entre a exposição materna ao vírus Zika na gestação e sinais de risco para TEA. Verifica-se que 30 (29,7%) das 101 crianças do GE apresentaram sinais de risco para TEA em relação a apenas 6 crianças (13,3%) das 45 pertencentes ao GC. Ao se analisar os itens do M-CHAT, incluímos na tabela 2 variáveis para dar suporte à discussão, sendo selecionados apenas os itens cuja associação obteve valor de $p < 0,55$. Verificou-se que as habilidades que foram mais frequentemente comprometidas por parte das crianças do GE quando comparadas ao GC foram os itens relacionados à sensibilidade ao barulho (item 11), à prática de realizar movimentos estranhos com os dedos perto do rosto (item 18), à atenção compartilhada (item 19) e à dificuldade no contato visual (item 23). A tabela com a associação de todos os itens do M-CHAT com sinais de risco para TEA encontra-se no Apêndice C.

TABELA 1 - Características sociodemográficas maternas e biológicas das crianças segundo a exposição ao vírus da Zika durante a gestação, Recife, 2018-2020.

Variáveis	Exposição ao vírus Zika na gestação						**p
	Total		Sim (GE)		Não (GC)		
	N=146	%	n=101	%	n=45	%	
Renda familiar <i>per capita</i> (SM) (n=128)							
≤ 0,25	62	48,4	44	52,4	18	40,9	0,217
≥ 0,26	66	51,6	40	47,3	26	59,1	
Tipo de moradia							
Própria	86	58,9	62	61,4	24	53,3	0,496*
Aluguel	38	26,0	26	25,7	12	26,7	
Outros	22	15,1	13	12,9	9	20,0	
Acesso à internet							
Pelo computador	14	9,6	10	9,9	4	8,9	0,110*
Pelo celular	123	84,2	82	81,2	41	91,1	
Sem acesso	9	6,2	9	8,9	0	0,0	
Quem cuida da criança							
Mãe	110	75,3	72	71,3	38	84,4	0,099*
Parentes / outros	36	24,7	29	28,7	7	15,6	
Coabitação de pais							
Sim	95	65,1	68	67,3	27	60,0	0,391
Não	51	34,9	33	32,7	18	40,0	
Escolaridade materna (n=145)							
≤ Fundamental incompleto	22	15,2	20	20,0	2	4,4	0,022*
≥ Fundamental completo	123	84,8	80	80,0	43	95,6	
Idade (anos)							
≤ 25	51	34,9	30	29,7	21	46,7	0,134
26 – 30	42	28,8	32	31,7	10	22,2	
≥ 31	53	36,3	39	38,6	14	31,1	
Número de filhos							
1-2	109	74,7	69	68,3	40	88,9	0,008*
≥ 3	37	25,3	32	31,7	5	11,1	
Número de habitantes (n=133)							
≤ 4	94	70,7	62	69,7	32	72,7	0,715
≥ 5	39	29,3	27	30,3	12	27,3	
Trabalho fora de casa							
Sim	58	39,7	39	38,6	19	42,2	0,681
Não	88	60,3	62	61,4	26	57,8	
<u>Das crianças</u>							
Idade (meses)							
18-24	29	19,9	28	27,7	1	2,2	<0,001*
25-30	117	80,1	73	72,3	44	97,8	
Sexo							
Feminino	64	43,8	48	47,5	16	35,6	0,178
Masculino	82	56,2	53	52,5	29	64,4	
Frequenta creche							
Sim	30	20,5	18	17,8	12	26,7	0,222
Não	116	79,5	83	82,2	33	73,3	

SM: salário mínimo; GE: grupo de expostas; GC: grupo controle; *Teste Exato de Fischer

TABELA 2. Exposição materna ao vírus Zika na gestação e sinais de risco para Transtorno do Espectro Autista, Recife, 2018-2020.

Variáveis	Exposição ao vírus Zika na gestação						**p
	Total		Sim		Não		
	N=146	%	N=101	%	N=45	%	
Sinais de risco TEA							
Sim	36	24,7	30	29,7	6	13,3	0,034
Não	110	75,3	71	70,3	39	86,7	
Itens do M-CHAT							
Item 1 (gosta de balançar e pular)							
Alterado (Falha)	14	9,6	12	11,9	2	4,4	0,133*
Não alterado (Passa)	132	90,4	89	88,1	43	95,6	
Item 3 (gosta de subir em coisas)							
Alterado (Falha)	5	3,4	5	5,0	0	0,0	0,154*
Não alterado (Passa)	141	96,6	96	95,5	45	100	
Item 4 (brinca de esconde-esconde)							
Alterado (Falha)	14	9,6	13	12,9	1	2,2	0,035*
Não alterado (Passa)	132	90,4	88	87,1	44	97,8	
Item 5 (brinca de faz-de-conta)							
Alterado (Falha)	10	6,8	9	8,9	1	2,2	0,128*
Não alterado (Passa)	136	93,2	92	91,1	44	97,8	
Item 8 (realiza o brincar funcional)							
Alterado (Falha)	13	8,9	11	10,9	2	4,4	0,173*
Não alterado (Passa)	133	91,1	90	89,1	43	95,6	
Item 11 (hipersensível a barulho)							
Alterado (Falha)	24	16,4	21	20,8	3	6,7	0,033
Não alterado (Passa)	122	83,6	80	79,2	42	93,3	
Item 12 (sorri socialmente)							
Alterado (Falha)	5	3,4	4	4,0	1	2,2	0,510*
Não alterado (Passa)	141	96,6	97	96,0	44	97,8	
Item 13 (imita ações ou expressões faciais)							
Alterado (Falha)	20	13,7	16	15,8	4	8,9	0,259
Não alterado (Passa)	126	86,3	85	84,2	41	91,1	
Item 18 (faz movimentos motores repetidos de mãos e dedos perto do rosto)							
Alterado (Falha)	16	11,0	15	14,9	1	2,2	0,017*
Não alterado (Passa)	130	89,0	86	85,1	44	97,8	
Item 19 (tenta atrair atenção)							
Alterado (Falha)	16	11,0	15	14,9	1	2,2	0,017*
Não alterado (Passa)	130	89,0	86	85,1	44	97,8	
Item 23 (checa reação do parente quando acontece algo novo)							
Alterado (Falha)	32	21,9	30	29,7	2	4,4	0,001
Não alterado (Passa)	114	78,1	71	70,3	43	95,6	

GE: grupo de expostas; GC: grupo controle; *teste exato de Fisher; **teste do qui-quadrado;

A tabela 3 apresenta associação entre variáveis demográficas e biológicas das crianças, sociodemográficas maternas e socioeconômicas e demográficas familiares com os sinais de risco para TEA. As crianças com percentual significativamente maior de sinais de risco para TEA foram aquelas com menor faixa etária e cujos pais não coabitavam.

TABELA 3 – Associação entre variáveis da criança, maternas, socioeconômicas e demográficas da família com os sinais de risco para Transtornos do Espectro Autista, Recife, 2018-2020.

Variáveis	Sinais de risco para TEA						**p
	Total		Sim		Não		
	N=146	%	n=36	%	n=110	%	
<u>Das crianças</u>							
Idade (meses)							
18-24	29	19,9	13	44,8	16	55,2	0,005
25-30	117	80,1	23	19,7	94	80,3	
Sexo							
Feminino	64	43,8	14	21,9	50	78,1	0,491
Masculino	82	56,2	22	26,8	60	73,2	
Frequente creche							
Sim	30	20,5	7	23,3	23	76,7	0,850
Não	116	79,5	29	25,0	87	75,0	
<u>Maternas</u>							
Idade (anos)							
≤ 25	51	34,9	15	29,4	36	70,6	0,615
26 – 30	42	28,8	9	21,4	33	78,6	
≥ 31	53	36,3	12	22,6	41	77,4	
Escolaridade Materna (n=145)							
≤ Fundamental incompleto	22	15,2	5	22,7	17	77,3	0,804
≥ Fundamental completo	123	84,8	31	25,2	92	74,8	
Coabitação dos pais							
Sim	95	65,1	18	18,9	77	81,1	0,029
Não	51	34,9	18	35,3	33	64,7	
Trabalho fora de casa							
Sim	58	39,7	14	24,1	44	75,9	0,906
Não	88	60,3	22	25,0	66	75,0	
Quem cuida da criança							
Mãe	110	75,3	29	26,4	81	73,6	0,403
Parentes / outros	36	24,7	7	19,4	29	80,6	
<u>Socioeconômicas e demográficas</u>							
Renda familiar per capita (SM) n=128							
≤ 0,25	62	48,4	17	27,4	45	72,6	0,212
≥ 0,26	66	51,6	12	18,2	54	81,8	
Tipo de moradia							
Própria	86	58,9	24	27,9	62	72,1	0,515
Aluguel	38	26,0	7	18,4	31	81,6	
Outros	22	15,1	5	22,7	17	77,3	
Acesso à internet							
Pelo computador	14	9,6	2	14,3	12	85,7	0,618
Pelo celular	123	84,2	32	26,0	91	74,0	
Sem acesso	9	6,2	2	22,2	7	77,8	
Número de filhos							
≥ 3	37	25,3	12	32,4	25	67,6	0,204
1-2	109	74,7	24	22,0	85	78,0	
Número de habitantes (n=133)							
≤ 4	94	70,7	25	26,6	69	73,4	0,288
≥ 5	39	29,3	7	17,9	32	82,1	

SM: salário mínimo; **teste do qui-quadrado

A Tabela 4 apresenta os resultados da análise de regressão logística múltipla dos fatores associados ao risco para TEA. A associação entre exposição ao vírus da Zika na gestação e sinais de risco para TEA perdeu a significância após o ajuste pela idade da criança. As crianças mais jovens tiveram chance significativamente maior de apresentar sinais de risco para TEA (OR=2,68; IC95% 1,09 – 6,59; p=0,032), bem como aquelas cujos pais não coabitavam (OR=2,41; IC95% 0,97–5,95; p=0,057), com significância estatística limítrofe.

TABELA 4 – Regressão logística múltipla dos fatores associados ao risco para transtorno do espectro autista, Recife, 2018-2020.

Variáveis	Sinais de risco para TEA		OR bruto	p	OR ajustado	IC95%	p
	n	%					
Bloco 1							
Exposição ao vírus Zika na gestação							
Sim	30	29,7	2,75	0,039	2,08	0,76 – 5,67	0,153
Não	6	13,3	1,00		1,00	-	
Idade da criança (meses)							
18 - 24	13	44,8	3,32	0,006	2,68	1,09 – 6,59	0,032
25 - 30	23	19,7	1,00		1,00	-	
Bloco 2							
Renda familiar per capita (SM)							
≤ 0,25	17	27,4	1,70	0,215	1,43	0,57 – 3,61	0,451
≥ 0,26	12	18,2	1,00		1,00	-	
Coabitação dos pais							
Não	18	35,3	2,33	0,031	2,41	0,97 – 5,95	0,057
Sim	18	18,9	1,00		1,00	-	
Número de filhos							
≥ 3	12	32,4	1,70	0,207	0,81	0,28 – 2,33	0,689
1-2	24	22,0	1,00		1,00	-	

SM: salário mínimo; IC95%: intervalo de 95% de confiança; OR: *Odds Ratio*

5 DISCUSSÃO

Embora a maioria dos recém-nascidos com exposição pré-natal ao ZIKV e sem manifestações clínicas de SZC apresente desenvolvimento típico, algumas crianças podem estar em risco de déficits de neurodesenvolvimento, particularmente déficits de linguagem e déficits comportamentais (MULKEY *et al.*, 2020). No entanto, o risco e o espectro de comprometimentos do neurodesenvolvimento em bebês sem microcefalia congênita associada ao ZIKV ainda se mantêm desconhecidos.

Ao realizar a triagem do neurodesenvolvimento de uma amostra de crianças expostas ao ZIKV sem microcefalia, comparando-as com crianças sem exposição pré-natal ao ZIKV, observamos que o grupo exposto apresentava mais do que o dobro da frequência de características associadas ao risco para TEA. Essa associação perdeu a significância após ajuste estatístico na análise de regressão múltipla, permanecendo significativa no modelo final a idade das crianças e coabitação dos pais. Se faz necessário observar alguns aspectos que podem ter contribuído para essa perda de significância estatística, como o pequeno tamanho amostral do grupo controle e o momento da coleta de dados das crianças deste grupo, que, por ter ocorrido durante a pandemia de COVID-19, precisaram ser coletados de forma remota através de ligações telefônicas. Mesmo com o número reduzido de participantes do grupo controle, este pode ser considerado um bom grupo de comparação, uma vez que foi composto por crianças comprovadamente não expostas ao ZIKV na gestação, com acompanhamento regular das gestantes e de repetidos exames laboratoriais negativos das mesmas.

A pandemia de COVID-19 fez com que a coleta do estudo precisasse ser interrompida por alguns meses, e ao retornar a coleta, algumas crianças do grupo controle estavam com maior faixa etária e assim, a diferença de idade entre os grupos diminuiu. Se tivessem sido coletados no mesmo período do grupo de expostos, seriam mais jovens e isso poderia ter aumentado os sinais de risco do grupo controle.

Um ponto que pode ter influenciado a diferença entre os grupos fazendo com que na análise de regressão múltipla a associação entre a exposição ao vírus da Zika na gestação com risco para TEA tenha perdido sua significância estatística, foi o fato de que durante a pandemia de COVID-19 o comportamento das crianças do grupo controle pode ter sido influenciado pela situação de grande estresse, tanto das crianças como das famílias, seja pela

angústia do risco de adoecimento e morte, seja pelo estresse do isolamento social e possível excesso de exposição a telas.

As crianças mostram-se mais sensíveis às mudanças de rotina em comparação com a população em geral. Essas mudanças expõem as crianças a um risco maior de resultados negativos para a saúde resultantes de níveis mais baixos de atividade física, maior tempo de tela, padrões de sono irregulares e hábitos alimentares mais precários, o que pode influenciar diretamente no DNPM dessas crianças (CUSINATO *et al.*, 2020). O tempo de tela das crianças quase dobrou durante a pandemia da COVID-19, houve um aumento particular em casos de pais com dificuldade em atender as necessidades financeiras ou essenciais de suas famílias (MCARTHUR *et al.*, 2021). O estresse parental tem sido considerável razão do uso extensivo de tela por crianças que tem sido associado a resultados adversos para a saúde mental e dificuldades de desenvolvimento relacionadas à linguagem, habilidades cognitivas, motoras e sociais (MADIGAN *et al.*, 2019; SEGUIN *et al.*, 2021). Ou seja, não podemos descartar a possibilidade de que, a situação familiar diferente entre os grupos no momento da coleta, possa ter afetado o resultado do M-CHAT, devendo esse aspecto ser motivo de futuros estudos.

A diferença da renda familiar *per capita* entre os grupos pode também ter sido decorrente da pandemia de COVID-19, visto que as informações dos controles foram coletadas nesse período e algumas famílias estavam recebendo o benefício do auxílio emergencial temporário.

No Rio de Janeiro, Brasil, um estudo de acompanhamento de uma coorte de bebês de mulheres com Zika confirmada durante a epidemia de Zika 2015-2016 (NIELSEN-SAINES *et al.*, 2020) revelou que três crianças, normocefálicas ao nascimento, desenvolveram sinais e sintomas de TEA durante o segundo ano de vida. Em outro estudo brasileiro, de série de casos no Amazonas (ABTIBOL-BERNARDINO *et al.*, 2020), a maioria das 26 crianças não microcefálicas com exposição intrauterina ao ZIKV apresentou desempenho satisfatório do neurodesenvolvimento na avaliação neurológica. Entretanto, cinco crianças apresentaram distúrbios neurológicos graves, sendo duas diagnosticadas com TEA.

Em decorrência da crescente prevalência de TEA no Brasil e no mundo, se torna essencial identificar precocemente as crianças em risco e afetadas por esse transtorno do desenvolvimento. A OMS enfatiza a importância do monitoramento do desenvolvimento e a

Academia Americana de Pediatria sugere a Vigilância do Desenvolvimento como um processo para a detecção precoce de desvios de desenvolvimento (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2001). Assim como a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP, 2017) destaca a importância da vigilância do desenvolvimento, orientando que toda criança, com idade entre os 18 aos 24 meses de idade, seja triada mesmo que não tenha sinais clínicos do transtorno ou de outros desvios do desenvolvimento.

A escolha do teste de triagem deve ser criteriosa e considerar alguns fatores que contemplem a melhor abordagem para o rastreamento de TEA, incluindo sua disponibilidade, custo, facilidade na administração do instrumento, com sensibilidade / especificidade aceitáveis e tempo de administração viável. É importante também, considerar a fidedignidade, sobretudo nos instrumentos que se baseiam apenas em questionários dirigidos aos pais (DUMONT-MATHIEU e FEIN, 2005).

No presente estudo, o instrumento de triagem M-CHAT foi escolhido pela vantagem de ser um instrumento de rastreio simples, de rápida administração e baixo custo, podendo ser aplicado por qualquer profissional de saúde, e por apresentar a versão traduzida e adaptada para a população brasileira. Como instrumento de triagem, em caso de suspeita, recomenda-se a avaliação com instrumentos diagnósticos específicos. O M-CHAT foi utilizado com o intuito de investigar a possibilidade da exposição ao ZIKV na gestação de crianças sem microcefalia, estar associada a um maior risco de triagem positiva para TEA em crianças que nasceram durante a epidemia de microcefalia congênita por ZIKV (2015-2017) em Pernambuco, no Nordeste do Brasil.

Os resultados obtidos por meio da aplicação do M-CHAT revelaram que 29,7% das crianças do grupo de exposição avaliadas com idade de 18 a 30 meses apresentaram sinais de risco para TEA, com uma diferença significativa na análise bivariada quando comparadas aos 13,3% das crianças do grupo controle. A taxa de triagem positiva para sinais de risco de TEA do presente estudo foi superior à relatada em estudos sobre prevalência de TEA (PAULA, 2011; CHRISTENSEN *et al.*, 2018) em que são utilizados instrumentos como o *Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R) e *Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic* (ADOS), ambos considerados como padrão-ouro para o diagnóstico do TEA. Essa taxa mais alta pode ser explicada pelo fato de o M-CHAT ser uma escala de triagem, sendo, portanto, esperado um maior valor de falsos-positivos, já que faz parte de sua função minimizar os falsos-negativos.

O M-CHAT tem alta sensibilidade, porém apresenta baixa especificidade, podendo sua alteração ser devido a outros desvios do desenvolvimento, que não apenas o TEA. Dessa forma, os casos de triagem positiva detectados por este instrumento precisam ser encaminhados para uma avaliação mais específica com profissionais especializados para confirmação ou não do diagnóstico de TEA (ROBINS *et al.*, 2001).

Quanto à diferença entre os grupos observada, este achado pode ser atribuído ao tropismo do agente infeccioso, o estado imunológico da gestante e o momento da infecção materna, fatores que podem influenciar as consequências do desenvolvimento neurológico nas infecções congênitas (OSTRANDER e BALE, 2019). Particularmente, a especificidade teratogênica do ZIKV pode contribuir para o TEA, visto que os efeitos teratogênicos de infecções pré-natais como rubéola e citomegalovírus no SNC estão bem estabelecidos (SHUID *et al.*, 2021). A infecção congênita, pode criar um ambiente imunológico inflamatório e estimular a produção de citocinas maternas, que podem não apenas afetar diretamente a placenta, como também, em menor proporção, atravessar a placenta e causar efeitos duradouros no neurodesenvolvimento do feto (MELTZER e VAN DE WATER, 2017; VIANNA *et al.*, 2018).

Sotgiu e col. (2020) sugerem a hipótese de que a modulação neuro imune desempenha papel significativo na gênese do TEA em crianças expostas à infecção congênita pelo ZIKV. A resposta inflamatória à infecção pelo ZIKV e os danos causados ao cérebro fetal em formação podem favorecer o desenvolvimento de distúrbios do neurodesenvolvimento, visto que as citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , são liberadas em níveis elevados em resposta à infecção viral aumentando os riscos de ocorrência de TEA. Temos, portanto, na infecção congênita uma justificativa plausível para a hipótese inicial do presente estudo.

Em um estudo de coorte prospectivo da díade mães/crianças, cujas gestações ocorreram durante a epidemia de ZIKV de 2016, nas ilhas de Guadalupe e Martinica e na Guiana Francesa (territórios franceses nas Américas) (GRANT *et al.*, 2021), 15,3% das crianças expostas ao ZIKV *in utero* tinham achados anormais de neurodesenvolvimento aos 24 meses de idade. No entanto, o estudo não encontrou diferenças entre crianças expostas e crianças não expostas ao ZIKV para risco de rastreamento de TEA, nem relacionado à aquisição da linguagem. Ainda assim, os autores reforçaram a importância de se manter a avaliação e o acompanhamento neurocomportamental na primeira infância.

Os itens do M-CHAT foram desenvolvidos com base na literatura e julgamento clínico, a partir de uma lista de sintomas frequentemente presentes em crianças com TEA, o

instrumento possui 6 itens críticos específicos que foram definidos a partir da adaptação brasileira do M-CHAT no estudo de CASTRO (2011) como sendo os itens que melhor identificam risco de TEA, e o ponto de corte do instrumento é a falha em dois itens críticos específicos ou em três itens quaisquer do total.

Ainda em relação ao resultado do M-CHAT, no presente estudo, as habilidades que se mostraram mais prejudicadas por parte das crianças do GE foram os itens relacionados ao déficit na capacidade de olhar para o cuidador em situações de espanto ou novidade (21,9%), seguida pelos domínios de hipersensibilidade ao barulho (16,4%), capacidade de imitação (13,7%), presença de movimentos estereotipados – *flapping* de mãos (11%) e tentativa de atrair atenção do interlocutor (11%).

Foi possível verificar ainda que as perguntas mais frequentemente alteradas no presente estudo não contemplavam os itens ditos como críticos para TEA dentro do M-CHAT, mas ainda assim caracterizaram-se como bons marcadores, o que está de acordo com os sinais de risco e rastreamento de TEA descritos no Manual de Orientação sobre TEA da Sociedade Brasileira de Pediatria (SPB, 2019) e nas Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com TEA do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014). Também são concordantes com os critérios diagnósticos descritos no DSM V (AAP, 2013), que agrupou os transtornos globais do desenvolvimento em um único diagnóstico de “Transtorno do Espectro Autista”, compreendido por uma gama de sinais e sintomas presentes desde o início da infância e que variam a depender da gravidade da condição autista, do nível de desenvolvimento e da idade cronológica.

Nossos achados são similares aos encontrados em outras pesquisas que utilizaram o M-CHAT como instrumento de triagem, como no estudo de OLIVEIRA *et al.*, 2019, que avaliou crianças na atenção primária, mas diferem do estudo de ZAQUEU *et al.*, 2015, que avaliou crianças em creches públicas municipais e de LEDERMAN *et al.*, 2018, que avaliou crianças com muito baixo peso ao nascer.

OLIVEIRA e col. (2019) descrevem que as crianças com suspeita de TEA obtiveram falhas na atenção compartilhada, na capacidade de manter contato visual, na sensibilidade ao barulho, na tentativa de atrair atenção para si, na prática de movimentos estranhos perto do rosto e na suspeita dos pais quanto a surdez.

ZAQUEU e col. (2015) verificaram que os itens do M-CHAT com maior número de falhas foram das áreas de relacionamento social e habilidades de atenção compartilhada nos itens: a) aponta para chamar a atenção quando vê um objeto, b) aponta para indicar interesse em um objeto, c) compartilha um evento com o olhar, d) entrega um objeto quando solicitado,

e) solicita ajuda para obter um objeto, f) olha quando quer obter um objeto. Assim como LEDERMAN e col. (2018), referiram que todas as crianças triadas positivamente para TEA em seu estudo apresentaram prejuízos em atenção compartilhada, como não apontar objetos, interesse em outras crianças ou levar objetos para mostrar aos pais, enquanto somente uma pontuou sensibilidade auditiva.

No presente estudo, foram investigados os fatores biológicos e sociodemográficos das crianças e maternos e suas associações com a triagem positiva para sinais de risco de TEA: sexo, idade da criança e da mãe, renda familiar, escolaridade e ocupação materna, além de coabitação de pais, quem era o responsável pelos cuidados da criança e se a criança frequentava creche.

Verificou-se que entre as crianças com sinais de risco para TEA, houve um predomínio do sexo masculino, famílias com 3 ou mais filhos, renda familiar *per capita* menor que $\frac{1}{4}$ de um salário mínimo, além de pais que não coabitavam e de crianças com faixa etária entre 18 a 24 meses de idade. No entanto, as três primeiras variáveis perderam a significância após o ajuste na análise multivariada, mantendo-se apenas estatisticamente significativa a idade da criança e a coabitação dos pais.

Em nosso estudo, a média de idade mais baixa das crianças que apresentaram sinais de risco para TEA está de acordo com outras pesquisas que também utilizaram o teste de triagem M-CHAT (CARVALHO *et al.*, 2013; ZAQUEU *et al.*, 2015). Isso pode ser explicado pelo fato de que algumas crianças podem atingir os marcos do desenvolvimento mais tardiamente do que outras, não implicando necessariamente em incapacidade permanente em adquiri-los. E, alguns desses marcos são, mais frequentemente observados em crianças mais velhas, quando as mesmas estão dentro do espectro.

Nesse contexto, STURNER e col. (2017) chamam atenção para a taxa de falsos-positivos em seu estudo, que foi duas vezes maior no grupo mais jovem do que no mais velho. Segundo DUMONT-MATHIEU e FEIN (2005), o rastreamento em idades posteriores a 24 meses pode apresentar melhor especificidade e sensibilidade, quando comparado com crianças de idades inferiores a 24 meses.

Em nosso estudo, entre as crianças com sinais de risco para TEA, não houve diferença entre os sexos quando realizado o ajuste na análise multivariada. Alguns estudos de prevalência que utilizaram instrumentos de diagnóstico de TEA (BAXTER *et al.*, 2015;

CHRISTENSEN *et al.*, 2018) mostram um predomínio do sexo masculino, diferença essa não encontrada em nossa amostra. Segundo HODGES *e col.* (2020), meninas com TEA apresentam maior risco em relação aos meninos de não receberem um diagnóstico clínico, sendo diagnosticadas erroneamente ou posteriormente, além de maior probabilidade de mascarar seus déficits sociais dificultando ainda mais o diagnóstico oportuno.

A associação entre a ocorrência de TEA e baixos indicadores de nível socioeconômico foi relatada por alguns autores (CROEN *et al.*, 2002; BHASIN e SCHENDEL, 2007; RAI *et al.*, 2012), embora se suspeite de um viés de averiguação. Outros estudos, assim como o nosso, não encontraram a associação entre TEA e *status* socioeconômico dos pais (TSAI *et al.*, 1982; LARSSON *et al.*, 2005).

Delobel-Ayoub *e col.* (2015) relataram em seu estudo prevalências significativamente mais altas de TEA com deficiência intelectual em áreas com o maior nível de privação social e a maior porcentagem de adultos desempregados, pessoas sem diploma, imigrantes e famílias monoparentais. Um estudo no Japão (FUJIWARA, 2014), que tem um sistema de saúde universal e um sistema de acompanhamento obrigatório para crianças, investigou a associação entre o nível socioeconômico familiar e a suspeita de TEA em crianças de 18 meses. Os resultados indicaram que a baixa escolaridade materna, mas não a renda familiar, foi associada à suspeita de TEA.

A associação entre baixa renda familiar e TEA pode ser devida ao fato de que as crianças menos favorecidas economicamente tendem a ter menor acesso ao diagnóstico. Christensen *e col.* (2018) propõem que a renda familiar tem forte influência no acesso ao encaminhamento e diagnóstico de crianças com TEA, que ocorrem em menor frequência nos grupos sociais menos privilegiados.

Quanto a coabitação de pais, nossos achados apontaram que crianças que não conviviam com ambos os pais na mesma residência apresentavam mais sinais de risco para TEA, podendo ser considerada como *proxy* do contexto socioeconômico. A coabitação parental pode melhorar a renda e também possibilitar maior tempo de estimulação dos pais com suas crianças. Alguns estudos (LEONARD *et al.*, 2011; DELOBEL-AYOUB *et al.*, 2015) revelaram que filhos de mães solteiras apresentavam risco aumentado de deficiência intelectual leve, moderada ou grave.

As relações e a atuação familiar estão fortemente associadas ao crescimento e desenvolvimento da criança, porém, não é possível afirmar que exista alguma causalidade direta entre essas variáveis e o TEA, uma vez que o TEA é um transtorno predominantemente de vulnerabilidade biológica. A chegada de uma criança com deficiência é um momento marcado por mudanças, dúvidas e confusão dentro do âmbito familiar. Ao destoar da realidade, as expectativas parentais podem resultar em pais se divorciando ou pais que usam estratégias de enfrentamento mal-adaptativas, como o abandono familiar (HARTLEY *et al.*, 2010; MCAULIFFE *et al.*, 2018).

O presente estudo apresenta algumas limitações referentes aos dados fornecidos terem sido coletados a partir de autorrelatos das mães, o que poderia implicar em viés de memória ou interpretação das perguntas, o que buscou-se minimizar com o uso de instrumento adaptado e validado na população brasileira. O grupo controle foi composto por um reduzido número de crianças, o que pode ter interferido na generalização dos resultados, embora tenha sido maior do que a encontrada em alguns estudos. Outro ponto a ser mencionado é que, devido à pandemia de Covid-19, não foi possível realizar o acompanhamento dos casos de triagem positiva sugerido na versão revisada com entrevista de seguimento do M-CHAT (M-CHAT-R / F), que é recomendada por reduzir a taxa de falsos-positivos. No entanto, acreditamos que, apesar da perda de significância estatística entre a associação da exposição pré-natal ao ZIKV e sinais de risco para TEA, possivelmente levando-se em consideração as limitações do estudo, a hipótese a ser levantada em relação a essa associação apresenta plausibilidade biológica.

É importante salientar que o M-CHAT é um instrumento de triagem, portanto não se propõe a estabelecer o diagnóstico de TEA. Apesar disso, sua aplicação é rápida, de baixo custo, estando disponível para *download* gratuito para fins clínicos, de pesquisa e educacionais, e é capaz de detectar precocemente prováveis casos precoces de TEA, indicando a realização de uma avaliação mais específica. Portanto, os casos identificados como suspeitos precisam de acompanhamento adicional para a confirmação do quadro de TEA.

A identificação precoce dos sinais de risco para o TEA é de grande relevância, por poder permitir intervenções apropriadas o mais cedo possível, devendo-se manter a precaução quanto ao diagnóstico, que não pode ser determinado com base em apenas um instrumento de triagem. O M-CHAT mesmo tendo sido elaborado para identificar os sinais precoces do TEA,

ainda capta um número considerável de crianças com atraso global, cognitivo ou da linguagem, mas que não serão diagnosticadas com TEA. Sendo assim, importante se realizar entrevistas de seguimento e encaminhar as crianças com risco de TEA para avaliação diagnóstica e avaliação da necessidade de intervenções.

Ainda é importante destacar que este estudo teve caráter exploratório e corrobora com a indicação da utilização do instrumento M-CHAT para identificação precoce de sinais de risco para TEA, presentes nas primeiras etapas do desenvolvimento, potencialmente associados à exposição pré-natal ao ZIKV. Recomenda-se a realização de mais pesquisas abordando esse tema e o seguimento longitudinal dessa população, posto que um maior risco de TEA não pode ser descartado. Sugerimos o uso do M-CHAT revisado com entrevista de seguimento e outros instrumentos adequados para cada faixa etária, com a finalidade de acompanhar o desfecho clínico dessas crianças.

Embora o declínio no número de casos de infecções pelo ZIKV tenha sido considerável na Região das Américas, o acompanhamento do desenvolvimento das crianças potencialmente expostas ainda está nos estágios iniciais. Além disso, o risco de novos surtos da Zika não pode ser excluído, posto que uma série de questões sobre o ZIKV ainda estão sendo elucidadas (LIMA et al., 2021). Dessa forma, é fundamental manter a vigilância e incentivar a produção contínua de conhecimento científico para uma melhor compreensão de todo o espectro de efeitos associados à exposição congênita ao ZIKV e seus impactos a longo prazo, ajudando a saúde pública a responder rapidamente a possíveis surtos futuros.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossos resultados apontam que os sinais de risco para TEA ocorreram numa frequência duas vezes maior no grupo de exposição intraútero ao ZIKV em crianças nascidas normocefálicas, quando comparadas ao grupo controle. Essa diferença perdeu a significância quando ajustada pela idade da criança e coabitação dos pais, podendo esse resultado ter sido influenciado pelo pequeno tamanho amostral do grupo controle e ao fato da coleta de dados desse grupo ter sido realizada ao longo da pandemia de COVID-19, expondo essas crianças ao estresse do isolamento social e possível excesso de exposição às telas.

As crianças nascidas na epidemia de Zika no Brasil ainda estão nos seus primeiros anos de vida e o conhecimento do espectro de comprometimentos potencialmente associados à Zika Congênita ainda está nos estágios iniciais. O presente estudo, além reforçar a importância de se manter o acompanhamento e avaliação continuada dessa população, evidencia sinais de risco para TEA, mais frequentemente presente nas crianças expostas à Zika congênita.

O rastreamento sistemático de sinais de risco para TEA, no segundo ano de vida, pode propiciar intervenções adequadas a tempo de se aproveitar a maior velocidade de plasticidade cerebral, otimizando a aquisição de habilidades críticas do desenvolvimento e intensificar os efeitos positivos da intervenção precoce. Incentivamos, portanto, a continuidade do uso de ferramentas de triagem para sinais de risco para TEA nessa população, permitindo que crianças em risco sejam encaminhadas a avaliações de neurodesenvolvimento mais precisas e abrangentes, e possibilitando cuidados multidisciplinares adequados.

REFERÊNCIAS

1. ABIB, R. T.; GAMAN, A.; DARGÉL, A. A., *et al.* Intracellular Pathogen Infections and Immune Response in Autism. **Neuroimmunomodulation**, v. 25, n. 5-6, p. 271-279, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1159/000491821>> Acesso em: 15 ago. 2021.
2. ABTIBOL-BERNARDINO, M. R.; DE ALMEIDA PEIXOTO, L. F. A.; DE OLIVEIRA, G. A., *et al.* Neurological Findings in Children without Congenital Microcephaly Exposed to Zika Virus in Utero: A Case Series Study. **Viruses**, v. 12, n. 11, 1335, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/v12111335>>. Acesso em: 11 mai. 2021.
3. ADAMS WALDORF, K. M.; NELSON, B. R.; STENCEL-BAERENWALD, J. E., *et al.* Congenital Zika virus infection as a silent pathology with loss of neurogenic output in the fetal brain. **Nature Medicine**, v. 24, n. 3, pp: 368–74, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nm.4485>> Acesso em: 15 ago. 2021
4. AGUILAR TICONA, J. P.; NERY, N. JR.; LADINES-LIM, J. B., *et al.* Developmental outcomes in children exposed to Zika virus in utero from a Brazilian urban slum cohort study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n.2, e0009162, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009162>> Acesso em: 13 jun. 2021.
5. AIZAWA, C. Y. P.; CARON, D. M. R.; DE SOUZA, C. B., *et al.* Neurodevelopment in the third year of life in children with antenatal ZIKV-exposure. **Revista de Saúde Pública**, v. 55, 15, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055002798>> Acesso em: 13 jun. 2021.
6. ALBUQUERQUE, M. F. P. M.; SOUZA, W. V.; ARAÚJO, T. V. B., *et al.* Epidemia de microcefalia e vírus Zika: a construção do conhecimento em epidemiologia. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 10, e00069018, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00069018>> Acesso em: 15 ago. 2020.
7. AL-HADDAD, B. J. S.; OLER, E.; ARMISTEAD, B., *et al.* The Fetal Origins of Mental Illness. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 221, n. 6, pp. 549-62, 2019a. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.06.013>> Acesso em: 15 ago. 2020

8. AL-HADDAD, B. J. S.; JACOBSSON, B.; CHABRA, S., *et al.* Long-term risk of neuropsychiatric disease after exposure to infection in utero. **JAMA Psychiatry**, v. 76, n. 6, pp. 594-602, 2019b. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0029>> Acesso em: 15 jul. 2021.
9. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Developmental surveillance and screening of infants and young children. **Pediatrics**, v. 108, n. 1, pp. 192-6, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1542/peds.108.1.192>>. Acesso em: 02 jul. 2021.
10. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. APA. DSM-5 – **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. Porto Alegre: Artmed, 2014.
11. BADUEL, S.; GUILLON, Q.; AFZALI, M. H., *et al.* The French version of the Modified-Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT): a validation study on a French sample of 24 month-old children. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 47, pp. 297-304, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10803-016-2950-y>>. Acesso em: 13 abr. 2020.
12. BARON-COHEN, S.; WHEELWRIGHT, S.; COX, A., *et al.* Early identification of autism by the CHecklist for Autism in Toddlers (CHAT). **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 93, n. 10, pp.521-525, 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/014107680009301007>> Acesso em: 15 jul. 2021.
13. BAXTER, A. J.; BRUGHA, T. S.; ERSKINE, H. E., *et al.* The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. **Psychological Medicine**, v. 45, n. 3, pp. 601-13, 2015. <<https://dx.doi.org/10.1017/S003329171400172X>>. Acesso em: 02 jul. 2021.
14. BERGDOLT, L.; DUNAEVSKY, A. Brain changes in a maternal immune activation model of neurodevelopmental brain disorders. **Progress in Neurobiology**, v. 175, p. 1–19, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.12.002>> Acesso em: 15 jul. 2021.
15. BHASIN, T.K.; SCHENDEL, D. Sociodemographic Risk Factors for Autism in a US Metropolitan Area. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 37, pp. 667–677, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10803-006-0194-y>>. Acesso em: 02 jul. 2021
16. BÖLTE, S.; GIRDLER, S.; MARSCHIK, P.B. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v.76, n. 7, p. 1275–97, 2019. Disponível em <<https://doi.org/10.1007/s00018-018-2988-4>>. Acesso em: 15 ago. 2020.

17. BRASIL. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista (TEA). Brasília: **Ministério da Saúde**, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, 2014. 86 p. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_pessoa_a_utismo.pdf>. Acesso em: 02 jul. 2021.
18. BRASIL. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. – Brasília: **Ministério da Saúde**, 2017. 158 p. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf>> Acesso em: 19 mai. 2021.
19. BRODER-FINGERT, S.; FEINBERG, E.; SILVERSTEIN, M. Improving Screening for Autism Spectrum Disorder: Is It Time for Something New? **Pediatrics**, v. 141, n. 6, e20180965, 2018. Disponível em <<https://doi.org/10.1542/peds.2018-0965>>. Acesso em: 15 ago. 2021.
20. CARVALHO, F. A.; PAULA, C. S.; TEIXEIRA, M. C. T. V., *et al.* Rastreamento de sinais precoces de transtorno do espectro do autismo em crianças de creches de um município de São Paulo. **Revista Psicologia: Teoria e Prática**, São Paulo, v. 15, n. 2, p. 144-154, ago. 2013. Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-36872013000200011&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 13 jul. 2021.
21. CANAL-BEDIA, R.; GARCÍA-PRIMO, P.; MARTÍN-CILLEROS, M. V., *et al.* Modified checklist for autism in toddlers: cross-cultural adaptation and validation in Spain. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 41, pp.1342-51, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10803-010-1163-z>>. Acesso em: 13 abr. 2020.
22. CARAKOVAC, M.; JOVANOVIC, J.; KALANJ, M., *et al.* Serbian language version of the Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised, with followup: cross-cultural adaptation and assessment of reliability. **Scientific Reports**, v. 6, 38222, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/srep38222>>. Acesso em: 13 abr. 2020.

23. CASTRO-SOUZA, Rodrigo Monteiro de. Adaptação brasileira do M-CHAT (modified checklist for autism in toddlers). 2011. 104 f. Dissertação (Mestrado em Psicologia Social, do Trabalho e das Organizações) - Universidade de Brasília, Brasília, 2011.
24. CHRISTENSEN, D. L. ; BAIO, J.; WIGGINS, L., *et al.* Prevalência de Transtorno do Espectro do Autismo em Crianças de 8 Anos - Rede de Monitoramento do Autismo e Deficiências do Desenvolvimento, 11 locais, Estados Unidos, 2014. **MMWR Surveillance Summaries** 2018, v. 67, n. SS-6, p. 1–23, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss6706a1>> Acesso em: 15 ago. 2020.
25. CLÉ, M.; ELDIN, P.; BRIANT, L., *et al.* Neurocognitive impacts of arbovirus infections. **Journal of Neuroinflammation**, v. 17, n. 1, 233, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12974-020-01904-3>>. Acesso em: 11 mai. 2021.
26. CRANSTON, J. S.; TIENE, S. F.; NIELSEN-SAINES, K., *et al.* Association Between Antenatal Exposure to Zika Virus and Anatomical and Neurodevelopmental Abnormalities in Children. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 7, e209303, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.9303>>. Acesso em: 11 mai. 2021.
27. CROEN, L. A.; GREETHER, J. K.; SELVIN, S. Descriptive epidemiology of autism in a California population: who is at risk? **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 32, n. 3, pp. 217-24, 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1023/a:1015405914950>>. Acesso em: 02 jul. 2021.
28. CURY, A. Nunca desista de seus sonhos. **Sextante**, p. 11, 2013.
29. CUSINATO, M.; IANNATTONE, S.; SPOTO, A.; POLI, M.; MORETTI, C.; GATTA, M.; MISCIOSCIA, M. Stress, Resilience, and Well-Being in Italian Children and Their Parents during the COVID-19 Pandemic. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 22: 8297, 2020. Disponível em <<https://doi.org/10.3390/ijerph17228297>>. Acesso em: 26 nov. 2021.
30. DELOBEL-AYOUB, M.; EHLINGER, V.; KLAPOUSZCZAK, D., *et al.* Socioeconomic Disparities and Prevalence of Autism Spectrum Disorders and Intellectual Disability. **PLoS ONE**, v. 10, n. 11, e0141964, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141964>>. Acesso em: 16 jul. 2021.
31. DUMONT-MATHIEU, T.; FEIN, D. Screening for autism in young children: The Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) and other measures. **Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews**, v. 11, n. 3, p. 253-

- 62, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/mrdd.20072>>. Acesso em: 05 jul. 2021.
32. EICKMANN, S. H.; CARVALHO, M. D. C. G.; RAMOS, R. C. F., *et al.* Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 7, e00047716, 2016. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00047716>> Acesso em 13 abr. 2020.
 33. FAIÇAL, A. V.; DE OLIVEIRA, J. C.; OLIVEIRA, J. V. V., *et al.* Neurodevelopmental delay in normocephalic children with in utero exposure to Zika virus. **BMJ Paediatrics Open**, v. 3, n. 1, e000486, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000486>>. Acesso em: 11 mai. 2021.
 34. FEITOSA I. M.; SCHULER-FACCINI, L.; SANSEVERINO, M. T. Aspectos importantes da Síndrome da Zika Congênita para o pediatra e o neonatologista. **Boletim Científico de Pediatria**, v. 5, n. 3, p. 75-80, 2016. Disponível em: <http://www.sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/170118173954bcped_05_03_a02.pdf> Acesso em: 13 abr. 2020.
 35. FERNANDES, C. S.; TOMAZELLI, J.; GIRIANELLI, V. R. Diagnóstico de autismo no século XXI: evolução dos domínios nas categorizações nosológicas. **Psicologia USP [online]**, v. 31, e200027, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0103-6564e200027>>. Acesso em: 13 mai. 2021.
 36. FREITAS, P. S. S.; SOARES, G. B.; MOCELIN, H. J. S., *et al.* Síndrome congênita do vírus Zika: perfil sociodemográfico das mães. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 43, e24, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.24>> Acesso em: 15 ago. 2020.
 37. FUJIWARA, T. Socioeconomic status and the risk of suspected autism spectrum disorders among 18-month-old toddlers in Japan: a population-based study. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 44, n. 6, pp. 1323-31, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10803-013-1988-3>>. Acesso em: 02 jul. 2021.
 38. FURTADO, G.; SCAVUZZI, A. Infecção pelo vírus da Zika. **BMJ Best Practice**, 2018. Disponível em: <<https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/1302/pdf/1302.pdf>>. Acesso em: 13 abr. 2020.
 39. GOMES, P. T. M.; LIMA, L. H. L.; BUENO, M. K.G., *et al.* Autismo no Brasil, desafios familiares e estratégias de superação: revisão sistemática. **Jornal de Pediatria**, (Rio J.), Porto Alegre, v. 91, n. 2, p. 111-121, abr. 2015. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2014.08.009>> Acesso em: 13 abr. 2020.

40. GONÇALVES, T. M.; PEDRUZZI, C. M. Levantamento de protocolos e métodos diagnósticos do transtorno autista aplicáveis na clínica fonoaudiológica: uma revisão de literatura. **Revista CEFAC [online]**, São Paulo, v. 15, n. 4, pp. 1011-1018, ago. 2013. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-18462013000400031>> Acesso em: 13 abr. 2020.
41. GORDON-LIPKIN, E.; HOON, A.; PARDO, C. A. Prenatal cytomegalovirus, rubella, and Zika virus infections associated with developmental disabilities: past, present, and future. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 63, n. 2, pp. 135-143, 2021. Disponível em <<http://doi.org/10.1111/dmcn.14682>> Acesso em: 13 jul. 2021.
42. GRANT, R.; FLÉCHELLES, O.; TRESSIÈRES, B., *et al.* In utero Zika virus exposure and neurodevelopment at 24 months in toddlers normocephalic at birth: a cohort study. **BMC Medicine**, v. 19, n. 1, 12, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12916-020-01888-0>>. Acesso em: 13 jun. 2021.
43. HARTLEY, S. L.; BARKER, E. T.; SELTZER, M. M., *et al.* The relative risk and timing of divorce in families of children with an autism spectrum disorder. **Journal of Family Psychology**, v. 24, n. 4, pp. 449–457, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1037/a0019847>>. Acesso em: 16 jul. 2021.
44. HODGES, H.; FEALKO, C.; SOARES, N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. **Translational Pediatrics**, v. 9, Suppl. 1, pp. S55-S65, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.09>>. Acesso em: 11 mai. 2021.
45. HONEIN, M. A.; WOODWORTH, K. R.; GREGORY, C. J. Neurodevelopmental Abnormalities Associated with In Utero Zika Virus Infection in Infants and Children—The Unfolding Story. **JAMA Pediatrics**, v. 174, n. 3, pp. 237–238, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.5257>>. Acesso em: 11 mai. 2021.
46. KAMIO, Y.; INADA, N.; KOYAMA, T., *et al.* Effectiveness of using the Modified Checklist for Autism in Toddlers in two-stage screening of autism spectrum disorder at the 18-month health check-up in Japan. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 44, pp. 194-203, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10803-013-1864-1>>. Acesso em: 13 abr. 2020.
47. KOGAN, M. D., VLADUTIU, C. J., SCHIEVE, L. A., *et al.* The Prevalence of Parent-Reported Autism Spectrum Disorder Among US Children. **Pediatrics**, v. 142,

- n, 6:e20174161, 2018. Disponível em <<https://doi.org/10.1542/peds.2017-4161>> Acesso em: 13 mai. 2021.
48. KRAKOWIAK, P.; GOINES, P. E.; TANCREDI, D. J., *et al.* Neonatal Cytokine Profiles Associated with Autism Spectrum Disorder. **Biological psychiatry**, v. 81, n. 5, p. 442–451, 2017. Disponível em <<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.007>>. Acesso em: 15 ago. 2020.
 49. LARSSON, H. J.; EATON, W. W.; MADSEN, K. M., *et al.* Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. **American Journal of Epidemiology**, v. 161, n. 10, pp. 916-25, 2005; discussion 926-8. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/aje/kwi123>>. Acesso em: 02 jul. 2021.
 50. LEOV, J.; ARIAS, J.F.; BALMASEDA, A., *et al.* International prospective observational cohort study of Zika in infants and pregnancy (ZIP study): study protocol. **BMC Pregnancy Childbirth**, v.19, n. 1:282, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12884-019-2430-4>> Acesso em: 15 jun. 2021.
 51. LEDERMAN, V.R. G.; GOULART, A. L.; SANTOS, A. M. N.; SCHWARTZMAN, J. S. Screening for ASD signs in very low birth weight preterm infants. **Psicologia: teoria e prática**, v. 20, n. 3, pp.86-99, 2018. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.5935/1980-6906/psicologia.v20n3p86-99>>. Acesso em: 02 jul. 2021.
 52. LEONARD, H., GLASSON, E., NASSAR, N., *et al.* Autism and Intellectual Disability Are Differentially Related to Sociodemographic Background at Birth. **PLoS ONE**, v. 6, n. 3, e17875, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017875>>. Acesso em: 16 jul. 2021.
 53. LIMA, F. M. S.; IRIART, J. A. B. Significados, percepção de risco e estratégias de prevenção de gestantes após o surgimento do Zika vírus no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 2, e00145819, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00145819>>. Acesso em: 13 jun. 2021.
 54. LOMBARDO, M. V.; MOON, H. M.; SU, J.; PALMER, T. D., *et al.* Maternal immune activation dysregulation of the fetal brain transcriptome and relevance to the pathophysiology of autism spectrum disorder. **Molecular Psychiatry**, v. 23, n. 4, p.1001-1013, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/mp.2017.15>>. Acesso em: 15 ago. 2021.
 55. LOOMES, R.; HULL, L. & MANDY, W. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of the**

- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 56, n.6, pp. 466–474, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>>. Acesso em: 15 mai. 2021.
56. LORD, C.; ELSABBAGH, M.; BAIRD, G.; VEENSTRA-VANDERWEELE, J. Autism spectrum disorder. **Lancet**, v. 392, n. 10146, pp. 508-520, 2018. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2)>. Acesso em: 11 mai. 2021.
57. LOSAPIO, M. F.; PONDÉ, M. P. Tradução para o português da escala M-CHAT para rastreamento precoce de autismo. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 3, pp. 221-229, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0101-81082008000400011>>. Acesso em: 13 abr. 2020.
58. LOSARDO, A.; MCCULLOUGH, K. C.; LAKEY, E. R. Neuroplasticity and Young Children with Autism: A Tutorial. **Anatomy & Physiology: Current Research**, v. 6, n. 2, 2016. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.4172/2161-0940.1000209>> Acesso em: 19 mai. 2021.
59. MADIGAN, S.; BROWNE, D.; RACINE, N.; MORI, C.; TOUGH, S. Association Between Screen Time and Children's Performance on a Developmental Screening Test. **JAMA pediatrics**, v. 173, n. 3, p. 244–250, 2019. Disponível em <<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.5056>>. Acesso em: 26 nov. 2021.
60. MAHIC, M.; MJAALAND, S.; BOVELSTAD, H. M., *et al.* Maternal immunoreactivity to herpes simplex virus 2 and risk of autism spectrum disorder in male offspring. **mSphere**, v. 2, n. 1, e00016-17, 2017. Disponível em <<https://doi.org/10.1128/mSphere.00016-17>>. Acesso em 13 abr. 2020.
61. MARBÁN-CASTRO, E.; GONCÉ, A.; FUMADO, V., *et al.* Zika virus infection in pregnant travellers and impact on childhood neurodevelopment in the first two years of life: A prospective observational study. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 40, n. 5:101985, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.101985>> Acesso em: 13 jun. 2021.
62. MARQUES, D. F.; BOSA, C. A. Protocolo de Avaliação de Crianças com Autismo: Evidências de Validade de Critério. **Psicologia: Teoria e Pesquisa [online]**, Brasília, v. 31, n. 1, p. 43-51, 2015. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1590/0102-37722015011085043051>> Acesso em 13 abr. 2020.
63. MASMEJAN, S.; MUSSO, D.; VOUGA, M., *et al.* Zika Virus. **Pathogens**, v. 9, n. 11, 898, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/pathogens9110898>>. Acesso em: 13 jun. 2021.

64. MATTA, S. M.; HILL-YARDIN, E. L.; CRACK, P. J. The influence of neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 79, pp. 75-90, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.037>>. Acesso em: 11 mai. 2021.
65. MCARTHUR, B. A.; RACINE, N.; BROWNE, D.; MCDONALD, S.; TOUGH, S.; MADIGAN, S. Recreational screen time before and during COVID-19 in school-aged children. **Acta Paediatrica**, v. 110, n. 10, p. 2805–2807, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/apa.15966>>. Acesso em: 26 nov. 2021.
66. MCAULIFFE, T.; CORDIER, R.; VAZ, S.; THOMAS, Y.; FALKMER, T. Quality of Life, Coping Styles, Stress Levels, and Time Use in Mothers of Children with Autism Spectrum Disorders: Comparing Single Versus Coupled Households. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 47, n. 10, pp. 3189–3203, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10803-017-3240-z>>. Acesso em: 05 jul. 2021.
67. MELTZER, A.; VAN DE WATER, J. The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 42, n.1, pp. 284-298, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/npp.2016.158>>. Acesso em: 11 mai. 2021.
68. MULKEY, S. B.; ARROYAVE-WESSEL, M.; PEYTON, C., *et al.* Neurodevelopmental Abnormalities in Children With In Utero Zika Virus Exposure Without Congenital Zika Syndrome. **JAMA Pediatrics**, v. 174, n. 3, p. 269-276, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.5204>> Acesso em: 13 jun. 2021.
69. MUSSO, D.; KO, A.; BAUD, D. Zika Virus Infection - After the Pandemic. **The New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 15, pp. 1444-1457, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/NEJMr1808246>>. Acesso em: 13 jun. 2021.
70. NIELSEN-SAINES, K.; BRASIL, P.; KERIN, T., *et al.* Delayed childhood neurodevelopment and neurosensory alterations in the second year of life in a prospective cohort of ZIKV-exposed children. **Nature Medicine**, v. 25, n. 8, p.1213-1217, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0496-1>>. Acesso em: 11 mai. 2021.
71. NITHIYANANTHAM, S. F.; BADAWI, A. Maternal infection with Zika virus and prevalence of congenital disorders in infants: systematic review and meta-analysis. **Canadian Journal of Public Health**, v. 110, n. 5, p. 638-648, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.17269/s41997-019-00215-2>>. Acesso em: 11 mai. 2021.

72. OLIVEIRA, C. S.; MATOS, H. J.; RAMOS, F. L. P., *et al.* Risk of zika virus-associated birth defects in congenital confirmed cases in the Brazilian Amazon. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 44: e116, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.116>>. Acesso em: 11 mai. 2021.
73. de OLIVEIRA, M. V.; ALMEIDA, R.; da SILVA, M. L., *et al.* Rastreamento precoce dos sinais de autismo infantil: Um estudo na atenção primária à saúde. **Revista Arquivos Científicos (IMMES)**, v. 2, n. 2, pp. 48-53, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/2595-4407/rac.immes.v2n2p48-53>>. Acesso em: 02 jul. 2021.
74. ONZI, F. Z.; GOMES, R. F. Transtorno Do Espectro Autista: A Importância Do Diagnóstico E Reabilitação. **Revista Caderno Pedagógico**, [S.l.], v. 12, n. 3, dez. 2015. Disponível em: <<http://www.univates.br/revistas/index.php/cadped/article/view/979/967>>. Acesso em: 13 abr. 2020.
75. OSTRANDER, B.; BALE, J. F. Congenital and perinatal infections. In de VRIES, L. S.; GLASS, H. C. (eds), *Handbook of Clinical Neurology - Neonatal Neurology*. Amsterdam, the Netherlands: **ELSEVIER**. Vol. 162 (3rd series), pp. 133–153, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64029-1.00006-0>>. Acesso em: 02 jul. 2021.
76. PANDEY, J.; VERBALIS, A.; ROBINS, D. L., *et al.* Screening for autism in older and younger toddlers with the Modified Checklist for Autism in Toddlers. **Autism**, v. 12, n.5, pp. 513–535, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1362361308094503>>. Acesso em: 02 jul. 2021.
77. PAULA, C. S.; RIBEIRO, S. H.; FOMBONNE, E.; MERCADANTE, M. T. Brief Report: Prevalence of Pervasive Developmental Disorder in Brazil: A Pilot Study. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 41, n. 12, pp. 1738–1742, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10803-011-1200-6>>. Acesso em: 02 jul. 2021.
78. RAI, D.; LEWIS, G.; LUNDBERG, M., *et al.* Parental socioeconomic status and risk of offspring autism spectrum disorders in a Swedish population-based study. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 51, n. 5, pp. 467-476.e6, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.02.012>>. Acesso em: 02 jul. 2021.

79. RIBEIRO, S. H.; PAULA, C. S.; BORDINI, D., *et al.* Barriers to early identification of autism in Brazil. **Revista Brasileira de Psiquiatria [online]**, v. 39, n. 4, pp. 352–4, 2017. Disponível em: <<http://doi.org/10.1590/1516-4446-2016-2141>>. Acesso em: 15 ago. 2020.
80. ROBINS, D. L.; FEIN, D.; BARTON, M. L.; GREEN, J. A. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 31, n. 2, pp. 131-44, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1023/A:1010738829569>> Acesso em: 19 mai. 2020.
81. ROBINS, D. L. Screening for autism spectrum disorders in primary care settings. **Autism**, v. 12, pp. 537-56, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1362361308094502>>. Acesso em: 13 abr. 2020.
82. SEGUIN, D.; KUENZEL, E.; MORTON, J. B.; DUERDEN, E. G. School's out: Parenting stress and screen time use in school-age children during the COVID-19 pandemic. **Journal of Affective Disorders Reports**, v. 6: 100217, 2021. Disponível em <<https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100217>>. Acesso em: 26 nov. 2021.
83. SHAPIRO-MENDOZA, C. K.; RICE, M. E.; GALANG, R. R., *et al.* Pregnancy Outcomes After Maternal Zika Virus Infection During Pregnancy — U.S. Territories, January 1, 2016–April 25, 2017. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 66, n. 23, pp.615-621, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6623e1>>. Acesso em: 15 mai. 2021
84. SHUID, A.N.; JAYUSMAN, P.A.; SHUID, N., *et al.* Association between Viral Infections and Risk of Autistic Disorder: An Overview. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 6, 2817, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijerph18062817>> Acesso em: 13 jun. 2021.
85. SIDDIQUE, R.; LIU, Y.; NABI, G., *et al.* Zika Virus Potentiates the Development of Neurological Defects and Microcephaly: Challenges and Control Strategies. **Frontiers in Neurology**, v. 10, pp.319, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00319>>. Acesso em: 15 ago. 2020.
86. SILVA, S. J. B. da; TEIXEIRA, L. T. de O.; CARDOSO, L. da S., *et al.* Complications from congenital Zika virus infection. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 3, p. e1610313029, 2021. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/13029>>. Acesso em: 11 mai. 2021.

87. SLAWINSKI, B. L.; TALGE, N.; INGERSOLL, B., *et al.* Maternal cytomegalovirus sero-positivity and autism symptoms in children. **American Journal of Reproductive Immunology**, v.79, n. 5, pp.12840, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/aji.12840>> Acesso em: 19 mai. 2020.
88. SOBRAL DA SILVA, P. F.; EICKMANN, S. H.; XIMENES R. A. A., *et al.* Pediatric neurodevelopment by prenatal Zika virus exposure: a cross-sectional study of the Microcephaly Epidemic Research Group Cohort. **BMC Pediatrics**. v. 20, n.1:472, 2020. Disponível em: <<http://doi.org/10.1186/s12887-020-02331-2>> Acesso em: 19 jun. 2021.
89. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. SBP. **Triagem precoce para Autismo/ Transtorno do Espectro Autista**. Documento Científico. 2017. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2017/04/19464b-DocCient-Autismo.pdf>. Acesso em: 13 abr. 2020.
90. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. SBP. **Transtorno do Espectro do Autismo**. Manual de Orientação. 2019. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Ped._Desenvolvimento_-_21775b-MO_-_Transtorno_do_Espectro_do_Autismo.pdf>. Acesso em: 16 abr. 2020.
91. SOTGIU, S.; MANCA, S.; GAGLIANO, A., *et al.* Immune regulation of neurodevelopment at the mother-foetus interface: the case of autism. **Clinical & Translational Immunology**. v. 9, n. 11, e1211, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/cti2.1211>>. Acesso em: 02 jul. 2021.
92. SOUSA, C. A.; MENDES, D. C. O.; MUFATO, L. F., *et al.* Zika vírus: conhecimentos, percepções, e práticas de cuidados de gestantes infectadas. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Porto Alegre, v. 39, e20180025, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1983-1447.2018.20180025>>. Acesso em 13 abr. 2020. Epub 22-Out-2018.
93. SOUZA, I. N. O.; FROST, P. S.; FRANÇA, J. V., *et al.* Acute and chronic neurological consequences of early-life Zika virus infection in mice. **Science Translational Medicine**, v. 10, n. 444, eaar2749, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar2749>>. Acesso em: 13 abr. 2020.
94. SOUZA, R. A.; SANTOS, J. A.; SILVA, J.; SOARES, S. A. Uma reflexão sobre as políticas de atendimento para as pessoas com transtorno do espectro autista. **Cadernos UniFOA**, Volta Redonda, v. 14, n. 40, p.95-105, 2019. Disponível em:

- <<http://revistas.unifoa.edu.br/index.php/cadernos/article/view/2811>>. Acesso em 01 set. 2020.
95. STURNER, R.; HOWARD, B.; BERGMANN, P., *et al.* Accurate Autism Screening at the 18-Month Well-Child Visit Requires Different Strategies than at 24 Months. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 47, n. 10, pp. 3296-3310, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10803-017-3231-0>>. Acesso em: 05 jul. 2021.
 96. SUBRAMANYAM, A. A.; MUKHERJEE, A.; DAVE, M.; CHAVDA, K. Clinical practice guidelines for autism spectrum disorders. **Indian Journal of Psychiatry**, v. 61, Suppl 2, p. 254-69, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_542_18>. Acesso em: 15 ago. 2021.
 97. TEIXEIRA, G. A.; ENDERS, B. C.; CARVALHO, A. L. B., *et al.* Análise do conceito síndrome congênita pelo Zika vírus. **Ciência & Saúde Coletiva [online]**, v. 25, n. 2, pp. 567-574, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-81232020252.30002017>>. Acesso em: 13 jun. 2020.
 98. TSAI, L.; STEWART, M. A.; FAUST, M.; SHOOK, S. Social class distribution of fathers of children enrolled in the Iowa Autism Program. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 12, n. 3, pp. 211-21, 1982. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/BF01531367>>. Acesso em: 02 jul. 2021.
 99. VIANNA, P.; GOMES, J. A.; BOQUETT, J. A., *et al.* Zika Virus as a Possible Risk Factor for Autism Spectrum Disorder: Neuroimmunological Aspects. **Neuroimmunomodulation**, v. 25, n. 5-6, pp. 320-327, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1159/000495660>> Acesso em: 19 mai. 2020.
 100. WHEELER, A. C. Development of Infants With Congenital Zika Syndrome: What Do We Know and What Can We Expect? **Pediatrics**, [s.l.], v. 141, n. 2, p.154-160, 2018. American Academy of Pediatrics (AAP). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2017-2038d>> Acesso em: 13 abr. 2020.
 101. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)**. WHO, 2016. Disponível em: <<https://icd.who.int/browse10/2016/en#/F84>> Acesso em: 13 mai. 2021.

102. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics**. Geneva: WHO, 2018. Disponível em: <<https://bit.ly/35gOVnE>> Acesso em: 13 abr. 2020.
103. XIMENES R. A. A.; MIRANDA-FILHO D. B.; BRICKLEY, E. B., *et al.* Zika virus infection in pregnancy: Establishing a case definition for clinical research on pregnant women with rash in an active transmission setting. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 10: e0007763, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007763>> Acesso em: 13 jun. 2021.
104. XIMENES, R. A. A.; MIRANDA-FILHO, D. B.; MONTARROYOS, U. R., *et al.* Zika-related adverse outcomes in a cohort of pregnant women with rash in Pernambuco, Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 3: e0009216, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009216>> Acesso em: 13 jul. 2021.
105. ZABLOTSKY, B.; BLACK, L. I.; BLUMBERG, S. J. Estimated Prevalence of Children with Diagnosed Developmental Disabilities in the United States, 2014-2016. **NCHS Data Briefs**, n. 291, p. 1–8, 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29235982>>. Acesso em: 15 ago. 2020.
106. ZAQUEU, L. da C. C.; TEIXEIRA, M. C. T. V.; ALCKMIN-CARVALHO, F.; de PAULA, C. S. Associações entre Sinais Precoces de Autismo, Atenção Compartilhada e Atrasos no Desenvolvimento Infantil. **Psicologia: Teoria e Pesquisa [online]**. v. 31, n. 3, pp. 293-302, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-37722015032243293302>>. Acesso em: 02 jul. 2021.
107. ZWAIGENBAUM, L.; PENNER, M. Autism spectrum disorder: advances in diagnosis and evaluation. **BMJ**. v. 361, k1674, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/bmj.k1674>>. Acesso em: 13 abr. 2020.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA AS MÃES

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos a Sra. para participar como voluntária da pesquisa “Sinais de risco para transtorno do espectro autista em filhos de mães expostas ao vírus da zika durante a gestação”, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Roberta Raissa de Melo Matos Dias, endereço: R. do Príncipe, 160, Vila Torres Galvão, Paulista, 53403-370, Tel: (81) 988594534 (inclusive para ligações a cobrar), e-mail para contato: robertaraissa92@gmail.com. Sob a orientação da Profa. Dra. Sophie Helena Eickmann, Tel: (81) 999617081, e-mail: sophie.eickmann@gmail.com .

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

- **Descrição da pesquisa:** O objetivo do estudo será identificar a frequência de sinais precoces de risco do Transtorno do Espectro Autista (TEA) em crianças sem microcefalia ao nascimento, filhos de mães expostas ao vírus da Zika durante a gestação. As mães ou responsáveis serão entrevistados e responderão perguntas do formulário socioeconômico composto por dados de identificação da criança, perguntas relacionadas aos aspectos socioeconômicos, demográficos e recursos do ambiente familiar em que os familiares e a criança estão inseridos. Posteriormente, para a investigação de sinais sugestivos do TEA será aplicado o instrumento de triagem M-CHAT, que consiste em 23 questões com respostas do tipo sim/não, é um teste simples e leva apenas alguns minutos para ser preenchido, a resposta aos itens da escala se baseia no relato dos pais ou cuidadores com relação às habilidades e comportamentos da criança. Ao final da entrevista, o familiar ou responsável será informado do resultado da avaliação, recebendo orientações sobre estimulação domiciliar, e no caso da criança apresentar sinais de risco para o TEA, a pesquisadora encaminhará as mesmas para avaliação mais detalhada, com uma neuropediatra da equipe do Grupo de Pesquisa da Epidemia da Microcefalia (MERG).
- **Esclarecimento do período de participação do voluntário na pesquisa, início, término e número de visitas para a pesquisa:** A entrevista será realizada em um único encontro, durante os mutirões organizados rotineiramente pelo MERG, que ocorrem na Fundação Altino Ventura (FAV) localizada na região metropolitana do Recife-PE, nos quais as crianças já são avaliadas pelos diversos especialistas do grupo de pesquisa do MERG, que estuda a Síndrome de Zika Congênita nos seus diversos aspectos, não precisando portanto vir um dia adicional somente para a presente pesquisa.
- **RISCOS:** A pesquisa pode causar algum desconforto para o responsável durante as respostas aos questionários sócio econômico demográfico e de triagem dos sinais de risco para TEA, já que a resposta aos itens se baseia apenas no relato dos pais ou cuidadores, para minimizar esse risco a coleta de dados será realizada numa sala disponibilizada pelo MERG na Fundação Altino Ventura durante os mutirões para que não haja constrangimentos ao responsável na resposta aos questionários. A pesquisa não necessitará de qualquer tipo de exames físico ou invasivo.
- **BENEFÍCIOS:** A Academia Americana de Pediatria e a Sociedade Brasileira de Pediatria recomendam que testes de triagem para TEA sejam feitos em todas crianças nos seus primeiros anos de vida, mesmo naquelas sem fator de risco ou que não apresentem sinais de atraso do desenvolvimento, possibilitando

uma adequada intervenção e melhor desempenho das crianças identificadas com sinais de risco para o TEA.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa através da entrevista, ficarão armazenados em pastas de arquivo, sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo “Sinais de risco para transtorno do espectro autista em filhos de mães expostas ao vírus da zika durante a gestação”, como voluntária. Fui devidamente informada e esclarecida pela pesquisadora sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE B – FORMULÁRIO SÓCIOECONÔMICO DEMOGRÁFICO

IDENTIFICAÇÃO Data da avaliação: ____/____/____ 1. Qual o nome da sua criança? _____ 2. Número da criança: _____ 3. Qual o seu nome? _____ 4. Qual o seu telefone? _____ 5. Qual foi a data de nascimento do seu filho(a)? ____/____/____ 6. Qual a idade da sua criança? _____ (meses) 7. Sexo da criança: [0] Feminino [1] Masculino 8. Qual a sua idade? ____ anos [99] Sem informação 9. Qual foi a última série que a Sra. completou na escola? [00] Analfabeto/Fundamental I Incompleto [01] Fundamental I completo/Fundamental II incompleto [02] Fundamental II completo/Médio incompleto [04] Médio completo/Superior incompleto [05] Superior completo [99] Sem informação 10. A Sra. está trabalhando no momento? [00] Não trabalha [01] Desempregado [02] Aposentado (recebe 13ºsalário) [03] Pensionista [04] Benefício [05] Autônomo (urbano ou rural) [06] Empregado [07] Trabalho esporádico [08] Biscateiro/ambulante [09] Estudante (trabalhando) [10] Estudante (não trabalhando) [11] Trabalho voluntário [99] Sem informação	dataentrevista ____/____/____ nucri [] [] [] - [] [] [] [] [] - [] [] datanasc ____/____/____ idadecri [] [] [] sexo [] [] idadmae [] [] [] escmae [] [] [] trabmae [] [] []
--	--

11. A sra. vive com o pai da criança? [1] Sim [2] Não 12. Quantos filhos você tem (incluindo esta criança)? _____ 13. Quantas pessoas moram na casa onde a criança mora? _____ 14. No mês passado, quanto receberam as pessoas da casa? R\$: _____ 15. Qual o tipo de residência em que a criança vive? [1] Própria, já paga [5] Invadida [2] Própria, em pagamento [6] Outro: _____ [3] Emprestada [7] Mora de favor [4] Alugada 16. A família tem acesso à internet? [1] Sim, em computador fixo em casa [2] Sim, em computador móvel (tablet, notebook, netbook) [3] Sim, no celular [4] Não [5] Outro: _____ [9] Não sabe/não lembra 17. Quem cuida da criança a maior parte do tempo? [1] Mãe [2] Pai [3] Parentes [4] Cuidador [5] Outros: _____ 18. A criança frequenta(ou) creche/maternal/prézinho? [1] Sim, com que idade começou? _____ [2] Não [9] Não sabe informar	coabpais [] nfilhos [] nhabit [] renda [] [] [] [] [] [] [] moradia [] aceint [] cuidarcri [] freqrech []
---	--

APÊNDICE C

TABELA 2. Exposição materna ao vírus Zika na gestação e sinais de risco para Transtorno do Espectro Autista, Recife, 2018-2020.

Variáveis	Exposição ao vírus Zika na gestação						**p
	Total		Sim (GE)		Não (GC)		
	N=146	%	N=101	%	N=45	%	
Sinais de risco TEA							
Sim	36	24,7	30	29,7	6	13,3	0,034
Não	110	75,3	71	70,3	39	86,7	
Itens do M-CHAT							
Item 1							
Alterado (Falha)	14	9,6	12	11,9	2	4,4	0,133*
Não alterado (Passa)	132	90,4	89	88,1	43	95,6	
Item 2							
Alterado (Falha)	13	8,9	10	9,9	3	6,7	0,388*
Não alterado (Passa)	133	91,1	91	90,1	42	93,3	
Item 3							
Alterado (Falha)	5	3,4	5	5,0	0	0,0	0,154*
Não alterado (Passa)	141	96,6	96	95,5	45	100	
Item 4							
Alterado (Falha)	14	9,6	13	12,9	1	2,2	0,035*
Não alterado (Passa)	132	90,4	88	87,1	44	97,8	
Item 5							
Alterado (Falha)	10	6,8	9	8,9	1	2,2	0,128*
Não alterado (Passa)	136	93,2	92	91,1	44	97,8	
Item 6							
Alterado (Falha)	7	4,8	4	4,0	3	6,7	0,370*
Não alterado (Passa)	139	95,2	97	96,0	42	93,3	
Item 7							
Alterado (Falha)	5	3,4	3	3,0	2	4,4	0,490*
Não alterado (Passa)	141	96,6	98	97,0	43	95,6	
Item 8							
Alterado (Falha)	13	8,9	11	10,9	2	4,4	0,173*
Não alterado (Passa)	133	91,1	90	89,1	43	95,6	
Item 9							
Alterado (Falha)	6	4,1	5	5,0	1	2,2	0,399*
Não alterado (Passa)	140	95,9	96	95,0	44	97,8	
Item 10							
Alterado (Falha)	10	6,8	7	6,9	3	6,7	0,630*
Não alterado (Passa)	136	93,2	94	93,1	42	93,3	
Item 11							
Alterado (Falha)	24	16,4	21	20,8	3	6,7	0,033
Não alterado (Passa)	122	83,6	80	79,2	42	93,3	
Item 12							
Alterado (Falha)	5	3,4	4	4,0	1	2,2	0,510*
Não alterado (Passa)	141	96,6	97	96,0	44	97,8	
Item 13							
Alterado (Falha)	20	13,7	16	15,8	4	8,9	0,259
Não alterado (Passa)	126	86,3	85	84,2	41	91,1	
Item 14							
Alterado (Falha)	2	1,4	1	1,0	1	2,2	0,523*

Não alterado (Passa)	144	98,6	100	99,0	44	97,8	
Item 15							
Alterado (Falha)	4	2,7	3	3,0	1	2,2	0,638*
Não alterado (Passa)	142	97,3	98	97,0	44	97,8	
Item 16							
Alterado (Falha)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
Não alterado (Passa)	146	100	101	100	45	100	
Item 17							
Alterado (Falha)	9	6,2	8	7,9	1	2,2	0,173*
Não alterado (Passa)	137	93,8	93	92,1	44	97,8	
Item 18							
Alterado (Falha)	16	11,0	15	14,9	1	2,2	0,017*
Não alterado (Passa)	130	89,0	86	85,1	44	97,8	
Item 19							
Alterado (Falha)	16	11,0	15	14,9	1	2,2	0,017*
Não alterado (Passa)	130	89,0	86	85,1	44	97,8	
Item 20							
Alterado (Falha)	18	12,3	12	11,9	6	13,3	0,805
Não alterado (Passa)	128	87,7	89	88,1	39	86,7	
Item 21							
Alterado (Falha)	5	3,4	3	3,0	2	4,4	0,490*
Não alterado (Passa)	141	96,6	98	97,0	43	95,6	
Item 22							
Alterado (Falha)	24	16,4	16	15,8	8	17,8	0,771
Não alterado (Passa)	122	83,6	85	84,2	37	82,2	
Item 23							
Alterado (Falha)	32	21,9	30	29,7	2	4,4	0,001
Não alterado (Passa)	114	78,1	71	70,3	43	95,6	

GE: grupo de expostas; GC: grupo controle; *teste exato de Fisher; **teste do qui-quadrado;

ANEXO A – M-CHAT

Nome da criança: _____ Nº da criança: _____

Respondido por: _____ Grau de parentesco: _____

Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT)

	Seu filho (a):	Sim	Não
1	Gosta de se balançar, de pular em seu joelho, etc.?		
2	Tem interesse por outras crianças?		
3	Gosta de subir em coisas, como escadas ou móveis?		
4	Gosta de brincar de esconder e mostrar o rosto ou de esconde-esconde?		
5	Brinca de “faz-de-conta”, como, fazer de conta que está falando no telefone ou cuidando de bonecas ou outra brincadeira de “faz-de-conta”?		
6	Usa o dedo indicador dele para APONTAR e PEDIR alguma coisa?		
7	Usa o dedo indicador dele para APONTAR, para MOSTRAR interesse em alguma coisa do interesse dele?		
8	Consegue brincar de forma correta com brinquedos pequenos (exemplo: carros ou blocos) sem apenas colocar o brinquedo na boca, remexer no brinquedo ou jogar o brinquedo?		
9	Traz objetos até você para lhe mostrar alguma coisa?		
10	Olha para você nos seus olhos por mais de um ou dois segundos?		
11	Mostra-se hipersensível a barulho (mais incomodado que os outros), chegando a tapar os ouvidos?		
12	Sorri em resposta ao seu rosto ou ao seu sorriso?		
13	Durante uma brincadeira, se você fizer uma expressão corporal ou uma careta, o seu filho imita você?		
14	Responde/olha quando você chama o nome dele?		
15	Se você aponta um brinquedo que esteja longe do seu filho, ele olha para o brinquedo?		
16	Já sabe andar?		
17	Quando você e seu filho estão juntos, realizando uma mesma atividade, o seu filho olha pra o que você está olhando?		
18	Faz movimentos estranhos com os dedos perto do próprio rosto?		
19	Tenta atrair a sua atenção para a atividade dele?		
20	Você alguma vez já se perguntou se seu filho é surdo?		
21	Seu filho entende o que as pessoas dizem?		
22	Algumas vezes fica aéreo, “olhando para o nada” ou caminhando sem direção definida?		
23	Olha para o seu rosto, para ver a sua reação quando vê alguma coisa diferente, não familiar?		

Diana Robins, Deborah Fein e Marianne Barton. Tradução: Milena Pereira Pondé e Mirella Fiuza Losapio

Você teve dúvidas em responder alguma pergunta?

() NÃO

() SIM: QUAL(IS): _____

Resultado final: () Risco para TEA () Não apresentou risco para TEA