

Ionara Aparecida Mendes Cezar<sup>1</sup>  
<https://orcid.org/0000-0002-0842-812-X>

Fernanda Alves Maia<sup>1</sup>  
<https://orcid.org/0000-0002-2532-2933>

Gabriel Mangabeira<sup>2</sup>  
<https://orcid.org/0000-0002-6070-8639>

Ana Júlia Soares Oliveira<sup>3</sup>  
<https://orcid.org/0000-0001-6248-4034>

Laura Vicuna Santos Bandeira<sup>1</sup>  
<https://orcid.org/0000-0003-0984-7788>

Vanessa Souza de Araújo Saeger<sup>1</sup>  
<https://orcid.org/0000-0001-8507-6298>

Steffany Lara Nunes Oliveira<sup>1</sup>  
<https://orcid.org/0000-0002-7500-4634>

Maria Rachel Alves<sup>1</sup>  
<https://orcid.org/0000-0001-5379-2492>

Marise Fagundes Silveira<sup>1</sup>  
<https://orcid.org/0000-0002-8821-3160>

# Um estudo de caso-controle sobre transtorno do espectro autista e prevalência de história familiar de transtornos mentais

*A case-control study about autism spectrum disorder and familiar history of mental disorders*

DOI: 10.1590/0047-2085000000290

## RESUMO

**Objetivo:** Investigar a associação entre o transtorno do espectro autista (TEA) e as coocorrências de transtornos psiquiátricos entre familiares de crianças/adolescentes do norte de Minas Gerais, Brasil. **Métodos:** Realizou-se um estudo de caso-controle constituído por 248 indivíduos com o TEA (casos) e 886 neurotípicos (controles). Foi aplicado um questionário semiestruturado e adotou-se o modelo de regressão logística múltipla na análise dos dados. Para estimar a magnitude das associações, utilizou-se a razão de chances (*odds ratio* – OR) bruta e ajustada. **Resultados:** Observou-se associação positiva e significativa entre o TEA e a presença de familiares com: qualquer transtorno psiquiátrico (OR: 3,68; intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 2,68–5,05), com TEA (OR: 3,37; IC95%: 2,09–5,43), com transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (OR: 2,19; IC95%: 1,41–3,39) e com epilepsia (OR: 1,91; IC95%: 1,20–2,98). **Conclusão:** Este estudo sugere que crianças/adolescentes com TEA têm maior chance de ter história familiar de desordens psiquiátricas, especialmente TEA, TDAH e epilepsia. Esses achados podem ter importantes implicações tanto para a Psiquiatria Clínica quanto para a Saúde Pública, uma vez que podem ser usados para formar um perfil clínico de pessoas com transtorno psiquiátrico que correm risco de ter familiar com TEA.

## PALAVRAS-CHAVE

Transtorno de espectro autista, transtornos mentais, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, comorbidade, epilepsia.

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate the association between ASD and cooccurrences of psychiatric disorders among relatives of children/adolescents from northern Minas Gerais, Brazil. **Methods:** A case-control study was performed, consisting of 248 individuals with ASD (cases) and 886 neurotypical controls. A semi-structured questionnaire and the multiple logistic regression model were adopted in the data analysis. To estimate the magnitude of associations, the crude and adjusted odds ratio (OR) was used. **Results:** There was a positive and significant association between ASD and the presence of relatives with: any psychiatric disorder (OR: 3.68; 95% confidence interval [95%CI]: 2.68–5.05), with ASD (OR: 3.37; 95%CI: 2.09–5.43), with ADHD (OR: 2.19; 95%CI: 1.41–3.39) and epilepsy (OR: 1.91; 95%CI: 1.20–2.98). **Conclusion:** This study suggests that children/adolescents with ASD have a higher chance of family history of psychiatric disorders, especially ASD, ADHD and epilepsy. These findings may have important implications for both Clinical Psychiatry and Public Health, as they can be used to form a clinical profile of people with psychiatric disorders who are at risk of having a family member with ASD.

## KEYWORDS

Autistic spectrum disorder, mental disorders, attention deficit disorder with hyperactivity, comorbidity, epilepsy.

Received in: 2/Jan/2020 Approved in: 19/Jun/2020

1 Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Montes Claros, MG, Brasil.

2 Faculdades Integradas do Norte de Minas (Funorte), Montes Claros, MG, Brasil.

3 Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), Montes Claros, MG, Brasil.

**Address for correspondence:** Fernanda Maia. Avenida Rui Braga, s/nº, Vila Mauricéia 39401-089 – Montes Claros, MG, Brasil

E-mail: falvesmaia@gmail.com



## INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) consiste no comprometimento das habilidades sociais/comunicativas e na presença de comportamentos, de interesses e de atividades restritas, repetitivas e estereotipadas. As manifestações clínicas podem variar dependendo da intensidade, que vai de leve a grave, do nível de desenvolvimento e da idade cronológica da criança<sup>1</sup>.

Dessa forma, os indivíduos com o TEA diferem-se pela gravidade de suas características e por suas coocorrências, dentre as quais se destacam: transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), que acomete aproximadamente 50% a 80% dos indivíduos com TEA<sup>2-6</sup>; deficiência intelectual (DI), em, pelo menos, 60%<sup>7,8</sup>; e epilepsia, em cerca de 30%<sup>9</sup>. Estudos apontam que 50% a 98% das pessoas com o TEA apresentam, no mínimo, um transtorno psiquiátrico associado<sup>1,10-12</sup>. Nesse contexto, pode-se hipotetizar que parentes de pessoas com TEA podem ter vulnerabilidade genética e/ou ambiental mediada por diferentes transtornos psiquiátricos e do neurodesenvolvimento.

Contudo, apesar de, entre seus fatores etiológicos, estarem envolvidas a interação de inúmeros genes e fatores ambientais<sup>13,14</sup>, a interação de múltiplos genes dentro do genoma de uma mesma pessoa e combinações distintas de genes em diferentes indivíduos, os conhecimentos acerca da etiologia do TEA ainda estão pouco fundamentados<sup>15</sup>. Acredita-se que exista uma predisposição familiar, talvez genética, que se mostra de maneira diferente nos pais e nos filhos<sup>16</sup>.

Vários estudos demonstraram que a presença de transtornos psiquiátricos é mais comum em familiares de pessoas com o TEA<sup>5,8,16-19</sup>, o que coloca em pauta a possibilidade de o TEA e esses transtornos compartilharem fatores genéticos e familiares comuns<sup>8,16</sup>. Além disso, estudos identificaram aumento na chance do TEA em crianças com pais ou irmãos com esse transtorno<sup>12,17,19,20</sup>.

Entretanto, constatou-se uma carência de estudos que analisaram a associação entre o histórico familiar de transtornos psiquiátricos e o TEA, especialmente na população latino-americana. Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo investigar a associação entre o TEA e as coocorrências de transtornos psiquiátricos entre familiares de crianças/adolescentes do norte de Minas Gerais, Brasil.

## MÉTODOS

Trata-se de um recorte de um estudo de caso-controle realizado na cidade de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. Essa é a mesma população estudada em estudos recentemente publicados, sobre idade dos pais e sobre fatores pós-natais de crianças/adolescentes com o TEA<sup>21,22</sup>, em que a metodologia foi descrita com detalhes.

O tamanho amostral foi planejado para estudo de caso-controle independente, visando estimar uma *odds ratio* (OR) de 1,9, dada uma probabilidade de 0,18 de exposição entre os controles<sup>23-25</sup>. Definiu-se um poder do estudo de 80%, nível de significância de 0,05 e quatro controles por caso. Acrescentou-se 10% para compensar possíveis perdas e adotou-se *deff* de 1,5 para correção do efeito do desenho. O tamanho da amostra necessário foi definido em 213 casos e 930 controles.

Os critérios de inclusão do grupo caso foram: possuir laudo médico com diagnóstico do TEA confirmado pelos profissionais que os acompanhavam na Associação Norte Mineira de Apoio ao Autista (ANDA) e em clínicas especializadas; ter mães que tenham respondido positivamente à pergunta do instrumento de coleta de dados "Seu filho tem diagnóstico do TEA?". Assim, após os critérios de inclusão, o grupo caso compreendeu 248 pessoas com idades entre 2 e 15 anos.

Já para o grupo controle, utilizaram-se como critérios de inclusão: estar matriculado na mesma escola em que os casos estudavam e não apresentar sinais do TEA. Esse critério foi verificado por meio do *Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT)*<sup>26</sup>. As mães dessas crianças foram contatadas e um total de 886 foi incluído.

A coleta dos dados foi conduzida de forma presencial e individual, em local e horário previamente agendados, conforme a disponibilidade das mães. Uma equipe, anteriormente treinada, constituída por estudantes de iniciação científica, fez os agendamentos e realizou as entrevistas. Utilizou-se um instrumento semiestruturado, elaborado com base em uma revisão de literatura e revisado por uma equipe multiprofissional. Previamente à coleta dos dados, foi realizado um estudo piloto.

As variáveis analisadas foram reunidas em três grupos: dados da criança/adolescente, características da mãe e transtornos familiares entre parentes. Os dados da criança/adolescente foram: sexo (masculino e feminino); ordem de nascimento (primogênito e não primogênito); presença de sofrimento fetal. As características maternas foram: cor de pele autodeclarada (branca e não branca); idade no parto (<25, 25-34 e ≥35 anos). Considerou-se a presença de transtorno psiquiátrico quando a mãe da criança/adolescente relatou que o familiar apresentava laudo médico do TEA e/ou TDAH e/ou DI e/ou epilepsia.

Foram realizadas distribuições de frequência de todas as variáveis, segundo os grupos caso e controle. Com o intuito de avaliar a associação entre o TEA e as demais variáveis, utilizou-se o teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ), e aquelas variáveis que apresentaram nível descritivo (valor de p) menor que 0,20 foram selecionadas para análise múltipla. Na análise múltipla, adotou-se o modelo de regressão logística, cuja magnitude da associação entre o desfecho e as variáveis independentes foi estimada pela OR, com respectivos intervalos de confiança de 95%. Para avaliar a qualidade de ajuste do modelo,

foram adotados o teste Hosmer-Lemeshow e a estatística pseudo-R<sup>2</sup> Nagelkerke.

Foram ajustados dois modelos múltiplos: modelo 1, incluindo apenas a variável ter familiar com qualquer transtorno psiquiátrico, e modelo 2, que considerou as variáveis ter familiar com TEA, TDAH, DI e epilepsia. Todos os modelos foram ajustados pelas variáveis de controle: sexo da criança, ordem de nascimento, sofrimento fetal, cor da pele materna e idade materna. As análises estatísticas dos dados foram realizadas utilizando-se o *software* estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 23.0 (IBM – Chicago, EUA).

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob o parecer nº 534.000/14. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## RESULTADOS

Foram incluídas 1.134 crianças/adolescentes, das quais 248 apresentavam diagnóstico do TEA (grupo caso) e 886 eram neurotípicas, sem sinais do TEA (grupo controle). A média de idade foi de 6,4 anos (DP = 3,6) no grupo caso e de 6,6 anos (DP = 3,4) no grupo controle ( $p = 0,521$ ), com idade mínima de 2 e máxima de 15 anos. Os grupos ainda foram semelhantes em relação à faixa etária, ao tipo de escola que frequen-

tavam, à classe socioeconômica e ao tipo de residência que habitavam (Tabela 1).

Na análise bivariada, verificaram-se associações positivas entre TEA e presença de familiares com transtornos psiquiátricos, bem como as demais variáveis relacionadas aos fatores da criança e dos genitores (Tabelas 1 e 2). Todas essas variáveis foram selecionadas para a análise múltipla.

Na análise múltipla, observou-se associação positiva e significativa entre TEA e a presença de familiares com qualquer transtorno psiquiátrico (modelo 1), com TEA, com TDAH e com epilepsia (modelo 2 – tabela 3).

## DISCUSSÃO

Muitas pessoas com o TEA apresentam sintomas psiquiátricos que não fazem parte dos critérios diagnósticos para esse transtorno. Aproximadamente 70% dos indivíduos com o TEA podem apresentar um e 40% podem ter dois ou mais transtornos psiquiátricos comórbidos<sup>1</sup>. No presente estudo de caso-controle realizado em uma população brasileira, os resultados apontaram que crianças e adolescentes com o TEA têm cerca de quatro vezes mais chance de ter um familiar com qualquer transtorno psiquiátrico, de três vezes de ter um familiar com TEA e de duas vezes de ter um familiar com TDAH e/ou epilepsia.

**Tabela 1.** Distribuição dos casos e controles segundo características das crianças e dos genitores – Montes Claros, MG, 2016

Variáveis	Grupo caso n (%) n = 248	Grupo controle n (%) n = 886	Total* n (%) n = 1084	OR <sub>b</sub> (IC95%)	p-valor**
<b>Características das crianças</b>					
<b>Sexo</b>					
Masculino	201 (81,0)	449 (50,7)	650 (57,3)	4,16 (2,95-5,87)	<0,001
Feminino	47 (19,0)	437 (49,3)	484 (42,7)	1,00	
<b>Ordem de nascimento</b>					
Primogênito	138 (57,0)	422 (48,7)	560 (50,5)	1,40 (1,05-1,86)	0,023
Não primogênito	104 (43,0)	444 (51,3)	548 (49,5)	1,00	
<b>Sofrimento fetal</b>					
Sim	50 (20,2)	82 (9,3)	132 (11,6)	2,48 (1,69-3,64)	<0,001
Não	198 (79,8)	804 (90,7)	1002 (88,4)	1,00	
Características materna					
<b>Cor de pele (autodeclarada)</b>					
Branca	66 (26,6)	149 (16,8)	215 (19,0)	1,79 (1,29-2,50)	0,001
Não branca	182 (73,4)	737 (83,2)	919 (81,0)	1,00	
<b>Idade no parto (em anos)</b>					
≥35	53 (21,4)	149 (16,8)	202 (17,8)	2,27 (1,46-3,53)	<0,001
25 a 34	149 (60,1)	443 (50,0)	592 (52,2)	2,15 (1,50-3,09)	<0,001
<25	46 (18,5)	294 (32)	340 (30,0)	1,00	

\* Os totais podem variar em função das variáveis que não foram respondidas (*missing*).

\*\* Teste qui-quadrado.

**Tabela 2.** Distribuição dos casos e controles segundo histórico de transtornos familiares entre parentes das crianças/adolescente com TEA – Montes Claros, MG, 2016

Variáveis	Grupo caso n (%) 248	Grupo controle n (%) 886	Total* n (%)	OR <sub>b</sub> (IC95%)	p-valor**
<b>Possui familiar com qualquer transtorno psiquiátrico</b>					
Sim	152 (61,3)	263 (29,7)	415 (36,6)	3,73 (2,80-5,03)	<0,001
Não	96 (38,7)	623 (70,3)	717 (63,4)	1,00	
<b>Possui familiar com TEA</b>					
Sim (1º grau)	13 (5,2)	1 (0,1)	14 (1,2)	54,77 (7,12-421,17)	<0,001
Sim (2º grau ou mais)	38 (15,3)	55 (6,2)	93 (8,2)	2,91 (1,87-4,53)	<0,001
Não	197 (79,4)	830 (93,7)	1027 (90,6)	1,00	
<b>Possui familiar com TDAH</b>					
Sim (1º grau)	10 (4,0)	10 (1,1)	20 (1,8)	4,21 (1,73-10,27)	<0,001
Sim (2º grau ou mais)	46 (18,5)	67 (7,6)	113 (10,0)	2,89 (1,93-4,35)	<0,001
Não	192 (77,4)	809 (91,3)	1001 (88,3)	1,00	
<b>Possui familiar com DI</b>					
Sim (1º grau)	2 (0,8)	7 (0,8)	9 (0,8)	1,08 (0,23-5,29)	0,914
Sim (2º grau ou mais)	27 (10,9)	41 (4,7)	68 (6,0)	2,52 (1,51-4,18)	<0,001
Não	218 (88,3)	832 (94,5)	1050 (93,2)	1,00	
<b>Possui familiar com epilepsia</b>					
Sim (1º grau)	5 (2,0)	18 (2,0)	23 (2,0)	1,07 (0,39-2,91)	0,898
Sim (2º grau ou mais)	37 (14,9)	76 (8,6)	113 (10,0)	1,87 (1,23-2,85)	0,004
Não	208 (83,1)	792 (89,4)	998 (88,0)	1,00	

OR<sub>b</sub>: odds ratio bruta; IC: intervalo de confiança.

\* Os totais podem variar em função das variáveis que não foram respondidas (missing).

\*\* Teste qui-quadrado.

**Tabela 3.** Odds ratio ajustada, com respectivos intervalos de confiança de 95%, para o transtorno do espectro do autismo segundo transtornos familiares entre parentes das crianças/adolescentes – Montes Claros, MG, 2016

	Modelo 1*		Modelo 2**	
	OR <sub>a</sub> (IC-95%)	p-valor*	OR <sub>a</sub> (IC95%)	p-valor**
<b>Possui familiar com qualquer transtorno psiquiátrico</b>				
Sim	3,68 (2,68-5,05)	<0,001	-	-
Não	1,00			
<b>Possui familiar com TEA</b>				
Sim	-	-	3,37 (2,09-5,43)	<0,001
Não			1,00	
<b>Possui familiar com TDAH</b>				
Sim	-	-	2,19 (1,41-3,39)	<0,001
Não			1,00	
<b>Possui familiar com DI</b>				
Sim	-	-	1,77 (0,97-3,23)	0,061
Não			1,00	
<b>Possui familiar com epilepsia</b>				
Sim	-	-	1,91 (1,20-2,98)	0,006
Não			1,00	

Ajustado para sexo da criança, ordem de nascimento, sofrimento fetal, cor de pele materna e idade materna.

OR<sub>a</sub>: odds ratio ajustada; IC: intervalo de confiança.

\* X<sup>2</sup>HL = 0,363; pseudo-R<sup>2</sup>N = 0,24; -2 log<sub>v</sub> = 973,5.

\*\* X<sup>2</sup>HL = 0,29; pseudo-R<sup>2</sup>N = 0,24; -2 log<sub>v</sub> = 973,6.

HL: teste Hosmer-Lemeshow; N: Nagelkerke; V: verossimilhança.

A etiologia do TEA é complexa e envolve múltiplos genes em combinação com fatores externos<sup>13,14</sup>, sendo possível que o TEA e outros distúrbios psiquiátricos resultem de alguns genes comuns, podendo variar na expressão e em combinação com outros fatores<sup>16</sup>.

Verificou-se que as chances de distúrbios psiquiátricos na família de crianças e de adolescentes com TEA são maiores do que nas famílias das crianças neurotípicas. Esses resultados são semelhantes ao de outros estudos<sup>8,12,16,18,19,27-29</sup>. Fairthorne *et al.* (2016) apontaram que mulheres com pelo menos um registro em ambulatório psiquiátrico tinham duas vezes mais chances de ter um filho com TEA e que as chances eram maiores quando os filhos também tinham DI em comparação àqueles sem DI, além de os fatores etiológicos subjacentes a esses transtornos serem diferentes. Daniel *et al.* (2008) constataram que mães que vivenciaram alguma condição psiquiátrica antes do nascimento do filho tiveram mais do que o dobro de chances de ter um filho com TEA e que a magnitude da associação entre qualquer diagnóstico parental e o TEA foi maior quando o diagnóstico dos pais foi definido antes do nascimento do filho, mas permaneceu elevado para diagnósticos psiquiátricos maternos após o nascimento e após o diagnóstico da criança.

Larsson *et al.* (2005) verificaram que distúrbios psiquiátricos parentais preexistentes estavam associados a taxas de TEA na prole e que filhos de pais com um transtorno psiquiátrico podem ter maior probabilidade de serem diagnosticados com TEA do que os filhos de outros pais. Rosa *et al.* (2016) e Jokiranta-Olkonieni *et al.* (2016) mostraram que ser irmão de pessoa com o TEA aumenta o risco de desenvolver um transtorno psiquiátrico. Xie *et al.* (2019) apontaram que pessoas com TEA tinham pelo menos um dos pais com histórico de distúrbios mentais e/ou neurológicos.

As metanálises realizadas em 2005 e 2019 também apontaram, respectivamente, que existe associações entre distúrbios psiquiátricos dos pais e o diagnóstico do TEA dos filhos e uma maior prevalência de psicopatologia em pais de crianças com o TEA<sup>27,28</sup>.

Esses achados podem ser explicados pelo fato de as mulheres com transtorno psiquiátrico terem níveis mais baixos de autocuidado do que outras mulheres, como maior uso de tabaco, abuso de substâncias e aumento do consumo de álcool<sup>30</sup>, uso de medicamentos para os transtornos psiquiátricos<sup>31</sup> e nível mais alto de complicações obstétricas<sup>32</sup>. Esses comportamentos durante a gravidez podem aumentar o risco de ter um filho com o TEA<sup>31</sup>. Assim, a associação entre as condições psiquiátricas preexistentes e o TEA nos filhos pode ser devida a fatores genéticos ou ambientais<sup>8</sup>.

Além desses fatores, Daniels *et al.* (2008) apontaram que ter um transtorno psiquiátrico pode influenciar os pais a avaliarem seus filhos em relação a condições psiquiátricas e, conseqüentemente, resultar em um maior número de diagnóstico do TEA ou, inversamente, que um filho com TEA

pode levar à depressão entre os pais e elevar a associação entre o diagnóstico dos pais e do filho. Larsson *et al.* (2005) mostraram que o contato mais próximo dos pais com transtornos psiquiátricos com o serviço de diagnósticos pode aumentar o número de diagnósticos do filho<sup>18</sup>.

Neste estudo, as maiores associações foram observadas para a coocorrência de familiar com TEA em crianças/adolescentes com o mesmo transtorno. Com uma proporção de 5% para familiares de primeiro grau e de 15% para familiares de qualquer outro grau de parentesco *versus* 0,1% e 6%, respectivamente, para aquelas sem TEA. Isso está em concordância com os achados de Xie *et al.* (2019), que relataram que a história familiar de coocorrência do TEA é o fator de risco com maior força de associação conhecido para o TEA<sup>29</sup>. Na análise múltipla, essa associação permaneceu significativa e mostrou que as crianças/adolescente com TEA são mais propensas a ter um familiar com o mesmo transtorno. Esses resultados são semelhantes aos encontrados por outros autores<sup>12,17,19,20,29,33,34</sup>.

Jokiranta-Olkonieni *et al.* (2016) apontaram que pessoas com TEA tiveram a chance aumentada de 11,7 vezes de ter irmãos também com TEA. Xie *et al.* (2019) mostraram que o TEA, com e sem DI, apresentou diferentes padrões de associação familiar, com maiores chances do TEA entre aqueles que possuíam parentes de primeiro grau com esse transtorno. Hamade *et al.* (2013) e Dodds *et al.* (2011) relataram que ter um irmão com o TEA aumenta a probabilidade de desenvolver o transtorno. Sandin *et al.* (2014) verificaram que o risco do TEA aumenta 10 vezes se um irmão, por parte de pai e de mãe, tiver o diagnóstico e cerca de duas vezes se um primo tiver o diagnóstico. Esses resultados justificam a herdabilidade de aproximadamente 50% para o TEA<sup>20</sup>.

Entre os distúrbios psiquiátricos estudados, além do TEA, o que mostrou maior associação com o TEA foi o TDAH, semelhante aos achados de estudos prévios<sup>5,6,19</sup>. Rommelse *et al.* (2010) apontaram que o TEA e o TDAH podem coocorrer em famílias, com um filho com TDAH e o outro filho com TEA, ou mesmo uma combinação de ambos os transtornos no mesmo filho<sup>19</sup>.

Em estudo para estimar a prevalência de sintomas do TDAH em pais de crianças com TEA, também realizado no Brasil, os autores verificaram que sintomas de TDAH estavam presentes em, aproximadamente, 10% dos genitores de crianças com diagnóstico do TEA. Essa prevalência foi maior do que a encontrada na população adulta em geral e inferior à encontrada em pacientes psiquiátricos em geral<sup>5</sup>. Jokiranta-Olkonieni *et al.* (2016) apontaram que pessoas com TEA tiveram a chance aumentada de 3,7 vezes de ter irmãos com TDAH.

A alta prevalência do TDAH nos pais de pessoas com o TEA pode ser explicada por esses transtornos do neurodesenvolvimento coocorerem em uma mesma pessoa<sup>2-6</sup>, serem altamente hereditários<sup>6</sup>, possuírem um elo genético

comum<sup>6,35-37</sup>, partilharem irregularidades cerebrais<sup>6</sup> e serem resultantes de acasalamentos cruzados entre os genitores<sup>11</sup>.

Em uma revisão, Rommelse *et al.* (2010) apontaram que, em estudos com famílias e com gêmeos, o TEA e o TDAH se originam de fatores familiares/genéticos parcialmente semelhantes<sup>6</sup>. Estudos com gêmeos<sup>36,37</sup> e com irmãos<sup>35</sup> também mostraram que a influência genética é compartilhada entre esses transtornos. Além disso, em outra revisão de literatura, foi verificado que a fisiopatologia do TEA e do TDAH compartilham anormalidades cerebrais estruturais e funcionais muito semelhantes<sup>6</sup>. Esses argumentos genéticos e neurobiológicos compartilhados podem explicar por que ambos os transtornos ocorrem com tanta frequência no mesmo paciente e em familiares<sup>38</sup>.

Outra explicação adicional, também relacionada a fatores genéticos, para a coocorrência frequente do TEA e do TDAH é que acasalamentos (cruzados) podem ocorrer entre pais de crianças com esses distúrbios, ou seja, adultos com características do TEA atraem cônjuges com características do TDAH, e vice-versa<sup>38</sup>. Porém, em seu estudo, van Steijn *et al.* (2012) concluíram que o acasalamento cruzado para TEA e TDAH não explicam, em sua totalidade, a ocorrência frequente desses distúrbios nas famílias, já que os seus resultados mostraram que o TDAH dos pais é preditivo do TEA nos filhos, mas não vice-versa.

No presente estudo, ter familiar com DI apresentou associação significativa com o TEA apenas na análise bivariada, resultados diferentes dos encontrados por outros estudos que mostraram que pessoas com o TEA tinham maior chance de ter um familiar com DI<sup>8,19,29,39</sup>. O TEA e a DI apresentam algumas semelhanças clínicas como deficiências de linguagem<sup>8,40</sup> e comorbidades como a epilepsia<sup>8</sup>. Apresentam, ainda, fatores genéticos compartilhados. Esses transtornos coexistem e, aproximadamente, 60% das crianças com TEA também apresentam DI, enquanto cerca de 15% das crianças com DI também têm TEA<sup>8,41</sup>.

Esses achados reforçam que ambos os transtornos podem compartilhar características genéticas e ambientais<sup>8,41</sup>. Entretanto, a relação entre esses transtornos ainda é mal compreendida<sup>8,41</sup>. Apesar de ambas as condições terem fatores ambientais envolvidos na sua etiologia<sup>31</sup>, a do TEA ainda é desconhecida, com vários genes envolvidos<sup>13</sup>, enquanto a da DI tem uma clara causa biomédica<sup>42</sup>.

A epilepsia é uma condição que está relacionada com TEA e DI e ambas as condições podem compartilhar alterações de vias comuns envolvidas na maturação do neurodesenvolvimento e no funcionamento neural<sup>43</sup>. Strasser *et al.* (2018), em metanálise realizada em 2018, verificaram que a presença tanto de TEA quanto de epilepsia aumenta significativamente o risco para o outro distúrbio, e o efeito foi aumentado pela presença de DI<sup>44</sup>.

As crianças e adolescentes do presente estudo mostraram maior chance de ter familiar com epilepsia, assim como

em outros estudos<sup>43,45</sup>. Sundelin *et al.* (2016), em um estudo de coorte com mais de 85.000 indivíduos com epilepsia, verificaram um risco aumentado do TEA em parentes de primeiro grau e que irmãos e filhos de indivíduos com epilepsia apresentavam risco mais elevado para o TEA. Esses autores também concluíram que havia uma relação bidirecional entre epilepsia e TEA, ou seja, indivíduos com epilepsia também apresentavam risco aumentado de ter um diagnóstico de TEA. Amiet *et al.* (2013) observaram que, em famílias multiplex, quando mais de um membro da família tem TEA, 12,8% das pessoas tinham epilepsia, e quando analisaram famílias simplex, quando apenas um membro tem TEA, apenas 2,4% apresentavam epilepsia e 2,2% dos irmãos sem TEA tinham epilepsia<sup>43</sup>.

O alto risco do TEA na prole de pessoas com epilepsia pode ser devido à exposição fetal a medicamentos antiepilépticos<sup>45,44</sup>. Strasser *et al.* (2018) sugerem que pode haver uma causa genética comum entre os dois transtornos, que predispõe os indivíduos à alta comorbidade observada entre as condições, pois a presença de um distúrbio aumenta a probabilidade do desenvolvimento do outro<sup>44</sup>.

Em termos de mecanismos fisiopatológicos, foi proposto que a comorbidade entre TEA e epilepsia pode ser devida ao compartilhamento de mecanismos que resultam em plasticidade anormal de origem genética<sup>43</sup>. Além de várias vias biológicas poderem estar envolvidas, incluindo a regulação da transcrição dos genes, crescimento celular, função do canal sináptico e manutenção da estrutura sináptica<sup>3</sup>.

Este estudo apresentou algumas limitações: fonte dos dados baseado em relatos das mães, o que pode ter sido sujeito ao viés de memória; diagnóstico do TEA realizado por diferentes equipes. Entretanto, é o primeiro estudo sobre o TEA realizado na América Latina com uma dimensão amostral dessa magnitude (248 casos e 886 controles), com análises ajustadas para diversos fatores sabidamente associados ao TEA e a distúrbios psiquiátricos; e o diagnóstico dos indivíduos do grupo caso não foi apenas relatada, sendo confirmado por profissionais habilitados.

## CONCLUSÕES

Este estudo sugere que existe associação positiva entre o TEA e história familiar de distúrbios psiquiátricos, especialmente TEA, TDAH e epilepsia. Esses achados podem ter importantes implicações tanto para a Psiquiatria Clínica quanto para a Saúde Pública, uma vez que podem ser adotados para formar um perfil clínico de pessoas com transtorno psiquiátrico que correm risco de ter familiar com TEA.

Deve-se enfatizar, aos profissionais de saúde que trabalham com transtornos psiquiátricos, sobre a importância em ter cuidado especial com familiares em relação aos sinais do TEA, pois essa medida pode facilitar o diagnóstico e a

intervenção imediatas e, conseqüentemente, levar a melhor prognóstico para as pessoas com esse transtorno.

## CONTRIBUIÇÕES INDIVIDUAIS

**Ionara Aparecida Mendes Cezar, Fernanda Alves Maia e Marise Fagundes Silveira** – Participaram de todas as fases do estudo – coleta, análise e interpretação de dados, redação e revisão crítica do texto.

**Gabriel Lopes Mangabeira, Vanessa Souza de Araújo Saeger, Laura Vicuña Santos Bandeira, Steffany Nunes Oliveira, Maria Rachel Alves** – Contribuíram na análise e interpretação de dados e na redação do texto.

**Ana Júlia Soares Oliveira** – Participou da coleta dos dados e na redação do artigo.

Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final e concordam em prestar contas de todos os aspectos do trabalho.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (Fapemig), cujo financiamento baseou-se no Processo CDS-APQ-02346-14 (Edital 01/2014 – Demanda Universal); ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes); à Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes); aos estudantes de Iniciação Científica; aos membros do grupo de pesquisa SAMTEA; à Associação Norte Mineira de Apoio ao Autista (ANDA); às mães e aos gestores das escolas.

## REFERÊNCIAS

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013. 947p.
- Pondé MP, Novaes CM, Losapio MF. Frequency of symptoms of attention deficit and hyperactivity disorder in autistic children. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(1):103-6.
- Lee DO, Ousley OY. Attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in a clinic sample of children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16(6):737-46.
- Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*. 2003;2(2):104-13.
- Bonatto SJ, Kerner M, Merelles S, Pondé MP. The prevalence of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in parents of children with autism spectrum disorder. *Psychiatry Res*. 2016;240:1-3.
- Rommelse NN, Franke B, Geurts HM, Hartman CA, Buitelaar JK. Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(3):281-95.
- Leonard H, Glasson E, Nassar N, Whitehouse A, Bebbington A, Bourke J, et al. Autism and intellectual disability are differentially related to sociodemographic background at birth. *PLoS One*. 2011;6(3):e17875.
- Fairthorne J, Hammond G, Bourke J, de Klerk N, Leonard H. Maternal Psychiatric Disorder and the Risk of Autism Spectrum Disorder or Intellectual Disability in Subsequent Offspring. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(2):523-33.
- Pereira A, Pegoraro LFL, Cendes F. Autismo e epilepsia: modelos e mecanismos. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2012;18(3):92-6.
- Joshi G, Petty C, Wozniak J, Henin A, Fried R, Galdo M, et al. The heavy burden of psychiatric comorbidity in youth with autism spectrum disorders: a large comparative study of a psychiatrically referred population. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(11):1361-70.
- van Steensel FJ, Bögels SM, de Bruin EI. Psychiatric Comorbidity in Children with Autism Spectrum Disorders: A Comparison with Children with ADHD. *J Child Fam Stud*. 2013;22(3):368-76.
- Rosa M, Puig O, Lázaro L, Calvo R. Socioeconomic status and intelligence quotient as predictors of psychiatric disorders in children and adolescents with high-functioning autism spectrum disorder and in their siblings. *Autism*. 2016;20(8):963-72.
- Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, Keramarrec S, Cohen D, Bronsard G, et al. Gene × Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Front Psychiatry*. 2014;5:53.
- Keil KP, Lein PJ. DNA methylation: a mechanism linking environmental chemical exposures to risk of autism spectrum disorders? *Environ Epigenet*. 2016;2(1):1-15.
- Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, Giarelli E, Grether JK, Levy SE, et al. The Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu. Rev. Public Health*. 2007;28:235-58.
- Daniels JL, Forssen U, Hultman CM, Cnattingius S, Savitz DA, Feychting M, et al. Parental psychiatric disorders associated with autism spectrum disorders in the offspring. *Pediatrics*. 2008;121(5):1357-62.
- Eriksson MA, Westerlund J, Anderlid BM, Gillberg C, Fernell E. First-degree relatives of young children with autism spectrum disorders: some gender aspects. *Res Dev Disabil*. 2012;33(5):1642-8.
- Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Agerbo E, et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol*. 2005;161(10):916-25.
- Jokiranta-Olkinie E, Cheslack-Postava K, Sucksdorff D, Suominen A, Gyllenberg D, Chudal R, et al. Risk of Psychiatric and Neurodevelopmental Disorders Among Siblings of Proband With Autism Spectrum Disorders. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(6):622-9.
- Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The Familial Risk of Autism. *JAMA*. 2014;311(17):1770-7.
- Maia FA, Oliveira LMM, Alves MR, Bandeira LVS, Silva VB, Nunes NF, et al. Transtorno do espectro do autismo e idade dos genitores: estudo de caso-controlado no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2018;34(8):e00109917.
- Maia FA, Oliveira LMM, Almeida MTC, Alves MR, Saeger VSA, Silva VB, et al. Autism Spectrum Disorder and Postnatal Factors: A Case-Control Study In Brazil. *Rev Paul Pediatr*. 2019;37(4):398-405.
- Quinlan CA, McVeigh KH, Driver CR, Govind P, Karpati A. Parental Age and Autism Spectrum Disorders Among New York City Children 0-36 Months of Age. *Matern Child Health J*. 2015;19(8):1783-90.
- Budi LPR, Sitaresmi MN, Windiani IGAT. Paternal and maternal age at pregnancy and autism spectrum disorders in offspring. *Paediatr Indones*. 2015;55(6):345-51.
- Xavier RB, Jannotti CB, Silva KS, Martins AC. Reproductive risk and family income: analysis of the profile of pregnant women. *Ciênc Saude Coletiva*. 2013;18:1161-71.
- Losapio MF, Pondé MP. Translation into Portuguese of the M-CHAT Scale for early screening of autism. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*. 2008;30:221-9.
- Yirmiya N, Shaked M. Psychiatric disorders in parents of children with autism: a meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;1:69-83.
- Schnabel A, Youssef GJ, Hallford DJ, Hartley EJ, McGillivray JA, Stewart M, et al. Psychopathology in parents of children with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis of prevalence. *Autism*. 2020;24:26-40.

29. Xie S, Karlsson H, Dalman C, Widman L, Rai D, Gardner RM, et al. Family History of Mental and Neurological Disorders and Risk of Autism. *JAMA Netw Open*. 2019;2(3):e190154.
30. Lawrence D, Kisely S, Pais J. The epidemiology of excess mortality in people with mental illness. *Can J Psychiatry*. 2010;55(12):752-60.
31. Langridge AT, Glasson EJ, Nassar N, Jacoby P, Pennell C, Hagan R, et al. Maternal conditions and perinatal characteristics associated with autism spectrum disorder and intellectual disability. *PLoS One*. 2013;8(1):e50963.
32. Yeorgin-Allsopp M, Murphy CC, Cordero JF, Decoufle P, Hollowell JG. Reported biomedical causes and associated medical conditions for mental retardation among 10-year-old children, metropolitan Atlanta, 1985 to 1987. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(3):142-9.
33. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *J Autism Dev Disord*. 2011;41(7):891-902.
34. Hamade A, Salameh P, Medlej-Hashim M, Hajj-Moussa E, Saadallah-Zeidan N, Rizk F. Autism in children and correlates in Lebanon: a pilot case-control study. *J Res Health Sci*. 2013;13(2):119-24.
35. Nijmeijer JS, Arias-Vásquez A, Rommelse NNJ, Altink ME. Identifying loci for the overlap between attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder using a genome-wide QTL linkage approach. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(7):675-85.
36. Reiersen AM, Constantino JN, Grimmer M, Martin NG, Todd RD. Evidence for Shared Genetic Influences on Self-Reported ADHD and Autistic Symptoms in Young Adult Australian Twins. *Twin Res Hum Genet*. 2008;11(6):579-85.
37. Ronald A, Simonoff E, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. Evidence for overlapping genetic influences on autistic and ADHD behaviours in a community twin sample. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008;49(5):535-42.
38. Van Steijn DJ, Richards JS, Oerlemans AM, de Ruiter SW, van Aken MA, Franke B, et al. The co-occurrence of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in parents of children with ASD or ASD with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012;53(9):954-63.
39. Olsson MB, Hwang CP. Depression in mothers and fathers of children with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 2001;45(Pt 6):535-43.
40. Matson JL, Shoemaker M. Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil*. 2009;30(6):1107-14.
41. Mefford HC, Batshaw ML, Hoffman EP. Genomics, intellectual disability, and autism. *N Engl J Med*. 2012;366(8):733-43.
42. Petterson B, Leonard H, Bourke J, Sanders R, Chalmers R, Jacoby P, et al. IDEA (Intellectual Disability Exploring Answers): A population-based database for intellectual disability in Western Australia. *Ann Hum Biol*. 2005 Mar-Apr;32(2):237-43.
43. Amiet C, Gourfinkel-An I, Laurent C. Does epilepsy in multiplex autism pedigrees define a different subgroup in terms of clinical characteristics and genetic risk? *Mol Autism*. 2013;4(4):1-16.
44. Strasser L, Downes M, Kung J, Cross JH, De Haan M. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(1):19-29.
45. Sundelin HE, Larsson H, Lichtenstein P, Almqvist C, Hultman CM, Tomson T, et al. Autism and epilepsy: A population-based nationwide cohort study. *Neurology*. 2016;87(2):192-7.