

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

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

NATÁLIA LISCE FIORAVANTE DINIZ

SINAIS PRECOSES DE RISCO DE AUTISMO EM BEBÊS COM SÍNDROME
DE DOWN

EARLY AUTISM RISK SIGNS IN INFANTS WITH DOWN SYNDROME

Belo Horizonte
2020

NATÁLIA LISCE FIORAVANTE DINIZ

SINAIS PRECOSES DE RISCO DE AUTISMO EM BEBÊS COM SÍNDROME
DE DOWN

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde – Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof^a Eugênia Ribeiro Valadares

Coorientadora: Prof^a Erika Maria Parlato-Oliveira

Linha de pesquisa: Distúrbios do período perinatal e neonatal aspectos clínicos e genéticos

Belo Horizonte
2020

D585s Diniz, Natália Lisce Fioravante.
Sinais precoces de risco autismo em bebês com Síndrome de Down [manuscrito]. / Natália Lisce Fioravante Diniz. - - Belo Horizonte: 2019.

??f.: il.

Orientador (a): Eugênia Ribeiro Valadares.

Coorientador (a): Erika Maria Parlato Oliveira.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Transtorno Autístico. 2. Síndrome de Down. 3. Diagnóstico. 4. Lactente. 5. Dissertação Acadêmica. I. Valadares, Eugênia Ribeiro. II. Oliveira, Erika Maria Parlato. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WS 350.8.P4



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

SINAIS PRECOSES DE AUTISMO EM BEBÊS COM SÍNDROME DE DOWN

NATÁLIA LISCE FIORAVANTE DINIZ

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE - SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE, área de concentração em CIÊNCIAS DA SAÚDE.

Aprovada em 19 de fevereiro de 2020, pela banca constituída pelos membros:

Prof.ª Eugênia Ribeiro Valadares - Orientadora
UFMG

Prof.ª Erika Maria Parlato Oliveira – Coorientadora (Videoconferência)
UPD

Prof.ª Liubiana Arantes de Araujo Regazzoni
UFMG

Prof.ª Ana Paula Ramos de Souza (Videoconferência)
UFSM

Belo Horizonte, 19 de fevereiro de 2020.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Fábio Alves

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Mário Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina

Prof^a. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Prof^a. Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Pediatria

Prof^a. Mônica Maria de Almeida Vasconcelos

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

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

Prof^a. Roberta Maia de Castro Romanelli

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

Prof^a. Débora Marques de Miranda

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva – Titular

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira – Suplente

Prof. Jorge Andrade Pinto – Titular

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira – Suplente

Prof^a. Helena Maria Gonçalves Becker – Titular

Prof^a. Ana Cristina Côrtes Gama – Suplente

Prof^a. Roberta Maia de Castro Romanelli – Titular

Prof^a. Luana Caroline dos Santos – Suplente

Prof^a. Juliana Gurgel – Titular

Prof^a. Ivani Novato Silva – Suplente

Prof^a. Débora Marques de Miranda – Titular

Prof. Leandro Fernandes Malloy Diniz – Suplente

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro – Titular

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina – Suplente

Prof^a. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana – Titular

Prof^a. Lêni Márcia Anchieta – Suplente

Ariene Silva do Carmo – Discente Titular

Elisângela Pessoa de Aguiar – Discente Suplente

“Our differences are our strength as a species and a world community.”

(Nelson Mandela, 2012, Notes to the Future:
Words of Wisdom)

AGRADECIMENTOS

Ao Divino que nos suporta, nos propõe desafios, nos tranquiliza e age de maneira a nos elevar. Minha gratidão diária.

À minha orientadora Eugênia Valadares pela bela oportunidade do encontro, pelos ímpares ensinamentos acadêmicos e humanos. Agradeço imensamente pela, inspiração, confiança e pelo apoio dados com tanto conhecimento e sabedoria que tornaram a caminhada mais segura e tranquila. Levarei essa admiração e ensinamento por toda a minha trajetória profissional.

À minha coorientadora Erika Parlato que me formou profissionalmente e academicamente e é minha inspiração desde sempre. Agradeço a oportunidade de concretizarmos esse trabalho juntas, conseguimos! Agradeço sempre pelas verdades que tocam e ensinam e me fazem continuar.

Ao Carlos Henrique por tanto amor e generosidade. Compartilhar os desafios da vida exige de ambos. Não poderia ter alguém mais especial ao meu lado. Serei grata eternamente.

Aos meus pais que me ensinam com amor, me acolhem e me compreendem nos momentos mais difíceis. Carrego-os sempre no coração. Meus eternos agradecimentos.

Ao Sérgio Sampaio por ser a sabedoria, experiência e sensatez em todos os momentos e por tornar essa pesquisa real. Agradeço imensamente.

Ao Instituto de Ensino e Pesquisa UNIAPAE- MG Darci Barbosa por fomentar e viabilizar pesquisas que produzam conhecimento para a prevenção de deficiências. À equipe do IEP UNIAPAE-MG pela compreensão e apoio na convivência diária.

Às Apaes e aos pesquisadores que acolheram essa pesquisa com tanto empenho.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente por tantos ensinamentos transmitidos nas disciplinas

Ao Gesner Xavier pelo apoio e orientação na produção da revisão sistemática.

Às minhas amigas que foram o refúgio leve e amigável em que sempre posso confiar.

Aos bebês e seus pais que participaram da pesquisa de forma tão genuína. Agradeço imensamente por se doarem para contribuir com a produção científica.

A todos que participaram de alguma forma, muito obrigada!

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Características fenotípicas de um bebê com Síndrome de Down	12
Figura 2 - Fluxo de estudos incluídos na revisão – Prisma (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).....	32

LISTA DE TABELAS

Artigo de revisão 1

Tabela 1 - Características gerais dos os estudos incluídos na revisão sistemática ..33

Tabela 2 - Características metodológicas do estudo de identificação de sinais precoces de risco de autismo.....37

Tabela 3 - Características metodológicas dos estudos de diagnóstico e prevalência do autismo na SD.....38

Tabela 4 - Características gerais dos instrumentos utilizados para avaliação do TEA44

Métodos e Materiais

Tabela 1 - Descrição da amostra61

Análise estatística

Tabela 2 - Resultados obtidos no instrumento PREAUT75

Tabela 3 - Descrição das variáveis76

Tabela 4 - Associação das variáveis.....77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SD: Síndrome de Down

TEA: Transtorno do Espectro do Autismo

CID: Código Internacional de Doenças

COEP: Comitê de Ética em Pesquisa

DMS-V: Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais- V

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

QI: Quociente de Inteligência

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

EPHPP: Effective Public Health Practice Project – Quality Assessment Toll for Quantitative Studies

ADI-R: Autism Diagnostic Interview-Revised

ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule

A-PL-ADOS: The Adapted Pre-Linguistic Autism Diagnostic Observation Schedule

AutBC: Autism Behavior Checklist

ABC: Aberrant Behavior Checklist

SCQ: Archival Social Communication Questionnaire

CARS: The Childhood Autism Rating Scale

SCQ-L: Social Communication Questionnaire – Lifetime Version

PDD-MRS: Pervasive Developmental Disorder in Mental Retardation Scale

M-CHAT: Modified Checklist for Autism in Toddlers

SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Síndrome de Down.....	11
1.2 Autismo	12
1.3 Autismo e Síndrome de Down.....	14
1.4 Revisão sistemática	15
REFERÊNCIAS.....	18
2 ARTIGO DE REVISÃO 1*	21
Resumo	23
Abstract	24
Introdução	25
Objetivo	26
Revisão de Literatura	26
Métodos.....	29
Estratégia de busca.....	29
Recrutamento e viés de seleção	30
Critérios de inclusão	30
Extração dos dados.....	31
Resultados	31
Discussão.....	48
Conclusão	52
REFERÊNCIAS.....	54
3 OBJETIVOS	59
3.1 Objetivo Geral	59
3.2 Objetivos específicos.....	59
4 METODOLOGIA	59
4.1 Participantes.....	60
4.2 Procedimentos	62
4.3 Protocolo PREAUT.....	62
4.4 Análise estatística	63
4.5 Aspectos éticos	64

5 RESULTADOS	65
4.1 Artigo de revisão 2*	65
Resumo	67
Abstract	68
1 Introdução	69
2. Métodos e materiais (Metodologia)	71
2.1 Participantes.....	71
2.2 Procedimentos.....	71
2.3. Protocolo PREAUT	71
2.4 Análise estatística.....	71
3. Resultados	71
4. Discussão	71
5. Conclusão.....	81
REFERÊNCIAS.....	83
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	87
ANEXO 1	88
ANEXO 2	94
ANEXO 3	103
ANEXO 5	116
ANEXO 6	118
ANEXO 7	120

1 INTRODUÇÃO

1.1 Síndrome de Down

Síndrome de Down (SD) é a anormalidade cromossômica mais comum em nascidos vivos e possui incidência estimada de 1 para cada 1000 nascimentos em todo o mundo^{1,2}. Esse distúrbio genético foi clinicamente descrito por John Langdon Down em 1886, e a causa genética foi descoberta por Lejeune *et al.* em 1959, sendo identificada a trissomia do cromossomo 21^{3,4,5}.

A aneuploidia do cromossomo 21 causa o desequilíbrio gênico, além de ser a alteração cromossômica que determina a SD. Estudos reportam que 95% dos indivíduos com SD apresentam a trissomia livre do cromossomo 21, 4% apresentam a trissomia por translocação, 1% mosaïcismo e, mais raramente, a triplicação de apenas uma parte do cromossomo 21^{4,6,7}.

O conhecimento acerca da genética da SD contribui para o entendimento fenotípico da síndrome, no entanto fatores subjacentes a componentes moleculares específicos desse distúrbio cromossômico permanecem elusivos³.

Em relação ao fenótipo da SD, é relatado que o local D21S55 na região proximal 21q22.3 contém genes que, quando expressos de forma excessiva, desempenham papéis importantes na patogênese da SD. Porém, genes fora dessa região também contribuem para o fenótipo da síndrome, que é complexo, e compreende outros mecanismos, incluindo vias epigenéticas^{4,8}.

Há indicações de que o fenótipo advém do conjunto do genoma não balanceado, havendo diferença entre os indivíduos afetados pela síndrome. Outros fatores, como os estocásticos (por exemplo, o tempo e local os quais as células dividem-se e a direção de sua migração), contribuem com componentes de casualidade no desenvolvimento em interação com fatores ambientais. Sendo assim, contribuições ao fenótipo estão relacionadas aos processos morfogenéticos e, de forma mais irrestrita, ao desenvolvimento como um todo, sofrendo, por sua vez, a influência de fatores epigenéticos⁵.

Embora o fenótipo seja variável, geralmente há vários aspectos que permitem ao clínico experiente suspeitar do diagnóstico. Entre os achados físicos mais comuns estão hipotonia, cabeça braquicefálica, pregas epicantais, ponte nasal

plana, fissuras palpebrais inclinadas para cima, manchas em Brushfield, boca pequena, orelhas pequenas, pele excessiva na nuca, prega palmar transversal única e quinto dedo curto com clinodactilia e amplo espaçamento. O grau de comprometimento cognitivo é variável e pode ser leve (QI de 50 a 70), moderado (QI de 35 a 50) ou ocasionalmente grave (QI de 20 a 35)⁷. Um outro aspecto observado na SD são as dificuldades nas funções executivas. As funções executivas são um conjunto de habilidades cognitivas que controlam e regulam outras funções e comportamentos e são importantes para o desenvolvimento⁸. Na SD é observado prejuízo na mudança de cenário, mudança conceitual, atenção sustentada, planejamento, inibição e memória de trabalho⁸. Questões comportamentais também são citadas na literatura. Crianças com melhor desempenho na comunicação receptiva do que expressiva têm uma predisposição para acessos de raiva devido a frustração⁹. Descumprimento, desobediência e perambulação são outras questões comuns ao longo da infância⁹. Diante destes aspectos observados é fundamental que sejam realizadas avaliações de linguagem e desenvolvimento desde os primeiros meses de vida para que seja possível melhor embasar as intervenções.



Figura 1 – Características fenotípicas de um bebê com Síndrome de Down. Fonte: Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
Fonte: Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

O diagnóstico da SD pode ser realizado por meio de amostra do vilo coriônico e/ou amniocentese no pré-natal (análise do cariótipo e/ou análise cromossômica por microarranjo) ou após o nascimento com a avaliação do cariótipo neonatal¹¹.

1.2 Autismo

Leo Kanner, psiquiatra austríaco, descreveu o autismo pela primeira vez em 1943 e baseou suas observações em 11 crianças com dificuldades importantes de comunicação, comportamentos repetitivos, como balanço, e uma aguda falta de interação social¹².

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento e é definido por dificuldades na interação social, assim como a presença de interesses restritos, comportamentos repetitivos e anomalias sensoriais. Os sintomas surgem nos primeiros anos de vida e podem ser identificados de forma confiável por meio de avaliações na infância¹³. Atualmente, o autismo também é denominado por transtorno do espectro autista, nome que engloba uma série de outros transtornos que antes eram diagnosticados separadamente¹³, portanto neste estudo os termos foram utilizados de forma similar.

O TEA ocorre em diferentes contextos étnicos, raciais e níveis socioeconômicos em uma taxa estimada pelo CDC de 1 para cada 54 crianças¹⁴. Em outro estudo publicado em 2014, foi identificada a taxa de 1 para cada 100 crianças nos Estados Unidos¹⁵. O TEA apresenta complexos mecanismos genéticos. Estudos demonstram que, apesar de haver uma forte base genética em casos individuais, na maioria dos casos, a apresentação genética do autismo envolve complexas interações entre genética e fatores de risco ambientais¹⁶.

O mecanismo genético do TEA ainda não está claramente estabelecido, no entanto sabe-se que esse transtorno apresenta ampla heterogeneidade genética e fenotípica. Essa variabilidade é expressa dentro do espectro do autismo que permite demonstrar, de diversas formas, que indivíduos com TEA podem ser similares ou diferentes entre si¹⁷.

Ainda não se pode definir para o autismo bases genéticas replicáveis a todos, pois estas são frequentemente únicas, específicas para cada caso ou eventualmente limitadas a alguns indivíduos¹⁸. A avaliação genética de TEA pode definir uma causa específica e promover o aconselhamento genético. A recomendação atual é de iniciar a investigação genética por microarray cromossômico (CGH-array, SNP-array) e prosseguir com outros exames indicados pela avaliação clínica como pesquisa de X-frágil, pesquisa de genes específicos, painéis de genes de autismo e sequenciamento do exoma¹⁹. O cariótipo é indicado apenas em casos como de Síndrome de Down e em famílias com história de abortos de repetição¹⁹. Alguns autores recomendam a investigação bioquímica para erros

inatos do metabolismo²⁰, mas ela vai estar relativamente coberta pelo sequenciamento do exoma, se este tiver sido solicitado.

Atualmente, não há um marcador biológico claro para o diagnóstico do autismo, sendo realizado a partir de uma detalhada avaliação clínica baseada em critérios relacionados ao TEA, que foram amplamente estudados no DSM - V²¹. Estes critérios de diagnóstico podem ser avaliados com a ajuda de escalas. No Brasil, uma das mais utilizadas é a *The Childhood Autism Rating Scale (CARS)*.

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Desordem Mental (DMS-V) propõe os seguintes critérios de diagnóstico do TEA: comprometimento qualitativo na interação social, comprometimento qualitativo da comunicação e padrões restritos e repetitivos de comportamento²¹.

Por depender de uma análise criteriosa de aspectos qualitativos da linguagem, comunicação e comportamento e que podem alterar durante o desenvolvimento, o diagnóstico do autismo pode ser realizado a partir dos 18 meses, mas geralmente ocorre por volta dos 3 anos. Apesar disso, dados mostram que a maioria dos pais relatam suas preocupações antes do segundo aniversário do filho e 50% antes do primeiro aniversário²².

A partir da identificação dos sinais precoces de risco do autismo, alguns autores acreditam que a intervenção, logo que ocorra a detecção, poderá influenciar na expressão do TEA, visto que o desenvolvimento do transtorno apresenta importantes relações com os fatores ambientais. Dessa forma, cada vez mais, tem se buscado identificar sinais precoces de risco do autismo, já que o diagnóstico é realizado por volta dos três anos²³. Evidências indicam que, quando existe risco de desenvolvimento de distúrbios do tipo autístico, há muita dificuldade no estabelecimento das interações do bebê com o outro. É importante ressaltar que a maioria dos instrumentos utilizados para a identificação de sinais de risco do autismo concentra-se após o primeiro ano de vida, sendo o M-CHAT²⁴ mais conhecido. Antes de um ano, pode-se citar os seguintes instrumentos: FF/SF, POEMS, FYI e PREAUT.

O instrumento PREAUT – *Programme de Recherche et Evaluation sur l'Autisme* tem como base a teoria psicanalítica e é capaz de verificar a capacidade do bebê em iniciar as trocas (com o outro) de um modo lúdico e jubilatório o que também é denominado de terceiro tempo do circuito pulsional. A avaliação sob essa perspectiva intencional e interacional do bebê é um dos diferenciais deste instrumento quando comparado com outras abordagens que não psicanalíticas.

Considerando a plasticidade cerebral como a capacidade dos neurônios e suas redes de mudarem em resposta às experiências, e que, nos primeiros anos

de vida, essa plasticidade atinge o seu maior potencial, é destacada a importância de detecção e da intervenção precoce^{25,26}. Esses dados reforçam a necessidade da utilização de instrumentos capazes de identificar os sinais precoces de risco do autismo.

1.3 Autismo e Síndrome de Down

A análise e os estudos das comorbidades associadas à SD estão diretamente ligadas às interrelações genéticas, fenotípicas e epigenéticas. Entre as comorbidades mais comuns relacionadas à SD estão: cardiopatias congênitas, redução do funcionamento do sistema imunológico, predisposição para leucemia linfocítica aguda, problemas visuais e auditivos, epilepsia, distúrbios da tireoide e demência²⁷.

O TEA é apontado como uma das comorbidades ligadas à SD, porém há aspectos divergentes relacionados a maior prevalência de TEA na SD. Isso, porque estudos de prevalência de TEA na SD apresentam uma variabilidade de dados. Esses dados sugerem que em torno de 2% (Collacott et al. 1992), 5% (Ghaziuddin et al. 1992), 7% (Kent et al. 1999) e 10% (Paly & Hurley 2002) de indivíduos com SD preenchem os critérios para TEA. Essa variabilidade pode estar relacionada aos critérios e melhora da acurácia do diagnóstico do autismo e da difícil discriminação fenotípica da limitação intelectual e sintomas de TEA²⁸.

Socialmente, os indivíduos com SD são descritos, como “encantadores”, “carinhosos”, “felizes” e “sociáveis”. Concomitante a essa percepção da sociedade em relação aos indivíduos com SD, estudos apontam que a interação social é um aspecto positivo no fenótipo comportamental da SD²⁹.

Pesquisas apontam diferenças estatísticas em relação à presença de TEA em pessoas com deficiência intelectual (sem SD) em comparação com pessoas com SD. Esses dados comprovam que pessoas com SD apresentam frequentemente menos TEA em comparação com pessoas com deficiência intelectual (sem SD). As estatísticas sobre a presença de TEA em indivíduos com deficiência intelectual (sem SD) apresentam valores em torno de 13% e essa porcentagem tende a ser maior de acordo com o aumento da limitação intelectual do indivíduo³⁰.

A identificação da TEA na SD pode ser mais desafiadora a depender da análise dos critérios de diagnóstico do TEA. Sintomas de autismo que são notados em estudos de pessoas com SD incluem: isolamento social, dificuldade no contato ocular, interesses restritos, preocupação com partes dos objetos, determinadas estereotípias, como balançar as mãos e o corpo, compulsividade e falta de

consciência dos arredores. Esses sintomas podem também estar relacionados à deficiência intelectual e não exclusivamente ao TEA. Dessa forma, para maior acurácia, a centralidade da análise deve passar pelo aspecto central do TEA: a reciprocidade da interação social²⁸.

1.4 Revisão sistemática

A demanda por respostas que são baseadas em evidências científicas na área da saúde é crescente e essas evidências são fonte de embasamento de decisões de órgãos públicos e privados. Sendo assim, pesquisas que sintetizam um conjunto de evidências de estudos primários, a partir de um método e uma pergunta específica, fornecem descobertas mais confiáveis a partir das quais conclusões podem ser tiradas³¹.

A pesquisa de revisão sistemática é um tipo de estudo secundário que utiliza um processo de revisão de literatura abrangente, imparcial e reproduzível, além de localizar, avaliar e sintetizar o conjunto de evidências dos estudos científicos para obter uma visão mais geral e precisa sobre aquilo que se pretende estudar³².

As principais características de uma revisão sistemática são: a) um conjunto de objetivos claramente definidos com critérios de elegibilidade pré-definidos para estudos; b) uma metodologia explícita e reproduzível; c) uma busca sistemática que tenta identificar todos os estudos que atendam aos critérios de elegibilidade; d) uma avaliação da validade dos resultados dos estudos incluídos, por exemplo, por meio da avaliação do risco de viés e e) uma apresentação sistemática e síntese das características e resultados dos estudos incluídos³².

Muitas revisões sistemáticas contêm meta-análises. Meta-análise é o uso de métodos estatísticos para resumir os resultados de estudos independentes. A partir da combinação de informações de todos os estudos relevantes, as meta-análises podem fornecer estimativas mais precisas do que aquelas derivadas dos estudos individuais incluídos em uma revisão. Elas também facilitam as investigações da consistência das evidências entre os estudos e a exploração das diferenças entre os estudos³².

Ao estruturar metodologicamente uma pesquisa de revisão sistemática, pode-se seguir parâmetros recomendados por manuais de referência, como o proposto pela Cochrane Library, grupo Moose (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology), PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), guidelines, dentre outros³³.

As principais etapas metodológicas de um estudo de revisão incluem: a definição da questão de revisão e os critérios para incluir estudos; procura por

estudos, seleção de estudos e coleta dos dados; avaliação do risco de viés nos estudos incluídos; análise de dados e realização de meta-análises; apresentação de resultados e tabelas; interpretação dos resultados e conclusões³².

Revisões sistemáticas e meta-análises têm se tornado, cada vez mais, importantes nos cuidados de saúde. Como em todas as pesquisas, o valor de uma revisão sistemática depende do que foi feito, encontrado e da clareza do relato.

Dessa maneira, o objetivo do presente estudo é verificar a presença de sinais de risco de autismo em bebês com síndrome de Down.

Os resultados desta dissertação serão apresentados ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente, na forma de dois artigos científicos submetidos a publicações indexadas.

O artigo 1 (Autismo e Síndrome de Down: identificação precoce e diagnóstico), escrito neste trabalho, obedeceu às diretrizes para publicação no Jornal de Pediatria, ISSN 1678-4782, Fator de Impacto 2018: 1,689, Área da Medicina II (B2) e Área Interdisciplinar (A2), cujas regras para a edição encontram-se anexadas ao final da dissertação (Anexo1).

O artigo 2 (Sinais precoces de risco do autismo em bebês com síndrome de Down), escrito neste trabalho, obedeceu às diretrizes para publicação no International Journal of Developmental Disabilities, ISSN: 2047-3869, Fator de Impacto 2018: 0,472 Área Interdisciplinar (B2), cujas regras para a edição encontram-se anexadas ao final da dissertação (Anexo 2).

REFERÊNCIAS

1. Irving C, Basu A, Richmond S, Burn J, Wren C. Twenty year trends in live birth and survival of Down syndrome. *Eur J Hum Genet.* 1 jan 2008.
2. Organization WH. Genomic Resource Centre: Genes and human disease. [publicação online]; [acesso em 4 mar 2019]. *Human Genomics in Global Health.* Disponível em <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index1.html>
3. Patterson D, costa AC. Down syndrome and genetics – a case of linked histories. *Nature Reviews Genetics.* 6 fev 2005.
4. Brás A, Rodrigues AS, Gomes B, Rueff J. Down syndrome and microRNAs. *Biomed.* 8 jan 2018.
5. Moreira LMA, El-Hani CN, Gusmão FAF. Down syndrome and its pathogenesis: considerations about genetic determinism. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2000.
6. Antonarakis E, Lyle R, Dermitzakis ET, Reymond A, Deutsch S. Chromosome 21 and down syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nature Reviews Genetics.* 5 out 2004.
7. Bull MJ. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics.* 1 dez 2011. Clinical report.
8. Costanzo F, Varuzza C, Menghini D, Addona F, Giancesini T, Vicari S. Executive functions in intellectual disabilities: a comparison between Williams syndrome and Down syndrome. *Research in developmental disabilities.* 2013 May 1;34(5):1770-80.
9. Bull MJ. Down Syndrome. *N Engl J Med.* 382(24):2344-2352.2020
10. Do C, Xing Z, Yu YE, Tycko B. Trans-acting epigenetic effects of chromosomal aneuploidies: Lessons from Down syndrome and mouse models. *Epigenomics.* 9 fev 2017.
11. Powell-Hamilton NN. 2018. Síndrome de Down (Trissomia do Cromossomo 21). [publicação online]; [acesso em 10 mar 2019] *Manual MSD 2016.* Disponível em <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/pediatria/anomalias-genéticas-e-cromossômicas/síndrome-de-down-trissomia-do-21>
12. Kanner L. Autistic Disturbances of affective contact. *Nervous Child: New York,* v.2, p.217-250, 1943.
13. Kolesnik, A *et al.* Increased cortical reactivity to repeated tones at 8 months in infants with later ASD. *Translational psychiatry,* v. 9, n. 1, p. 46, 2019.
14. Baio J. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016 *Surveillance Summaries* 2020 / 69(4);1–12.
15. Sandin S, *et al.* The familial risk of autism. *Jama,* v. 311, n. 17, p. 1770-1777, 7 maio 2014.

16. Lasalle JM. Epigenomic strategies at the interface of genetic and environmental risk factors for autism. *J Hum Genet.* 2013.
17. Lombardo MV, Lai MC, Baron-Cohen S. Big data approaches to decomposing heterogeneity across the autism spectrum. *Molecular Psychiatry.* 7 jan 2019.
18. Ansermet F, Giacobino A. *Autismo: a cada um o seu genoma.* Petrópolis: KRB, 2013.
19. Miller DT, *et al.* Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *The American Journal of Human Genetics.* 14 maio 2010.
20. Campistol J, *et al.* Inborn error metabolic screening in individuals with nonsyndromic autism spectrum disorders. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2016.
21. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V).* 18 maio 2013.
22. Chawarska K, Klin A, Paul R, *et al.* Autism spectrum disorder in the second year: stability and change in syndrome expression. *J Child Psychol Psychiatry.* 2007.
23. Olliac B, Crespín G, Laznik MC, *et al.* Infant and dyadic assessment in early community-based screening for autism spectrum disorder with the PREAUT grid. *PLoS One.* 2017.
24. Muratori F. Instrumentos para triagem e para o diagnóstico. In: Muratori F. *O diagnóstico precoce do autismo: Guia prático para pediatras.* Salvador: Ed. Núcleo Interdisciplinar de Intervenção Precoce da Bahia; 2014. p. 50-75.
25. Berger JM, Rohn TT, Oxford JT. Autism as the early closure of a neuroplastic critical period normally seen in adolescence. *Biological systems open access.* 20 ago 2013.
26. Pierce K, Gazestani VH, Bacon E. Evaluation of the Diagnostic Stability of the Early Autism Spectrum Disorder Phenotype in the General Population Starting at 12 Months. *JAMA Pediatr.* 1 jun 2019.
27. Glasson EJ, Dye DE, Bittles AH. Age-related challenges in Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2014.
28. Hepburn S, Philofsky A, Fidler DJ, Rogers S. Autism symptoms in toddlers with Down syndrome: a descriptive study. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities.* 2008.
29. Fidler DJ. The emerging Down syndrome behavioral phenotype in early childhood: Implications for practice. *Infant Young Child.* 2005.
30. Rasmussen P, Borjesson O, Wentz E, Gillberg C. Autistic disorders in Down syndrome: background factors and clinical correlates. *Dev Med Child Neurol.* 2001.

31. Stroup DF, Berlin JA, *et al.* Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. JAMA. 19 abr 2000.

32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; v.1, 2014.

33. Higgins JP, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [update march 2011]. The Cochrane Collaboration.

2 ARTIGO DE REVISÃO 1*1**ARTIGO DE REVISÃO 1*1**

*Formatado de acordo normas do Jornal de Pediatria

Autismo e Síndrome de Down: Identificação Precoce e Diagnóstico**Autism and Down Syndrome: Early Identification and Diagnosis**

Título abreviado: Identificação do Autismo na Síndrome de Down

Autores:

Natália Lisce Fioravante Diniz – Mestranda da Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Programa de Saúde da Criança e do Adolescente, natalialfd@gmail.com, currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3794047836157815>, ORCID: 0000-0003-0967-5269.

Contribuição específica: contribuição de forma significativa na concepção e delineamento do estudo, busca científica, na análise dos dados coletados e na escrita do artigo final.

Erika Parlato-Oliveira – Pós-doutorado e professora da Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Programa de Saúde da Criança e do Adolescente, CRPMS de UFR Études Psychanalytiques –Université Paris Diderot e CRPMS da Université de Paris, eparlato@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-4500-8498.

Contribuição específica: contribuição de forma significativa na concepção e delineamento do estudo, análise dos dados coletados e na escrita do artigo final.

Priscila Gonçalves Ayres Pimenta – Especialista e membro do Instituto Language, pri_gap@yahoo.com.br, ORCID: 0000-0002-5605-8346.

Contribuição específica: contribuição de forma significativa na busca científica e na análise dos dados coletados e na escrita do artigo final.

¹ O presente trabalho faz parte da dissertação de Mestrado intitulada “Sinais Precoces de risco de autismo em bebês com síndrome de Down” desenvolvida pela autora Natália Lisce Fioravante Diniz. A fonte financiadora é o Instituto de Ensino e Pesquisa UNIAPAE-MG, “Darci Barbosa”.

Liubiana Arantes de Araújo – Vice-coordenadora da Pós-graduação em TEA da UFMG, professora da FM da UFMG; liubiananeuro@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1826-9297.

Contribuição específica: contribuição de forma significativa para a análise dos dados e na revisão crítica do conteúdo e escrita final do artigo.

Eugênia Ribeiro Valadares – Pós-doutorado e professora da Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e Adolescente; eugeniavaladares@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8263-3300.

Contribuição específica: contribuição de forma significativa na concepção e delineamento do estudo, análise dos dados coletados e na escrita do artigo final.

Autor para correspondência: Natália Lisce Fioravante Diniz. Rua Nancy de Vasconcelos Gomes, 352/802, Sagrada Família, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil – CEP: 31030-072 Telefone: (55) (31)99976-2712/ email: natalialfd@gmail.com

Fonte de financiamento: não há. **Conflito de interesses:** nada a declarar.

Autismo e Síndrome de Down: Identificação Precoce e Diagnóstico

Título abreviado: Identificação do Autismo e Síndrome de Down

Resumo

Objetivo: Revisão Sistemática da Literatura sobre o Transtorno do Espectro Autista em pacientes com síndrome de Down. **Fonte de dados:** Busca nas bases BVS, MEDLINE, Cochrane, CINAHL, Scopus, Web of Science e Embase e seleção de artigos por dois revisores independentes e posterior avaliação pelo PRISMA. **Síntese dos dados:** De um total de 1.729 artigos avaliados, foram selecionados 15 que preencheram os critérios de inclusão. Apesar de ser bastante estudada, a identificação do transtorno do espectro do autismo em pacientes com síndrome de Down pode ser difícil devido a compreensão de quais aspectos do fenótipo comportamental estão relacionados à síndrome de Down e quais são necessariamente do transtorno do espectro do autismo. A literatura científica demonstra que a prevalência do transtorno é maior na síndrome de Down, porém ainda é incerta. Nessa revisão foi encontrada variação de 12% a 41%. A identificação precoce de risco de autismo na síndrome de Down ainda é pouco estudada mesmo existindo instrumentos de triagem para bebês. Sobre o diagnóstico do autismo na síndrome de Down foram encontrados diversos instrumentos, mas é fundamental uma abordagem desenvolvimental para um diagnóstico apurado. **Conclusões:** É destacada a importância de procedimentos de triagem de sinais precoces de risco de autismo ainda no primeiro ano de vida. Além disso, são necessários métodos criteriosos de avaliação para estabelecimento do diagnóstico que incluem a escolha de instrumentos adequados para a avaliação do desenvolvimento e cognição, análise dos aspectos qualitativos da interação social, dentre outros. A literatura aponta que a detecção precoce e o diagnóstico preciso no tempo correto associados a uma intervenção poderão beneficiar o desenvolvimento, a qualidade de vida e inclusão social.

Palavras-chave: Autismo; Síndrome de Down; Diagnóstico.

Abstract

Objective: Systematic review of the Literature on Autism Spectrum Disorder in patients with Down syndrome. **Data source:** Search in the VHL, MEDLINE, Cochrane, CINAHL, Scopus, Web of Science and Embase databases and selection of articles by two independent reviewers and subsequent evaluation by PRISMA. **Data synthesis:** From a total of 1,729 articles evaluated, 15 were selected that met the inclusion criteria. Although well studied, the identification of autism spectrum disorder in patients with Down syndrome can be difficult due to understanding which aspects of the behavioral phenotype are related to Down syndrome and which are necessarily autism spectrum disorder. The kintyphic literature shows that the prevalence of the disorder is higher in Down syndrome, but it is still uncertain. In this review, a variation of 12% to 41% was found. Early identification of autism risk in Down syndrome is still poorly studied even though there are screening instruments for infants. Several instruments were found regarding the diagnosis of autism in Down syndrome, but a developmental approach for a clear diagnosis is fundamental. **Conclusions:** The importance of screening procedures for early signs of autism risk is highlighted in the first year of life. In addition, careful evaluation methods are needed to establish the diagnosis, which include the choice of appropriate instruments for the evaluation of development and cognition, analysis of qualitative aspects of social interaction, among others. The literature indicates that early detection and accurate diagnosis at the correct time associated with an intervention may benefit development, quality of life and social inclusion.

Keywords: Autism, Down Syndrome, Diagnosis

Introdução

A Síndrome de Down (SD) é uma anomalia cromossômica comum e afeta em torno de 1 a cada 1000 indivíduos^{1,2}. Pesquisas recentes apontam que a prevalência do Transtorno do Espectro Autista (TEA) é maior em indivíduos com SD¹.

O TEA consiste em um grupo heterogêneo de transtornos do neurodesenvolvimento, que são caracterizados por distúrbios nas relações sociais e na comunicação, comportamentos repetitivos e interesses restritos³. Esse transtorno, com base em dados do CDC, afeta aproximadamente 1 a cada 54 indivíduos⁴. Em outro estudo publicado, foi identificada taxa de TEA em 1 a cada 100 crianças nascidas no Estados Unidos⁵. Dados sobre a prevalência do TEA na SD variam, uma vez que estudos apontam que o TEA está entre 2% a 10% da população com SD, taxa acima da população em geral^{2,6}.

O diagnóstico do TEA na Síndrome de Down é subestimado, pois é necessária a compreensão de quais aspectos do fenótipo comportamental estão relacionados à SD e quais são necessariamente do TEA⁷.

Para avaliação dos critérios do TEA, diversas escalas standardizadas têm sido utilizadas^{8,9}. Alguns pesquisadores recomendam uma abordagem de desenvolvimento para o diagnóstico de TEA em crianças com comprometimento cognitivo, ou seja, a função social ou de comunicação deve ser qualitativamente diferente e mais prejudicada do que a função cognitiva geral para um diagnóstico adicional de TEA. Os pesquisadores que usam essa abordagem geralmente relatam prevalências de TEA menores. Tais estimativas provavelmente diferenciam com mais precisão o verdadeiro TEA das características do comprometimento cognitivo. Estudos epidemiológicos usando uma abordagem desenvolvimental para estimar a prevalência de autismo em crianças com Síndrome de Down são escassos^{8,10}.

A discussão sobre quais os critérios e instrumentos devem ser utilizados para o diagnóstico do TEA na SD tem sido alvo de estudos porque as ferramentas geralmente utilizadas foram validadas considerando indivíduos sem síndromes específicas e com diversos níveis de desenvolvimento e não excluem indivíduos com distúrbios de funcionamento, como presente na SD².

Nesses casos, o diagnosticador deve considerar se o funcionamento social comunicativo do indivíduo corresponde ao seu nível de desenvolvimento basal, devendo assim ser incluída nesta perspectiva a avaliação dos indivíduos com SD. Na ausência de uma perspectiva de desenvolvimento, os atrasos podem ser mal interpretados, como sintomas de um distúrbio social, por exemplo, o TEA. Para um adequado processo diagnóstico, a seleção de instrumentos que proporcionem a

avaliação do “estado da arte” do TEA é fundamental^{2,1}.

Um outro aspecto sobre o TEA é que há apontamentos de que, quando ocorre a identificação de sinais precoces de risco para o transtorno e a intervenção acontece ainda no primeiro ano de vida, aumentam as chances de terapias bem-sucedidas^{11,12,13}. A intervenção em idades mais precoces é favorecida por ocorrer no período de maior potencial de plasticidade neural, sendo, cada vez mais, necessário o estudo de mecanismos de detecção e intervenção^{14,15}. A identificação de sinais precoces de risco do autismo (antes de um ano) ocorre num momento do desenvolvimento no qual o diagnóstico é mais difícil de ser determinado, sendo assim, a intervenção objetivará modificar a trajetória e alterar o prognóstico¹⁶.

A identificação de sinais precoces de risco do autismo tem sido amplamente estudada, uma vez que não existe um marcador biológico para o diagnóstico do autismo, sendo este ainda realizado de forma tardia por volta de 3 anos de idade, apesar dos sintomas estarem presentes nos primeiros anos de vida¹⁷. Na SD, esse diagnóstico tende a ser ainda mais tardio¹⁸.

Com o aumento do número de pesquisas sobre sinais precoces de risco do autismo, instrumentos de triagem em idades menores têm sido criados e testados, como o M-CHAT R. No Brasil a lei 13.438 preconiza a avaliação formal do desenvolvimento em todos os bebês através da Caderneta da Criança, onde há dados que podem direcionar para a triagem de TEA. Mesmo com o aumento das pesquisas, os instrumentos de triagem em crianças concentram-se, principalmente, por volta dos dois anos, como CARS, ADI-R E ADOS. Existem ainda instrumentos que avaliam crianças no primeiro ano e poucos antes do primeiro ano de vida¹⁷.

A identificação dos sinais precoces de risco do autismo pode promover uma intervenção no tempo mais adequada e com melhores condições de resultado¹⁷. Crianças com SD, muitas vezes, apresentam um atraso considerável no diagnóstico do TEA e isso pode resultar em estratégias inadequadas^{13,11}. Em atenção à necessidade de intervenções mais precoces, instrumentos têm sido utilizados para a detecção de sinais de autismo ainda nos primeiros meses de vida da criança¹⁷.

Essas intervenções podem evitar ou minimizar os sintomas de autismo, como o aparecimento prematuro de estereotípias, isolamento e atraso na comunicação. Estes são os sintomas que, posteriormente, podem levar a um diagnóstico de TEA, particularmente, em crianças com SD¹⁸.

Nesse caso o entendimento sobre a identificação de sinais precoces de risco do autismo em bebês e do diagnóstico do autismo na população de pessoas com SD é importante, tendo em vista as proposições que se fazem necessárias nesses contextos. Frente a essa questão, realizamos a revisão sistemática sobre o Transtorno do Espectro Autista na SD.

Métodos

Revisão sistemática da literatura realizada com base na metodologia PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)²⁰. As pesquisas foram realizadas nas bases de dados BVS, MEDLINE, Cochrane, CINAHL, Scopus, Web of Science e Embase, para identificar os principais estudos que avaliaram o Transtorno do Espectro do Autismo na Síndrome de Down.

Estratégia de busca

Para a busca dos artigos foram utilizados os descritores específicos vinculados aos operadores booleanos (AND e OR) com auxílio de parênteses - () - para delimitar intercalações dentro da mesma lógica e aspas (") para identificação de palavras compostas. Sendo assim, foi aplicada da seguinte forma: "Autistic Disorder" OR "Transtorno Autístico" OR "Transtorno Autístico" OR autismo OR "Autismo Infantil" OR "Síndrome de Kanner" OR autism OR "Autism, Early Infantile" OR "Disorder, Autistic" OR "Disorders, Autistic" OR "Early Infantile Autism" OR "Infantile Autism" OR "Infantile Autism, Early" OR "Kanner Syndrome" OR "Kanners Syndrome" OR "Autism, Infantile" OR "Kanner's Syndrome") AND (tw: "Down Syndrome" OR "Síndrome de Down" OR "Síndrome de Down" OR "Down Syndrome, Partial Trisomy 21" OR "Down's Syndrome" OR "Partial Trisomy 21 Down Syndrome" OR "Downs Syndrome" OR "Syndrome, Down" OR "Syndrome, Down's", em junho e julho de 2019.

Não foram adicionados filtros, como idioma do artigo, público alvo ou data limite de publicação. Essa limitação não foi realizada, pois se objetivou contemplar o maior número de artigos relacionados à prevalência do TEA na SD.

Recrutamento e viés de seleção

Para a seleção dos artigos potencialmente elegíveis, após a exportação dos estudos selecionados nas bases de dados, foi utilizado o software específico para revisão sistemática Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews²¹. Depois da importação dos resultados das buscas, foram seguidas as seguintes etapas: a) identificação - recrutamento dos estudos; b) seleção - duplicidade e exclusão a partir da leitura dos títulos e resumos; c) elegibilidade - exclusão a partir da leitura integral dos estudos e d) inclusão - estudos elegíveis, conforme critérios de inclusão preestabelecidos.

Todo o processo foi realizado por dois pesquisadores independentes e analisada por um terceiro revisor por meio da leitura do título e abstract. É necessário destacar que foram seguidos três critérios de inclusão ou exclusão dos artigos: a) artigos selecionados igualmente pelos dois pesquisadores foram incluídos; b) artigos incluídos por apenas um pesquisador foram analisados pelo terceiro revisor e, no caso de enquadramento, foram incluídos. Ainda foi realizada a busca a partir da leitura das referências dos estudos incluídos na fase de elegibilidade (leitura integral dos artigos).

Critérios de inclusão

Os critérios para inclusão dos artigos foram: a) elegíveis estudos epidemiológicos transversais que descrevessem a prevalência do autismo na população com Síndrome de Down; b) elegíveis pesquisas que apresentavam as especificidades do diagnóstico do autismo na Síndrome de Down com abordagem detalhada dos métodos de diagnóstico; c) elegíveis estudos que apresentavam a identificação de sinais de risco de autismo na população de bebês com Síndrome de Down; d) Não houve restrições quanto à idade, ao sexo, à classe de profissional de saúde e à data de utilização do serviço. Foram incluídos estudos com os idiomas inglês e espanhol.

Foram excluídos estudos que não demonstraram os critérios de diagnóstico do autismo e anteriores ao ano de 2000.

Extração dos dados

Os dados de cada artigo foram distribuídos em uma tabela e incluíram país, ano de publicação, desenho do estudo e instrumentos de coleta de dados.

A qualidade das evidências foi avaliada de acordo com os critérios propostos pelo EPHPP (*Effective Public Health Practice Project – Quality Assessment Toll for Quantitative Studies - Anexo 3*)²². Esses critérios avaliam o viés de seleção, desenho do estudo, potenciais confundidores, cegamento do investigador e do participante, método da coleta dos dados, perdas de seguimento, integridade da intervenção e análise apropriada da pergunta da pesquisa. A partir dos critérios descritos, os estudos foram, então, classificados como qualidade de evidência fraca, moderada ou forte.

Resultados

A pesquisa referente ao conteúdo proposto resultou em 1.729 artigos. Destes, foram excluídas 577 duplicatas, sendo selecionados 1.149 artigos para a leitura de títulos e resumos. Após essa primeira análise, 40 artigos foram selecionados para a leitura na totalidade. Destes 15 artigos preencheram os critérios de inclusão para a revisão. O fluxograma de seleção dos estudos é apresentado na Figura 2 abaixo.

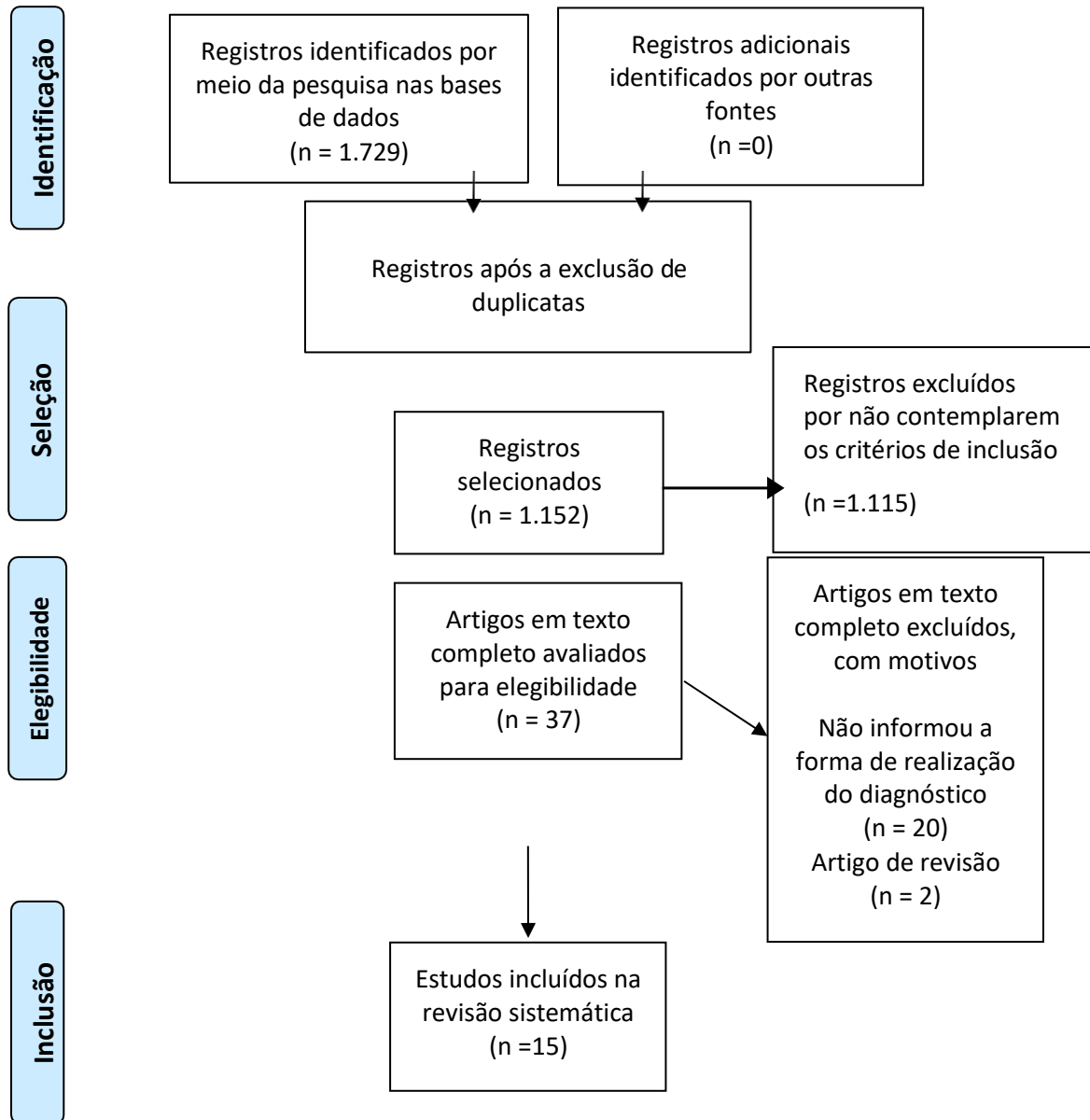


Figura 3 - Fluxo de estudos incluídos na revisão – Prisma (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)

As características gerais dos artigos incluídos nesta revisão são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características gerais dos os estudos incluídos na revisão sistemática²

Autor Ano	Localização	Desenho do estudo	Origem e tamanho da amostra	Idade	Desfecho do estudo	Qualidade da evidência
Ortiz et al. ²³ 2017	Catalonia Espanha	Coorte retrospectivo	Down's Medical Centre 12	0 a 5 anos	Identificação de sinais precoces de TEA na SD	Fraca
Starr et al. ²⁴ 2005	Manchester, Liverpool e Leeds Inglaterra	Coorte	Down Syndrome Association 13	7 a 31 anos	Diagnóstico de TEA na SD	Fraca

² Para o número total da amostra foi considerado apenas o número de indivíduos com SD avaliados no estudo.

Carter et al. ²⁵ 2006	Estados Unidos	Coorte	Não informado 127	2 a 24 anos	Diagnóstico de TEA na SD	Fraca
Hepburn et al. ⁶ 2007	Denver Estados Unidos	Coorte	Mile High Down Syndrome Association 20	2 a 3 anos	Diagnóstico de TEA na SD	Fraca
Dressler et al. ¹⁸ 2011	Pisa, Livorno, Bologna e Pistoia Itália	Coorte	IRCCS Stella Maris Foundation, University of Pisa 24	6 a 34 anos	Diagnóstico de TEA na SD	Fraca
Ji et al. ²⁶ 2011	Estados Unidos	Coorte	Kennedy Krieger Institute Down Syndrome Clinic 293	2 a 13 anos	Diagnóstico de TEA na SD	Fraca
Magyar et al. ²⁷ 2012	Estados Unidos	Coorte	Participantes de um estudo de prevalência 71	4 a 14 anos	Diagnóstico de TEA na SD	Fraca

Pandolfi et al. ⁷ 2017	Estados Unidos	Coorte	Participantes de um estudo de prevalência 71	3 a 15 anos	Diagnóstico de TEA na SD	Fraca
Godfrey et al. ²⁸ 2019	Estados Unidos	Coorte	Associação de Pais 18	nascidos de 1996 a 2003	Diagnóstico de TEA na SD	Fraca
Oxelgren et al. ²⁹ 2019	Uppsala Suécia	Coorte	Uppsala University Children's Hospital 60	5 a 17 anos	Diagnóstico de TEA na SD	Fraca
Capone et al. ³⁰ 2005	Baltimore Estados Unidos	Coorte	Kennedy Krieger Institute 131	2 a 21 anos	Diagnóstico e prevalência de TEA na SD	Fraca

DiGiuseppi et al. ⁸ 2010	Município do Colorado Estados Unidos	Transversal	População em geral e The Mile High Down Syndrome Association 123	2 a 11 anos	Diagnóstico e prevalência de TEA na SD	Fraca
Moss et al. ³¹ 2013	Birmingham and London Reino Unido	Transversal	Down syndrome Association UK 108	4 a 62 anos	Diagnóstico e prevalência de TEA na SD	Fraca
Warner et al. ³² 2014	Inglaterra e Wales	Coorte	UK Down's Syndrome Association 160	4 a 40 anos	Diagnóstico e prevalência de TEA na SD	Fraca
Oxelgren et al. ³³ 2016	Uppsala Suécia	Coorte	Uppsala University Children's Hospital	4 a 17 anos	Diagnóstico e prevalência de TEA na SD	Fraca

Dos estudos incluídos na revisão sistemática, 13 foram de coorte^{23,24,25,6,18,26,27,7,28,29,30,32,33}, sendo um deles retrospectivo²³, e dois transversais^{34,29}. Os estudos foram publicados entre 2005 e 2019 a idade e tamanho da composição das amostras variaram de dois a 40 anos e de 12 a 293 pessoas. Oito estudos têm como localização países europeus e nove os Estados Unidos. Em relação aos desfechos, apenas um estudo identificou sinais precoces de risco de autismo³⁰. Além disso, nove realizaram o diagnóstico do autismo^{6,7,18,24,25,26,27,28,29} e cinco o diagnóstico e a prevalência do TEA na SD^{30,8,31,32,33}. A qualidade das evidências foi avaliada de acordo com os critérios propostos pelo EPHPP e os artigos foram classificados, como qualidade de evidência fraca.

Tabela 2 - Características metodológicas do estudo de identificação de sinais precoces de risco de autismo

Autor Ano	Desenho do Estudo	Critério de Inclusão	Taman ho da Amost ra	Idade	Instrumentos de Avaliação Autismo	Fonte de Informa ção	Proporção de homens/ mulheres
Ortiz et al. ²³ 2017	Coorte retrospe ctivo	Indivíduo s com SD e com SD e autismo	Down' s Medic al Centr e 12	0 a 5 anos	<i>Modified Checklist for Autism in Toddlers (M- CHAT) e Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)</i>	Análise de vídeos caseiro s	2:1

Tabela 3 - Características metodológicas dos estudos de diagnóstico e prevalência do autismo na SD

Autor Ano	Critério de Inclusão	Tamanho da amostra	Idade	Instrumentos de Avaliação Autismo	Fontes de informaç ão	Critério de referência para o diagnóstico	Prevalência Proporção de homens/mulheres
Starr et al. ²⁴ 2005	Indivíduos com SD e deficiência intelectual severa/profun da	13	7 a 31 anos	<i>Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI- R).</i> <i>The Adapted Pre- Linguistic Autism Diagnostic Observation Schedule (A-PL-ADOS)</i>	Pais	DSM-IV e CID-10	- 1.16:1
Carter et al. ²⁵ 2006	Indivíduos com SD	127	2 a 24 anos	<i>Autism Behavior Checklist</i> <i>Aberrant Behavior Checklist</i>	Pais	DSM-IV	- 2.33:1
Hepburn et al. ⁶ 2007	Crianças com SD	20	2 a 3 anos	<i>Autism Diagnostic Interview-Revised</i> <i>Autism Diagnostic Observation Schedule- Generic</i>	Pais	DSM-IVTR	- 2.45:1

Dressler et al. ¹⁸ 2011	Pessoa com SD e/ou autismo que vivem com a família	24	6 a 34 anos	The Childhood Autism Rating Scale (CARS)	Pais	DSM-IV TR	- 0.84:1
Ji et al. ²⁶ 2011	Indivíduos com SD	293	2 a 13 anos	Autism Behaviour Checklist	não informado	DSM-III-R e DSM-IV	- 3.16:1
Magyar et al. ²⁷ 2012	Indivíduos com SD	71	4 a 14 anos	Archival Social Communication Questionnaire (SCQ) Autism Diagnostic Interview—Revised (ADI-R) Autism Diagnostic Observation Schedule	não informado	DSM-IV	- 1.29:1
Pandolfi et al. ⁷ 2017	Indivíduos com SD	71	3 a 15 anos	Pervasive Developmental Disorder in Mental Retardation Scale PDD-MRS Social Communication Questionnaire – Lifetime Version The SCQ-L Autism Diagnostic Interview – Revised The ADI-R	Pais	DSM-IV-TR	- 1.15:1

Godfrey et al. ²⁸ 2019	Indivíduos com SD nascidos entre 1 de janeiro de 1996 e 21 de dezembro de 2003 e que tiveram um cuidador que falava inglês ou espanhol fluentemente	33	nascidos de 1996 a 2003	The Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) The Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)	Pais	DSM-V	- 02.01:00
Oxelgren et al. ²⁹ 2019	Indivíduos com SD	60	5 a 17 anos	Autism Diagnostic Interview, ADI-R Autism Diagnostic Observation Schedule, ADOS	Pais	não informado	- 1.8:1

Capone et al. ³⁰ 2005	Indivíduos com SD	131	2 a 21 anos	Questionários de comportamento, desenvolvimento neurológico semiestruturado avaliação e observação durante jogo ou interações sociais	Pais	DSM-IV	12,9% 2.7:1
DiGuseppi et al. ⁸ 2010	Indivíduos com SD nascidos entre 1 de janeiro de 1996 e 21 de dezembro de 2003 e que tiveram um cuidador que falava inglês ou espanhol fluentemente	123	2 a 11 anos	The Social Communication Questionnaire (SCQ) (Current Form) Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) Autism Diagnostic Observation Schedule—Generic (ADOS-G) Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)	Pais	DSM-IV TR	AUT 6,4% TEA 11,8% Total 18,2% 1.86:1

Moss et al. ³¹ 2013	Os participantes foram incluídos se houvesse informações sobre a data de nascimento e diagnóstico de SD de um profissional (médico, geneticista clínico, pediatra ou outro), se pelo menos 75% do SCQ (Rutter et al., 2003) tivesse sido concluído e se o participante com SD tivesse pelo menos 4 anos de idade.	108	4 a 62 anos	Social Communication Questionnaire (SCQ)	País	não informado	19% 0.7:1
--------------------------------	---	-----	-------------	--	------	---------------	--------------

Warner et al. ³² 2014	Indivíduos com SD	160	4 a 40 anos	Lifetime version of the Social Communication Questionnaire SCQ Strengths and Difficulties Questionnaire	Pais	não informado	16,5% AUT 37,7% TEA 1.2:1
Oxelgren et al. ³³ 2016	Indivíduos com SD	41	5 a 17 anos	Social Communication Questionnaire (SCQ) The Autism Diagnostic Interview–Revised (ADI–R) Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)	Pais e professores	DSM-IV e DSM-V	41% 2.1:1

Dos quinze estudos incluídos, observou-se variabilidade de uso de instrumentos de avaliação de triagem e de diagnóstico de autismo. No estudo de Ortiz et. al ²³, único que objetivou a identificação de sinais precoces de risco do autismo, optou-se pela utilização de um instrumento baseado em outros já padronizados, apesar de existirem mecanismos com esse propósito já validados. Nos quatorze que apresentaram o diagnóstico do TEA como desfecho, apenas Capone et. Al³⁰ não mostrou o uso de instrumentos validados para a avaliação. Ainda em relação ao diagnóstico, houve variação em relação ao critério de referência. Seis estudos^{24,25,26,27,30,33} usaram como referência o DSM-IV, quatro^{6,7,18,8} o DSM-IV TR, um²⁴ a CID 10, um²⁶ o DSM-III-R e dois^{28,33} o DSM-V. Três estudos^{29,31,32} não informaram o critério de diagnóstico.

Em relação à prevalência, houve variação dos resultados entre os estudos, bem como a proporção entre homens e mulheres na composição da amostra. Ocorreu também heterogeneidade entre os desfechos de diagnósticos, como Transtorno Invasivo do Desenvolvimento (de acordo com dsm IV), TEA e autismo, que também estão relacionados ao uso de cada critério de diagnóstico.

Tabela 4 - Características gerais dos instrumentos utilizados para avaliação do TEA³⁴⁵

Instrumento	Descrição	Idade	Sensibilidade	Especificidade	Quantidade de uso (n=15)
Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) ³⁵	[Diagnóstico]Questionário padronizado de acordo com critérios do DSM-IV. É uma avaliação da primeira infância, que verifica o relacionamento social, comunicação e comportamentos repetitivos.	A partir de 18 meses	0.52	0.84	8

³ Os testes podem apresentar variações de acordo com versões mais atuais, como as referências de idade e valores de especificidade e sensibilidade.

⁴ Os dados de sensibilidade e especificidade podem variar de acordo com os estudos e a forma de aplicação dos testes – única ou dupla aplicação.

⁵ Nesta tabela estão relacionados os instrumentos de avaliação do TEA contidos nos estudos incluídos que possuem padronização.

Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) ^{35,36}	[Diagnóstico]É uma ferramenta semi-estruturada de avaliação, que permite a observação de quatro áreas: interação social, comunicação, brincar e comportamentos repetitivos.	A partir de 12 meses	0.94	0.80	5
The Adapted Pre-Linguistic Autism Diagnostic Observation Schedule (A-PL-ADOS) ³⁷	[Diagnóstico]Instrumento desenvolvido para diagnóstico de autismo que permite observação em crianças e adultos com comprometimentos severos/profundos cognitivos.	A partir de 3 anos	0.82	0.85	1
Autism Behavior Checklist (AutBC) ³⁸	[Triagem]É um instrumento baseado na resposta dos pais que avalia comportamentos associados ao autismo em cinco subescalas: Sensorial, Interação, Uso de Corpo e Objeto, Linguagem e Social e autoajuda.	A partir de 24 meses	0.77	0.91	2
Aberrant Behavior Checklist (ABC) ³⁹	[Triagem]É um questionário de 58 itens que mede a severidade de comportamentos em cinco subescalas: irritabilidade, letargia / retraimento social, estereotipia, hiperatividade e fala inadequada.	A partir de 5 anos	0.4-0.74	0.3-0.75	1

The Childhood Autism Rating Scale (CARS) ³⁵	[Diagnóstico]É um instrumento para observações comportamentais. Avalia 15 itens levando em consideração os sintomas para diagnóstico do TEA descritos no DSM-IV.	A partir de 24 meses	0.80	0.88	2
Archival Social Communication Questionnaire (SCQ) ⁴⁰	[Triagem]É um instrumento para avaliação de indivíduos considerados de risco para autismo. Avalia deficiências qualitativas na interação social recíproca e comunicação, bem como comportamento repetitivo e estereotipado	A partir de 4 anos	0.88	0.72	6
Social Communication Questionnaire – Lifetime Version (SCQ-L) ⁴¹	[Triagem]Esta versão concentra-se no histórico de desenvolvimento da criança, fornecendo uma Pontuação Total. Essa pontuação identifica indivíduos que podem ter autismo e deve ser encaminhada para uma avaliação mais completa. A avaliação praticamente não é afetada por idade, sexo, nível de idioma e QI de desempenho.	A partir de 4 anos	0.78	0.47	1

Pervasive Developmental Disorder in Mental Retardation Scale PDD-MRS ⁴²	[Triagem]É um instrumento de avaliação do TEA desenvolvido para pessoas com DI com baseados nos critérios do DSM-IV-R. Avalia a qualidade das interações sociais com adultos e colegas, problemas de linguagem e fala e aspectos do comportamento.	A Partir de 2 anos	0.92	0.92	1
Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) ⁴³	[Triagem]É uma ferramenta de fácil administração, acessibilidade e propriedades psicométricas. O cuidador responde a 23 itens sim / não. Falhar em três itens ou em 2 de 6 itens críticos (foco na atenção conjunta, orientação social e imitação) indica risco para autismo.	18 a 24 meses	0.34	0.93	1
Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) ⁴⁴	[Triagem]É uma avaliação de 25 itens que avalia a condição psicológica das crianças e jovens. Gera pontuações para sintomas emocionais, problemas de conduta, hiperatividade, problemas entre pares e comportamento social.	3 a 16 anos	0.63	0.94	1

Dentre as escalas validadas internacionalmente para o diagnóstico de TEA, onze foram utilizados nos quinze estudos incluídos na revisão sistemática. Destes, oito utilizaram o instrumento *Autism Diagnostic Interview- Revised* (ADI-R), sendo que sete instrumentos apresentam formato de questionário com os responsáveis (ADI-R, AutBC, ABC, ACQ, SCQ-L, PDD-MRS, SDQ) e quatro apresentam possibilidade de observação do indivíduo e entrevista com os responsáveis (ADOS, A-PL-ADOS, CARS, MCHAT). Dos instrumentos utilizados, quatro possuem a proposta de diagnóstico (ADI-R, ADOS, A-PL-ADOS, CARS) e sete a proposta de triagem (AutBC, ABC, SCQ, SCQ-L, PDD-MRS, M-CHAT, SDQ).

A idade mínima de avaliação dos instrumentos utilizados foi de 12 meses e dois instrumentos foram desenvolvidos com a proposta de avaliação de indivíduos com comprometimentos cognitivos, que são o A-PL-ADOS e PDD-MRS. Houve diferenças de sensibilidade e especificidade como as apresentadas na tabela acima. É importante destacar que os dados de sensibilidade e especificidade podem variar de acordo com o estudo e o número de aplicações do instrumento.

Discussão

Nesta revisão foram encontrados diversos estudos com o propósito de avaliar a identificação do autismo na população com Síndrome de Down. A literatura existente sugere que as crianças com SD diferem das crianças com SD e TEA²⁸.

Foram incluídos neste estudo 15 trabalhos de qualidade de evidência fraca de acordo com os critérios propostos pelo EPHPP (*Effective Public Health Practice Project – Quality Assessment Tool for Quantitative Studies*), principalmente, devido ao viés de seleção e aos fatores de confusão presentes nos estudos. Nestes estudos, foram utilizados 12 instrumentos diferentes de avaliação, sendo que dois deles são direcionados especificamente para a análise de pessoas com deficiência intelectual. Não foi encontrado nenhum instrumento ou escala específicos para avaliação do TEA na SD.

A identificação de sinais precoces de risco do autismo tem sido amplamente estudada na população em geral, uma vez que o diagnóstico tende a ocorrer por volta dos três anos, mas os pais já relatam alterações no primeiro ano de vida⁴⁵.

Pesquisas reportam que a estabilidade do diagnóstico do TEA na população geral atinge a taxa de 75% por volta dos três anos de idade. A identificação de sinais precoces de risco do autismo surge, então, como possibilidade de prevenção e redução de agravos⁴⁶.

Com o crescente reconhecimento e estudo de que uma parcela da população com SD terá associado o TEA, é destacada a necessidade de identificação de sinais de risco precoces e de tratamento logo que esses sinais forem identificados para reduzir os impactos dessa comorbidade⁷.

Apesar do constante interesse da comunidade científica acerca desse tema, apenas o estudo de Ortiz et. al ²³ apresentou desfecho relacionado à identificação de sinais precoces de risco do autismo na população com SD.

Neste estudo retrospectivo, foram identificados os sinais precoces mais significativos na perspectiva dos profissionais avaliadores a partir de vídeos caseiros de crianças que já haviam sido diagnosticadas com autismo. A avaliação ocorreu com um instrumento criado com base no *Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT)* e *Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)*, e os principais achados foram associados à ausência de atenção compartilhada, interesse reduzido pelo outro, ausência de interação no olhar, ausência de imitação, presença de movimentos repetitivos e estereotípias. Esse estudo ainda aponta que, mesmo com a dificuldade da população com SD em processar estímulos, é necessário o olhar atento do clínico a dificuldades na atenção compartilhada e interesse no contato social para o diagnóstico precoce do TEA e intervenção efetiva.

A literatura mostra que os testes de triagem devem ser utilizados em idades precoces, pois ainda que não forneçam um diagnóstico, permitem uma intervenção em tempo mais adequado, que deve ser associada a uma avaliação detalhada para confirmar ou descartar o diagnóstico¹⁷. A complexidade do diagnóstico do TEA na SD deve-se, principalmente, à diferenciação dos impactos do comprometimento cognitivo aos possíveis sintomas do TEA. A dificuldade de diferenciação torna-se maior à medida que há o aumento do comprometimento cognitivo^{7,24,28}. Devido a essa complexidade, é relatado que o diagnóstico do TEA na SD ocorre em idades superiores quando comparados com a idade da população em geral^{13,16}.

Os critérios de diagnóstico mais utilizados, como referência de acordo com os estudos incluídos nesta revisão, foram as versões do DSM. A maioria dos estudos incluídos utilizou como referência o DSM-IV e DSM-IV-TR devido ao ano de publicação^{6,7,18,8,24,25,27,30,33}. Mudanças nesses sistemas implicam em possíveis alterações em formatos de avaliação dos indivíduos, bem como dos dados de prevalência.

Algumas das principais mudanças do DSM-IV para o DSM-V, que são relevantes para este estudo, incluem: a eliminação da categoria de transtornos invasivos do desenvolvimento, o acréscimo do item “esses distúrbios não são melhores explicados por deficiência cognitiva ou atraso global do desenvolvimento”, e a nova categoria distúrbio da comunicação social, quando não há a presença de comportamentos repetitivos e estereotípias^{46,47}.

Sabe-se que há uma relação entre deficiência intelectual e TEA e que, quando a limitação intelectual é mais importante, os sintomas de autismo serão mais evidentes. Dessa forma, de acordo com os critérios do DSM-V, o indivíduo deverá apresentar uma diferença entre esses dois impedimentos, para que haja um diagnóstico adicional de TEA na SD³³.

Na versão do CID-11, ainda em versão preliminar e disponível no site da OMS, o autismo infantil e a síndrome de Asperger são incorporadas ao TEA e foram criadas categorias para esse transtorno com e sem comprometimento intelectual e funcional⁴⁷.

Nos estudos incluídos na revisão, foi observada ampla variação da prevalência do TEA na SD. Todos os estudos que avaliaram a prevalência do TEA na SD encontraram taxas mais elevadas do transtorno quando comparado com a população em geral^{8,30,31,32,33}. Esses estudos também apontaram maior prevalência de TEA em homens^{8,30,32,33} e em indivíduos com SD que apresentam maior comprometimento cognitivo^{8,30,31,33}.

Diversos fatores podem influenciar os dados de prevalência de TEA na SD. Os estudos incluídos apontam como possíveis influências: o critério de diagnóstico utilizado, método de recrutamento da amostra, aspectos socioeconômicos da população estudada, idade, método de avaliação (observação direta, entrevista com os pais, professores), proporção entre homens e mulheres e o funcionamento intelectual. Devido a todos esses fatores ainda não é possível precisar a prevalência do transtorno na SD, porém ainda é consenso que a prevalência é maior quando comparada com a população em geral. Isso faz com que se mantenha o alerta em relação à ocorrência dessa comorbidade na população com SD.

Nesta revisão sistemática foi observada a importância da aplicação de um instrumento validado de avaliação formal do TEA durante o acompanhamento de crianças com SD. Um importante apontamento para a escolha de instrumentos é que os testes de triagem apresentam maiores taxas de falso positivo de TEA na população com SD^{7,8,28}. Isso

ocorre, porque os instrumentos de triagem são afetados pelos impactos cognitivos e outras condições associadas à SD⁸.

Dados mostram que o *Social Communication Questionnaire* – SQC – apresenta taxas de sensibilidade aumentadas e de especificidade reduzidas quando utilizado na população com SD. Porém, ainda permanecem limitados os dados de performance de instrumentos de avaliação do TEA em indivíduos com SD^{7,8}.

Nos estudos incluídos nesta revisão sistemática, os instrumentos mais utilizados foram: *Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-Re *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS), que são instrumentos de diagnóstico ainda não validados no Brasil e *Archival Social Communication Questionnaire* (SCQ) que é instrumento de triagem já validado em nossa população. Ao utilizar esses instrumentos, é importante verificar os ajustes necessários para os níveis de funcionamento intelectual, como ocorre na deficiência intelectual, quando estes são possíveis²⁴.

Os estudos indicam que os instrumentos de triagem como M-CHAT R e SCQ devem ser utilizados como avaliação inicial, pois não são suficientes para determinar o diagnóstico^{24,27,31}. Mesmo que estudos apontem que o SCQ apresente uma boa convergência com instrumentos padrão ouro, somente essa aplicação não é indicada para determinação do diagnóstico. O diagnóstico deve então ser dado por meio de anamnese, entrevista, exame físico, observação detalhada e aplicação de escalas diagnósticas validadas^{27,31}.

No estudo de Star et. al ²⁴, são avaliados indivíduos com SD associada à deficiência intelectual severa ou profunda. Como instrumentos foram utilizados o *Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R) e *Adapted Pre-Linguistic Autism Diagnostic Observation Schedule* (A-PL-ADOS). Este último é um instrumento de avaliação de crianças e adultos não verbais que apresentam severas e profundas limitações intelectuais. Em uma amostra de 13 indivíduos que apresentam SD com sérios comprometimentos intelectuais, cinco preencheram o critério de diagnóstico para autismo. Esse estudo, apesar de apresentar amostra reduzida, aponta que não são todos os indivíduos que possuem sérios impedimentos intelectuais que terão o diagnóstico de TEA.

Diversas pesquisas têm comparado o perfil de indivíduos com TEA e SD e apenas com SD. Esses dados mostram que indivíduos com TEA e SD apresentam mais: retraimento, comportamentos agressivos, ansiedade e pior engajamento social do que as crianças com SD^{7,18,25,27,28,30,31,32}. Além disso, indivíduos com os dois

diagnósticos possuem níveis de funcionamento adaptativo mais baixos¹⁸ e aumento de comportamentos repetitivos e estereotipados em comparação com aqueles com apenas SD^{6,25,27}.

Em idades inferiores, quando as habilidades de comunicação verbal ainda estão em desenvolvimento, e, especialmente na SD, uma vez que este atraso é esperado, estas características estarão mais relacionados aos aspectos qualitativos da comunicação (atenção compartilhada, interesse e interação no olhar, imitação). Podem ocorrer também a presença de movimentos repetitivos e estereotipias²³.

Em crianças maiores, quando a fala está presente, é esperada fala mais estereotipada e repetitiva. Quando a fala está ausente, é observada limitação ou ausência de gesticulação com objetivos comunicativos. Também pode ser observada maior agressividade no contato social, ausência do jogo simbólico e do brincar funcional com tendência a alinhar objetos e em ter interesses restritos^{7,9,25}.

Para o diagnóstico do TEA na SD, também é necessário considerar a interferência de fatores associados à síndrome. Condições sensoriais, como perda auditiva e dificuldades motoras, por exemplo hipotonia, podem afetar o tempo e a fluidez de seus comportamentos sociais e comunicativos. Estes sintomas são identificados por métodos de triagem, mas diferem qualitativamente da dificuldade na relação social de base do autismo e podem ser mal interpretados caso o examinador não tenha conhecimento dos aspectos relacionados a SD. Ainda, estudos sugerem que indivíduos com SD demonstram déficits de função executiva que afetam as relações sociais e comunicativas, porém de forma diversa dos problemas de reciprocidade associados ao autismo⁸.

Sendo assim, para o diagnóstico do TEA na SD, o clínico deve selecionar instrumentos adequados, realizar a análise do desenvolvimento e funcionamento intelectual, a observação direta, a análise da comunicação e interação social e demais aspectos de engajamento social, que são fundamentais para a distinção de TEA de outros atrasos no desenvolvimento⁸.

Como limitações, este estudo apresenta as variações metodológicas e de sistemas de diagnóstico presentes nos 15 trabalhos incluídos, já que esses fatores interferem na identificação das melhores práticas diagnósticas. Futuros estudos deverão abordar metodologias com meta-análises para extrair dados psicométricos das práticas diagnósticas na população com SD.

Ainda que não seja possível apontar um instrumento mais adequado para avaliação do TEA na SD, visto que as qualidades psicométricas desses instrumentos não estão bem delimitadas para essa população, esta revisão sistemática permitiu

compreender que o diagnóstico clínico do TEA na SD não deve ser centrado apenas no resultado de testes. A experiência clínica e a avaliação interdisciplinar permitirão uma maior compreensão se há diferença qualitativa entre o engajamento social e o comprometimento cognitivo que justifique o segundo diagnóstico de TEA na SD.

Destaca-se a necessidade de avaliação e intervenção precoces nos casos de TEA associado a SD uma vez que serão determinantes para um melhor desenvolvimento, qualidade de vida e inclusão social.

Conclusão

Os indivíduos com SD apresentam maior prevalência de TEA que a população geral e a triagem deve ser universal para a detecção precoce dos sinais e intervenção efetiva, melhorando o prognóstico em relação ao potencial de desenvolvimento e a qualidade de vida. Esta revisão sistemática evidenciou que o uso de instrumentos de diagnóstico de TEA na população com SD necessita de uma criteriosa avaliação clínica multiprofissional complementar. Além disso, há necessidade de avaliação das propriedades psicométricas dos instrumentos na população com SD e se os instrumentos criados para avaliação de pessoas com deficiência intelectual apresentam resultados mais assertivos para a população com SD.

A necessidade do diagnóstico adicional de TEA em indivíduos com SD deve ser determinada com base na diferença qualitativa entre os comprometimentos sociais e cognitivos. Ainda é importante destacar a necessidade de avaliação de sinais de risco de autismo no primeiro ano de vida, para que seja possível analisar os aspectos qualitativos de interação social, iniciando assim uma intervenção em tempo mais adequado.

É necessária a implantação de instrumentos de detecção precoce de risco de autismo em bebês e da avaliação diagnóstica de TEA na SD, com base em análises desenvolvimentais, nos serviços de saúde, para que possam ser alcançados melhores resultados com intervenções mais precoces.

REFERÊNCIAS

1. Irving C, Basu A, Richmond S, Burn J, Wren C. Twenty year trends in live birth and survival of Down syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2008 16:1336–1340.
2. Rachubinski AL, Hepburn S, Elias ER, et al. The co-occurrence of Down syndrome and autism spectrum disorder: is it because of additional genetic variations? *Prenatal Diagnosis.* 2017; 37: 31-36.
3. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V).* 18 maio 2013.
4. Baio J. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016 *Surveillance Summaries* 2020 / 69(4);1–12.
5. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The familial risk of autism. *JAMA.* 2014; 311:1770-7.
6. Hepburn S, Philofsky A, Fidler Dj, Rogers S. Autism symptoms in toddlers with Down syndrome: a descriptive study. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities.* 2008, 2;11:4857.
7. Vincent Pandolfi, Caroline I. Magyar & Charles A. Screening for autism spectrum disorder in children with Down syndrome: An evaluation of the Pervasive Developmental Disorder in Mental Retardation Scale. *Journal of Intellectual & Developmental Disability.* 2018 43:1, 61-72.
8. Garcia-Primo P, Hellendoorn A, Charman T, Roeyers H, Dereu M, Roge B, et al. Screening for autism spectrum disorders: State of the art in Europe. *European Child and Adolescent Psychiatry.* 2014, 23(11), 1005–1021.
9. Channell MM, Phillips BA, Loveall SJ, Conners FA, Bussanich PM, Klinger LG. Patterns of autism spectrum symptomatology in individuals with Down syndrome without comorbid autism spectrum disorder. *J. Neurodev. Disord.* 2015,7: 5.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg.* 8 (2010), p. 336-341.
11. Jones EJH, et al. Parent-delivered early intervention in infants at risk for ASD: Effects on electrophysiological and habituation measures of social attention. *Autism Research.* 10.5 (2017): 961-972.
12. Koegel LK, et al. Assessing and improving early social engagement in infants. *Journal of positive behavior interventions.* 16.2 (2014): 69-80.
13. Laznik MC, Burnod Y. O ponto de vista dinâmico neuronal sobre as intervenções precoces. *Luzes sobre a clínica e o desenvolvimento de bebês: novas pesquisas, sabers e intervenções.* São Paulo: Instituto Langage. 2016, p. 13-30.
14. Berger JM, Rohn TT, Oxford JT. Autism as the early closure of a neuroplastic critical

- period normally seen in adolescence. *Biological systems open access*. 20 ago 2013 20;1.
15. Pierce K, Gazestani VH, Bacon E. Evaluation of the Diagnostic Stability of the Early Autism Spectrum Disorder Phenotype in the General Population Starting at 12 Months. *JAMA Pediatr*. 2019;173(6):578–587.
 16. Parlato-Oliveira E, Saint-Georges. Da Clínica do Bebê à Avaliação do Tratamento: uma microanálise transdisciplinar. In: Parlato-Oliveira E, Szejer M. *O Bebê e os Desafios da Cultura*. Instituto Langage: São Paulo (SP). 2019, p. 69-79.
 17. Olliac B, Crespín G, Laznik MC, et al. Infant and dyadic assessment in early community-based screening for autism spectrum disorder with the PREAUT grid *PLoS One*. 2017,12(12).
 18. Dressler A, Perelli V, Bozza M, Bargagna S. The autistic phenotype in Down syndrome: Differences in adaptive behaviour versus Down syndrome alone and autistic disorder alone. *Functional Neurology*. 2011, 26:3, 151–158.
 19. Greenspan SI, Brazelton TB, Cordero J, et al. Guidelines for early identification, screening, and clinical management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2008; 121:828-830.
 20. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016; 5:210.
 21. Effective Public Health Practice Project Hamilton [Internet]. R: Quality Assessment Tool for Quantitative Studies. Canadá: R Quality Assessment Tool for Quantitative Studies; [cited 2019 jul 17]. Available from: <https://www.ephpp.ca/quality-assessment-tool-for-quantitative-studies/>
 22. Ortiz B, Videla L, Gich I, Alcacer B, Torres D, Jover I, Videla S. Early warning signs of autism spectrum disorder in people with Down syndrome. *International Medical Review on Down Syndrome*. 2017;21(1), 3-11.
 23. Starr EM, Berument SK, Tomlins M, Papanikolaou K, Rutter M. Brief report: autism in individuals with Down syndrome. *Journal of autism and developmental disorders*. 2005;35(5), 665-673.
 24. Carter, JC, Capone GT, Gray RM, Cox CS, Kaufmann WE. Autistic-spectrum disorders in Down syndrome: further delineation and distinction from other behavioral abnormalities. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2007;144(1), 87-94.
 25. Ji NY, Capone GT, Kaufmann WE. Autism spectrum disorder in Down syndrome: cluster analysis of Aberrant Behaviour Checklist data supports diagnosis. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2011;55(11), 1064-1077.
 26. Magyar CI, Pandolfi V, Dill CA. An initial evaluation of the Social Communication Questionnaire for the assessment of autism spectrum disorders in children with Down syndrome. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2012;33(2), 134-145.

27. Godfrey M, Hepburn S, Fidler DJ, Tapera T, Zhang F, Rosenberg CR, Lee NR. Autism spectrum disorder (ASD) symptom profiles of children with comorbid Down syndrome (DS) and ASD: A comparison with children with DS-only and ASD-only. *Research in developmental disabilities*. 2019; 89, 83-93.
28. Oxelgren UW, Myrelid Å, Annerén G, Ekstam B, Göransson C, Holmbom A, Fernell E. Prevalence of autism and attention-deficit–hyperactivity disorder in Down syndrome: a population-based study. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2017;59(3), 276-283.
29. Capone GT, Grados MA, Kaufmann WE, Bernad-Ripoll S, Jewell A. Down syndrome and comorbid autism-spectrum disorder: Characterization using the aberrant behavior checklist. *American journal of medical genetics Part A*. 2005;134(4), 373-380.
30. Moss J, Richards C, Nelson L, Oliver C. Prevalence of autism spectrum disorder symptomatology and related behavioural characteristics in individuals with Down syndrome. *Autism*. 2013;17(4), 390-404.
31. Warner G, Moss J, Smith P, Howlin, P. Autism Characteristics and Behavioural Disturbances in ~ 500 Children with Down's Syndrome in England and Wales. *Autism Research*. 2014;7(4), 433-441.
32. Oxelgren UW, Myrelid Å, Annerén G, Ekstam B, Göransson C, Holmbom A, Fernell E. Prevalence of autism and attention-deficit–hyperactivity disorder in Down syndrome: a population-based study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2017;59(3), 276-283.
33. Randall M, Egberts KJ, Samtani A, Scholten RJ, Hooft L, Livingstone N, Williams K. Diagnostic tests for autism spectrum disorder (ASD) in preschool children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;(7).
34. Lombardo MV, Lai MC, Baron-Cohen S. (in press). Big data approaches to decomposing heterogeneity across the autism spectrum. *Molecular Psychiatry*. 2019;1435–1450.
35. Lord C, Rutter M, Goode S, Heemsbergen J, Jordan H, Mawhood L, Schopler . Autism diagnostic observation schedule: A standardized observation of communicative and social behavior. *Journal of autism and developmental disorders*. 1989;19(2), 185-212.
36. Berument SK, Starr E, Pickles A, Tomlins M, Papanikolaou K, Lord C, Rutter M. Pre-linguistic Autism Diagnostic Observation Schedule adapted for older individuals with severe to profound mental retardation: a pilot study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2005;35(6), 821-829.
37. Eaves RC, Campbell HA, Chambers D. Criterion-Related and construct validity of the pervasive developmental disorders rating scale and the autism behavior checklist. *Psychology in the Schools*. 2000; Jul;37(4):311-21.
38. Rojahn J, Aman MG, Matson JL, Mayville E. The aberrant behavior checklist and the behavior problems inventory: Convergent and divergent validity. *Research in*

- Developmental Disabilities. 2003;24(5), 391-404.
39. Chandler S, Charman T, Baird G, Simonoff E, Loucas TOM, Meldrum D, Pickles A. Validation of the social communication questionnaire in a population cohort of children with autism spectrum disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(10), 1324-1332.
 40. Sappok T, Diefenbacher A, Gaul I, Bölte S. Validity of the social communication questionnaire in adults with intellectual disabilities and suspected autism spectrum disorder. *American journal on intellectual and developmental disabilities*. 2015; May;120(3):203-14.
 41. Kraijer D, de Bildt A. The PDD-MRS: An instrument for identification of autism spectrum disorders in persons with mental retardation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2005;Aug 1;35(4):499-513.
 42. Stenberg N, Bresnahan M, Gunnes N, Hirtz D, Hornig M, Lie KK, et al. Identifying Children with Autism Spectrum Disorder at 18 Months in a General Population Sample. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2014;28(3):255–62. pmid:24547686.
 43. Cury CR, Golfeto JH. Strengths and difficulties questionnaire (SDQ): a study of school children in Ribeirão Preto. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2003; Sep;25(3):139-45.
 44. Chawarska K, Klin A, Paul R, Volkmar F. Autism spectrum disorder in the second year: Stability and change in syndrome expression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2007;Feb;48(2):128-38.
 45. Lasalle JM. Epigenomic strategies at the interface of genetic and environmental risk factors for autism. *J Hum Genet*. 2013, (58)396–401.
 46. Kim YS, Fombonne E, Koh YJ, Kim SJ, Cheon KA, Leventhal BL. A comparison of DSM-IV pervasive developmental disorder and DSM-5 autism spectrum disorder prevalence in an epidemiologic sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2014;May 1;53(5):500-8
 47. Reed GM, First MB, Kogan CS, Hyman SE, Gureje O, Gaebel W, Maj M, Stein DJ, Maercker A, Tyrer P, Claudino A. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry*. 2019;Feb;18(1):3-19.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

A presente dissertação tem como objetivo geral investigar sinais precoces de risco do autismo em bebês com Síndrome de Down.

3.2 Objetivos específicos

- a) Caracterizar os sinais de risco do autismo em bebês nascidos com Síndrome de Down com até 9 meses de idade.
- b) Verificar a associação do escore obtido no protocolo com variáveis obstétricas e sociodemográficas em bebês nascidos com Síndrome de Down com até 9 meses de idade.

4 METODOLOGIA

4.1 Participantes

O presente trabalho trata-se de um estudo analítico transversal, que objetivou a investigação de sinais precoces de risco do autismo em bebês com Síndrome de Down. Esta pesquisa faz parte de projeto denominado “Perturbações Precoces da Comunicação na Interação Pais-Bebês e seu Impacto na Saúde Mental na Primeira Infância”, de caráter multicêntrico.

Para o recrutamento dos participantes, foi realizada parceria com Instituto de Ensino e Pesquisa UNIAPAE – MG, “Darci Barbosa”, e com as unidades das APAES distribuídas pelo Estado de Minas Gerais, tratando-se portanto de uma amostra de conveniência. As APAES são unidades que atendem pessoas com deficiência e suas famílias em serviços de saúde, educação e assistência social e compõem 450 unidades no estado de Minas Gerais. Foram candidatas a participar desse estudo 20 APAES que fazem parte de uma parcela de 150 que possuem serviços credenciados à Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência do SUS. Nesse serviço, os bebês são acompanhados por uma equipe multiprofissional (médico, psicólogo, fisioterapeuta, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional, assistente social) e são encaminhados para os demais serviços da rede, quando necessário.

Identificaram-se 47 bebês com SD em 36 cidades do estado de Minas Gerais durante o período de um ano. Para serem incluídos no estudo, os participantes deveriam: (1) apresentar o diagnóstico de SD atestado por meio de laudo médico; (2) ter idade entre oito meses e um dia e nove meses e vinte e nove dias e (3) ter assinado o termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE (Anexo 4). Do total de 47 bebês, seis foram excluídos por internações durante o período da coleta, três por falecimento, quatro por deixarem de frequentar o serviço e um pelos responsáveis não aceitarem participar do estudo. A amostra final foi composta por 33 bebês.

A distribuição demográfica da amostra está representada na tabela 1. Houve diferença de distribuição em relação ao sexo com a presença de mais bebês do sexo feminino do que masculino, e a média de idade foi de nove meses. Em relação aos aspectos sociais, foi observado que a maioria dos participantes apresentou renda de até três salários mínimos e acesso a serviços de saneamento básico. Também foi identificado a realização de pré-natal por todos os componentes da amostra. A origem

da amostra é distribuída em 19 cidades do estado de Minas Gerais, nas quais foram encontrados bebês elegíveis, como demonstrado na tabela.

Tabela 1 - Descrição da amostra

Variável	Amostra (Bebês) n=33	%
<u>Idade cronológica (em meses)</u>		
	4	(12,1)
8	29	(87,8)
9		
<u>Sexo</u>		
Masculino	13	(39,4)
Feminino	20	(60,6)
<u>Renda</u>		
Abaixo de um salário mínimo	7	(21,2)
De 1 a 3 salários mínimos	18	(54,5)
Acima de 3 salários mínimos	8	(24,2)
<u>Saneamento Básico</u>		
Sim	33	(100,0)
Não	0	(0,0)
<u>Pré-Natal</u>		
Sim	33	(100,0)
Não	0	(0,0)
<u>Cidade Origem</u>		
Barbacena	1	(3,0)
Belo Horizonte	4	(12,1)
Contagem	3	(9,1)
Itabira	2	(6,1)
Itabirito	2	(6,1)
Itacarambi	1	(3,0)
Itaúna	5	(15,2)
Januária	1	(3,0)
Juiz de Fora	1	(3,0)
Lagoa Formosa	1	(3,0)
Luisburgo	1	(3,0)
Pará de Minas	2	(6,1)
Patrocínio	1	(3,0)
Poços de Caldas	1	(3,0)
Rio Pomba	1	(3,0)
São Lourenço	1	(3,0)
Sarzedo	1	(3,0)
Três Pontas	1	(3,0)
Uberaba	1	(3,0)

4.2 Procedimentos

A coleta dos dados ocorreu nas 19 cidades selecionadas. Participaram da coleta 19 pesquisadores (profissionais com formação na área da saúde), que foram capacitados durante 16 horas presencialmente na cidade de Belo Horizonte para a aplicação do instrumento PREAUT e do formulário de anamnese. Para a coleta dos dados os bebês, estes foram a consultas, normalmente, planejadas no programa de tratamento da instituição a qual proporcional a presente pesquisa.

A primeira etapa da coleta de dados consistiu na aplicação de um formulário de anamnese (Anexo 5). Esse instrumento possibilitou a caracterização dos bebês avaliados por meio de dados da gestação, saúde e socioeconômicos. Para este estudo foram utilizados os seguintes dados da anamnese: data de nascimento da criança, idade gestacional ao nascimento, peso ao nascer (baixo peso abaixo de 2500g, normal de 2501g e 4000g e acima do peso 4001g), número de dias em que permaneceu internado logo após nascimento, se houve alguma intercorrência (hemorragia intracraniana, meningite, sepse). Além destes, foram utilizados dados socioeconômicos (saneamento básico, renda, número de consultas pré-natais) e se a criança foi bem recebida pela família.

Durante a consulta, em posse do questionário preenchido, o profissional responsável pelo atendimento, submetido à capacitação para aplicação do protocolo, dá prosseguimento ao atendimento habitual.

4.3 Protocolo PREAUT

O protocolo PREAUT (Anexo 6) é um instrumento validado e standardizado que pretende observar se, além de responder à iniciativa de comunicação dos pais ou do examinador, a criança também é capaz de iniciar a troca de turnos no diálogo. Dessa forma, o instrumento é capaz de detectar sinais objetivos e específicos que indicam o risco de autismo e/ou outras psicopatologias. A aplicação é rápida e é feita com a participação do bebê e seu cuidador.

O exame é constituído da pesquisa do sinal comunicativo 1 (S1), resultando em uma pontuação para o bebê, seguida ou não da pesquisa do sinal comunicativo 2

(S2), que resulta em outra pontuação. A segunda parte do exame é aplicada somente no caso em que o escore da primeira parte foi inferior ou igual a cinco (5). Nos casos em que ambas as partes são aplicadas, o escore total é igual à soma das duas partes. Caso só a primeira parte tenha sido aplicada, o escore total é a pontuação obtida nesta parte do questionário. O bebê que apresenta escore inferior ou igual a cinco (5) na primeira parte do exame e necessita ser submetido à segunda parte já é considerado de alto risco para autismo e/ou outras perturbações da comunicação.

Os dois sinais de risco que podem ser identificados no curso de uma consulta são: a) S1 - O bebê não procura se fazer olhar por sua mãe (ou substituto) na ausência de qualquer solicitação dela; b) S2 - o bebê não procura suscitar a troca jubilatória com sua mãe (ou com seu substituto) na ausência de qualquer solicitação dela.

Após a pesquisa de S1 e S2, o examinador definiu o escore total, apontando ou não para o risco de perturbações graves da comunicação. Caso o escore fosse 15, o bebê teve o desempenho considerado alto. Na situação do escore ser entre 5 e 14, o desempenho foi considerado intermediário (alerta de risco psíquico), o que sugere aplicação de outro instrumento para complementação da avaliação e monitoramento do desenvolvimento. Sendo o escore menor que 5, o bebê teve desempenho baixo, isto é, este é considerado de risco para autismo.

Os profissionais que aplicaram os instrumentos enviaram a anamnese e o PREAUT preenchidos para composição do banco de dados. Para verificação do viés de aplicação, todo o procedimento de avaliação com o instrumento PREAUT foi filmado e analisado de maneira duplo cego de todas as filmagens pela pesquisadora principal. Os resultados passaram por análise estatística de concordância.

4.4 Análise estatística

As análises das variáveis foram realizadas com os softwares SPSS versão 20.0 e Medcalc versão 19.1. A análise estatística iniciou-se pela descrição dos dados. Quanto às variáveis quantitativas, quando tinham distribuição normal ou mediana (Q1; Q3), foram descritas por meio da média \pm desvio-padrão. Quando não tinham distribuição normal, foi verificada pelo teste de Shapiro Wilk. Já as variáveis categóricas, foram descritas por meio das frequências absolutas e porcentagem. Além disso, foi feito o teste Kappa Ponderado e Bland-Altman para análise de concordância entre avaliadores. A análise de correlação das variáveis quantitativas do estudo foi

realizada pela correlação de Spearman devido à distribuição não-normal verificada pelo teste de Shapiro Wilk. Ainda, foi realizado o teste de Qui-quadrado de Pearson exato para avaliar a associação das variáveis do estudo com sinal de autismo. A comparação das variáveis quantitativas (idade gestacional, número de consultas pré-natal e dias de internação) foi feita pelo teste de Man-Whitney por causa da distribuição não normal. É importante destacar que foi ajustado o modelo univariado das variáveis do estudo e a variável resposta, sendo o nível de significância utilizado de 0,05.

4.5 Aspectos éticos

Este estudo e o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) foram submetidos à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) (Anexo 7) do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e aprovado por este Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE – 70104617.0.0000.5149).

5 RESULTADOS

4.1 Artigo original 2*⁶

*Formatado de acordo normas do *International Journal of Developmental Disabilities*

Sinais precoces de risco do autismo em bebês com Síndrome de Down Early autism risk signs in infants with Down Syndrome

Autores:

Natália Lisce Fioravante Diniz – Mestranda da Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Programa de Saúde da Criança e do Adolescente, natalialfd@gmail.com, currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3794047836157815>, ORCID: 0000-0003-0967-5269.

Contribuição específica: Os autores contribuíram de forma significativa na busca científica, na análise dos dados coletados e na escrita do artigo final.

Eugênia Ribeiro Valadares - Pós-doutorado e professora da Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e Adolescente; eugeniavaladares@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8263-3300.

Contribuição específica: Os autores contribuíram de forma significativa na busca científica, na análise dos dados coletados e na escrita do artigo final.

Erika Parlato-Oliveira - Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Programa de Saúde da Criança e Adolescente; CRPMS de UFR Études Psychanalytiques –Université Paris Diderot, eparlato@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-4500- 8498.

⁶ O presente trabalho faz parte da dissertação de Mestrado intitulada “Sinais Precoces de risco de autismo em bebês com síndrome de Down” desenvolvida pela autora Natália Lisce Fioravante Diniz. A fonte financiadora é o Instituto de Ensino e Pesquisa UNIAPAE-MG “Darci Barbosa”.

Contribuição específica: Os autores contribuíram de forma significativa na busca científica, na análise dos dados coletados e na escrita do artigo final.

Autor para correspondência: Natália Lisce Fioravante Diniz. Rua Nancy de Vasconcelos Gomes, 352/802, Sagrada Família, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil – CEP: 31030-072 Telefone: (55) (31)99976-2712/ email: natalialfd@gmail.com

Fonte de financiamento: não há/ **Conflito de interesses:** nada a declarar

Sinais precoces de risco do autismo em bebês com Síndrome de Down

Resumo

Objetivo: Verificar a presença de sinais precoces de risco do autismo em bebês com síndrome de Down. **Metodologia:** Trata-se de um estudo analítico transversal. A amostra final foi composta por 33 bebês, sendo aplicado o instrumento PREAUT aos nove meses de idade. A avaliação foi realizada por um aplicador em cada cidade participante. Todas as avaliações foram filmadas e foi realizada uma segunda avaliação pelo pesquisador responsável pela pesquisa. **Resultados:** Não foram encontrados bebês com pontuação positiva para sinal de risco do autismo. Foi observada prevalência de pontuação intermediária de (15,2%), número maior do que o encontrado na população geral como apontado no estudo PREAUT et al de (6,02%). (84,8%) apresentaram pontuação total valor inferior ao estudo de estudo PREAUT et al que encontrou 92,77%. Não foi observada relação estatística entre as variáveis. **Conclusões:** A experiência do examinador é fundamental na avaliação qualitativa da interação mesmo com a dificuldade em processar os estímulos. Na nossa amostra o instrumento PREAUT aplicado por diferentes profissionais treinados foi facilmente aplicável e confiável. Nenhum bebê da amostra de 33 crianças com síndrome de Down apresentou sinais precoces de risco de autismo, mas é necessário acompanhamento deste grupo até pelo menos 3 anos de idade para avaliação final do teste. É necessário avaliar um maior número de pacientes para estabelecer o risco de autismo nesta população.

Palavras-chave: Autismo, Síndrome de Down, Lactentes.

Abstract

Objective: To verify the prevalence of early signs of risk of autism in babies with Down syndrome. **Methodology:** This is a cross-sectional analytical study. A final sample consisted of 33 babies, and the PREAUT instrument was applied at 9 months of age. An assessment was performed by an applicator in each participating city. All evaluations were filmed and a second evaluation was performed by the researcher responsible for the research. **Results** No babies were found with a positive score for the risk of autism. There was a prevalence of intermediate scores of (15.2%), a higher number than that found in the general population as pointed out in the study PREAUT et al de (6.02%). (84.8%) had a total score lower than the study study PREAUT et al, which found 92.77%. There was no statistical relationship between the variables. **Conclusions:** The examiner's experience is fundamental in the qualitative evaluation of the interaction even with the difficulty in processing the stimuli. In our sample, the PREAUT instrument applied by different trained professionals was easily applicable and reliable. No baby in the sample of 33 children with Down syndrome showed early signs of autism risk, but it is necessary to follow this group up to at least 3 years of age for the final test evaluation. It is necessary to evaluate a larger number of patients to establish the risk of autism in this population.

Keywords: Autism, Down Syndrome, Infant.

1 Introdução

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é uma desordem do neurodesenvolvimento caracterizada por limitações na socialização e comunicação, bem como interesses restritos e comportamentos repetitivos¹. Já a Síndrome de Down (SD) é a anomalia cromossômica muito comum e afeta em torno de 1 a cada 1000 indivíduos^{2,3}. Na SD, além das características físicas mais comuns como hipotonia, braquicefalia, pregas epicantais, ponte nasal plana, fissuras palpebrais inclinadas para cima, prega simiesca e outros distúrbios e também há a variação do grau de comprometimento cognitivo, que pode ser leve (QI de 50 a 70), moderado (QI de 35 a 50) ou ocasionalmente grave (QI de 20 a 35)⁴.

Diversas são as comorbidades associadas à SD, como cardiopatias congênitas, redução do funcionamento do sistema imunológico, predisposição para leucemia linfocítica aguda, problemas visuais e auditivos, epilepsia, distúrbios da tireoide e demência⁵. É importante ressaltar que o TEA é apontado como uma das comorbidades associadas, apesar do risco e prevalência não estarem totalmente delimitados. Há uma variância dos dados de prevalência do TEA na SD e os estudos apontam taxas de TEA maiores para a população com SD. Os dados de prevalência do TEA na SD encontrados nos estudos estão principalmente entre 10% e 20%, mas são encontrados achados com valores inferiores e superiores a estes^{6,7,8}. As variações desses dados talvez possam ser explicadas por diferenças metodológicas, como o critério de diagnóstico utilizado, método de recrutamento da amostra, aspectos socioeconômicos da população estudada, idade, método de avaliação (observação direta, entrevista com os pais, professores), proporção entre homens e mulheres e o funcionamento intelectual⁹.

Evidências apontam que sintomas do autismo emergem de forma mais evidente por volta dos dois anos de vida, porém estudos demonstram que grande proporção de crianças apresenta sinais antes do primeiro ano de vida¹. Pesquisas reportam que a estabilidade do diagnóstico do TEA atinge a taxa de 75% por volta dos três anos de idade. A identificação de sinais precoces de risco do autismo surge, então, como possibilidade de prevenção e redução de agravos¹⁰.

A identificação do TEA na SD torna-se mais complicada, pois é necessária a compreensão de quais aspectos do fenótipo comportamental estão relacionados à SD e quais são necessariamente do TEA¹¹. Ainda assim, mesmo com a dificuldade da

população com SD em processar estímulos, é importante o olhar atento do clínico a dificuldades na atenção compartilhada e interação social⁹.

Ao avaliar os sinais de autismo na população com SD, as condições associadas à síndrome devem ser consideradas. Condições sensoriais, por exemplo perda auditiva e dificuldades motoras, como hipotonia podem afetar o tempo e a fluidez de seus comportamentos sociais e comunicativos, além de serem identificados por métodos de triagem, mas diferem qualitativamente da dificuldade na relação social de base do autismo. Ainda, estudos sugerem que indivíduos com SD demonstram déficits de função executiva, o que afeta as relações sociais e comunicativas, porém de forma diversa dos problemas de reciprocidade associados ao autismo⁶.

Concomitante ao estudo dos sinais precoces de risco de autismo, instrumentos têm sido desenvolvidos com o objetivo de identificar esses sinais. A *American Academy of Pediatrics* (AAP) recomenda que todas as crianças sejam avaliadas com instrumentos de triagem estandardizados nas idades de 9, 18 e 24 meses¹². Apesar das recomendações e do reconhecimento da importância da detecção de risco cada vez em idades menores, são poucos os instrumentos com capacidades psicométricas validadas para a população com menos de um ano¹³.

Para avaliação de crianças a partir de 18 meses, o M-CHAT é o instrumento que tem demonstrado melhores qualidades psicométricas e com mais resultados publicados em artigos científicos¹⁴. Para avaliação aos 9 meses, o instrumento PREAUT é o que demonstrou qualidades psicométricas válidas para a triagem de sinais precoces do autismo. Esse instrumento teve suas capacidades psicométricas testadas em um estudo que avaliou mais de 12 mil bebês. Os resultados apontaram que aos 9 meses o instrumento PREAUT apresentou características psicométricas similares aos do M-CHAT aos 24 meses¹⁴.

O instrumento PREAUT é de rápida aplicação, podendo ser administrado em uma consulta de rotina e é baseado na observação do bebê em interação com o cuidador e com o avaliador. Esse mecanismo possibilita a investigação das interações entre o bebê e seu cuidador por meio de dois sinais, identificados aos 4 e aos 9 meses, permitindo detectar o risco de desenvolvimento do autismo¹⁵. A avaliação em uma perspectiva diádica é importante, uma vez que autores têm apontado sobre a necessidade de avaliar a capacidade espontânea da criança de provocar interações comportamentais e emocionais com seu cuidador ao em vez de avaliar apenas comportamentos infantis isolados ou habilidades gerais. Dessa forma, o sinal de risco

para autismo aparece quando o bebê não busca suscitar o olhar por prazer na troca com o outro^{16,17}.

Ao mesmo tempo em que são criados instrumentos de detecção de sinais precoces de risco do autismo, aumentam as evidências de que a intervenção em idades inferiores proporciona resultados mais favoráveis^{12,18}. Apesar de iniciais, os estudos sobre eficácia de intervenção em idades mais precoces apontam para a redução de características associadas ao TEA e um fenótipo mais similar ao da população com desenvolvimento típico¹⁹. A intervenção em idades inferiores é favorecida também pelo momento de maior potencial de plasticidade cerebral.

Apesar do constante interesse da comunidade científica em avaliar a detecção de sinais precoces de risco do autismo, ainda não existem publicações sobre esses riscos na população com SD, especificamente, com bebês menores de um ano. Essa população deve ser estudada, pois apresenta dados na literatura de maior prevalência do distúrbio na população com SD. Dessa maneira, o objetivo deste estudo é verificar a presença de sinais precoces de risco do autismo em bebês com Síndrome de Down e relacioná-los a variáveis obstétricas e sociodemográficas.

2. Metodologia

Esta pesquisa faz parte do projeto denominado “Perturbações Precoces da Comunicação na Interação Pais-Bebês e seu Impacto na Saúde Mental na Primeira Infância”, de caráter multicêntrico. Trata-se de um estudo analítico transversal que objetivou a investigação da presença de sinais precoces de risco do autismo em bebês com Síndrome de Down.

2.1 Participantes

Para o recrutamento dos participantes, foi realizada parceria com Instituto de Ensino e Pesquisa UNIAPAE -MG, “Darci Barbosa”, e com as unidades das APAES distribuídas pelo estado de Minas Gerais. No total, foram identificados 47 bebês com SD em 36 cidades do estado de Minas Gerais durante o período desta pesquisa. Para serem incluídos no estudo os participantes, estes deveriam: (1) apresentar o diagnóstico de SD atestado por meio de laudo médico; (2) ter idade entre oito meses e um dia e nove meses e vinte e nove dias e (3) ter assinado o termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE (Anexo 4). Do total de 47 bebês, seis foram excluídos por internações durante o período da coleta, três por falecimento, quatro por deixarem de

frequentar o serviço e um pelos responsáveis não aceitarem participar do estudo. A amostra final foi composta por 33 bebês.

A distribuição demográfica da amostra está representada na tabela 1. Houve diferença de distribuição em relação ao sexo com a presença de mais bebês do sexo feminino do que masculino e a média de idade foi de 9 meses. Em relação aos aspectos sociais, foi observado que a maioria dos participantes apresentou renda de até três salários mínimos e acesso a serviços de saneamento básico. Também foi identificada a realização de pré-natal por todos os componentes da amostra. A origem da amostra é distribuída em 19 cidades do estado de Minas Gerais como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 - Descrição da amostra

Variável	Amostra (Bebês)	%
<u>Idade cronológica (em meses)</u>	33	
8	4	(12,1)
9	29	(87,8)
		(3,0)
<u>Sexo</u>	33	
Masculino	13	(39,4)
Feminino	20	(60,6)
<u>Renda</u>	33	
Abaixo de um salário mínimo	7	(21,2)
De 1 a 3 salários mínimos	18	(54,5)
Acima de 3 salários mínimos	8	(24,2)
	33	
<u>Saneamento Básico</u>	33	(100,0)
Sim	0	(0,0)
Não		
<u>Pré-Natal</u>	33	
Sim	33	(100,0)
Não	0	(0,0)
<u>Cidade Origem</u>	33	
Barbacena	1	(3,0)
Belo Horizonte	4	(12,1)
Contagem	3	(9,1)
Itabira	2	(6,1)
Itabirito	2	(6,1)
Itacarambi	1	(3,0)

Itaúna	5	(15,2)
Januária	1	(3,0)
Juiz de Fora	1	(3,0)
Lagoa Formosa	1	(3,0)
Luisburgo	1	(3,0)
Pará de Minas	2	(6,1)
Patrocínio	1	(3,0)
Poços de Caldas	1	(3,0)
Rio Pomba	1	(3,0)
São Lourenço	1	(3,0)
Sarzedo	1	(3,0)
Três Pontas	1	(3,0)
Uberaba	1	(3,0)

2.2 Procedimentos

A coleta dos dados ocorreu nas 19 cidades participantes. Desta, 20 pesquisadores (profissionais com formação na área da saúde) foram capacitados durante 16 horas presencialmente na cidade de Belo Horizonte para a aplicação do instrumento PREAUT e do formulário de anamnese. Para a coleta dos dados, os bebês foram a consultas, normalmente, planejadas no programa de tratamento da instituição que permitiu a presente pesquisa.

A primeira etapa da coleta de dados consistiu-se na aplicação de um formulário de anamnese (Anexo 5). Esse instrumento possibilitou a caracterização dos bebês avaliados por meio de dados da gestação, de saúde e socioeconômicos.

Durante a consulta, em posse do questionário preenchido, o profissional responsável pelo atendimento, submetido à capacitação para aplicação do protocolo, deu prosseguimento ao atendimento habitual.

2.3 Protocolo PREAUT

O protocolo PREAUT (Anexo 6) é um instrumento validado e estandardizado, que pretende observar se, além de responder à iniciativa de comunicação dos pais ou do examinador, a criança também é capaz de iniciar o retorno da troca de turnos no diálogo. Dessa forma, o instrumento é capaz de detectar sinais objetivos e específicos que indicam o risco de autismo e/ou outras psicopatologias. A aplicação é rápida e é feita com a participação do bebê e seu cuidador.

O exame é constituído da pesquisa do sinal comunicativo 1 (S1), resultando em uma pontuação para o bebê, seguida ou não da pesquisa do sinal comunicativo 2 (S2), que resulta em outra pontuação. A segunda parte do exame é aplicada somente no caso de o escore da primeira parte for inferior ou igual a cinco (5). Nos casos em que ambas as partes são aplicadas, o escore total é igual à soma das duas partes. Caso só a primeira parte tenha sido aplicada, o escore total é a pontuação obtida nessa parte do questionário. O bebê que apresenta escore inferior ou igual a cinco (5) na primeira parte do exame e necessita ser submetido à segunda parte já é considerado de alto risco para o autismo e/ou outras perturbações da comunicação.

Os dois sinais de risco que podem ser identificados no curso de uma consulta são: a) S1 - O bebê não procura se fazer olhar por sua mãe (ou substituto) na ausência de qualquer solicitação dela; b) S2 - o bebê não procura suscitar a troca jubilatória com sua mãe (ou com seu substituto) na ausência de qualquer solicitação dela.

Após a aplicação do protocolo PREAUT, o examinador define o escore total, apontando ou não para risco de perturbações graves da comunicação. Caso o escore for 15, o bebê tem o desempenho considerado alto. Com escore entre cinco e 14, o desempenho é considerado intermediário (alerta de risco psíquico), o que sugere aplicação de outro instrumento para complementação da avaliação e monitoramento do desenvolvimento. Sendo o escore menor que cinco, o bebê é considerado com desempenho baixo, tendo risco para o autismo.

Os profissionais que aplicaram os instrumentos enviaram a anamnese e o PREAUT preenchidos para composição do banco de dados. Para verificação do viés de aplicação, todo o procedimento de avaliação, com o instrumento PREAUT, foi filmado e realizada análise duplo cego de todas as filmagens pela pesquisadora principal. Os resultados passaram por verificação estatística de concordância.

2.4 Análise estatística

As análises das variáveis foram realizadas com os softwares SPSS versão 20.0 e Medcalc versão 19.1. A observação estatística iniciou-se pela descrição dos dados das variáveis categóricas, que foram descritas por meio das frequências absolutas e porcentagem. Já as variáveis quantitativas foram descritas por meio da média \pm desvio-padrão. Além disso, quando tinham distribuição normal ou mediana (Q1; Q3), a distribuição normal foi verificada pelo teste de Shapiro Wilk. Devido à distribuição

não normal, a análise das variáveis quantitativas foi realizada pela correlação de Spearman e ainda, de acordo com a distribuição não normal, a comparação das variáveis quantitativas também foi realizada pelo teste de Man-Whitney. Ainda, foi realizado o teste Kappa Ponderado e Bland-Altman para análise de concordância entre avaliadores. Quanto ao teste de Qui-quadrado de Pearson exato foi feito para avaliar a associação das variáveis do estudo com sinal de autismo. O modelo univariado das variáveis do estudo e a variável resposta foram ajustados, tendo o nível de significância utilizado: 0,05.

3. Resultados

Foi aplicado o instrumento PREAUT em 33 bebês com Síndrome de Down. Para a análise de concordância entre os aplicadores, foi realizado o teste Kappa ponderado e encontrou-se score de 0,595, valor que aponta para uma concordância moderada, uma vez que o score encontrado está entre os valores de 0,41 a 0,60.

Tabela 2 - Resultados obtidos no instrumento PREAUT

Nota do Instrumento PREAUT	N	(%)
<u>Q1 a PREAUT</u>	33	
0	1	(3,0)
4	32	(97,0)
<u>Q1 b PREAUT</u>	33	(0,0)
0	0	(100,0)
1	33	
<u>Q2 a PREAUT</u>	33	
0	2	(6,1)
8	31	(93,9)
<u>Q2 b PREAUT</u>	33	
0	2	(6,1)
2	31	(93,9)
Resultado PREAUT	33	
Intermediário (7 - 11)	5	(15,2)
Alto (15)	28	(84,8)

A tabela 2 demonstra que 84,8% da amostra apresentou escore total, considerado alto, e 15,2% intermediário. Não foram encontrados na amostra bebês com pontuação baixa, ou seja, que sugere risco de desenvolvimento do autismo. As questões 1a e 1b (anexo 5) foram as mais bem pontuadas pelos participantes da amostra. Nas questões 2a e 2b (anexo 6) 2 (6,1%) bebês não pontuaram em cada uma.

A descrição das variáveis que passaram por teste de correlação apresentou a seguinte distribuição:

Tabela 3 - Descrição das variáveis

Variável	Amostra (Bebês)	%
<u>Sexo</u>	33	
Masculino	13	(39,4)
Feminino	20	(60,6)
<u>Peso ao nascer em quilogramas</u>	33	
Baixo Peso ($\leq 2500g$)	9	(27,3)
Peso Normal ($\geq 2501g$)	24	(72,7)
<u>Idade gestacional em semanas</u>	33	
Pré-termo (33-36)	7	(21,2)
Termo (37-40)	26	(78,8)
<u>Dias de internação</u>	33	
Sem internação	13	(39,4)
01 até 15 dias	10	(30,3)
Acima de 15 dias	10	(30,3)
<u>Acolhimento da criança</u>	33	
Dificuldade	6	(18,2)
Sem dificuldade	27	(81,8)

Foi observado que a maior parte da amostra foi composta por mulheres 20 (60,6%). Em relação aos dados do nascimento, 24 (72,7%) apresentaram peso normal e 9 (27,3%) baixo peso; 26 (78,8%) nasceram a termo, 7 (21,2%) foram pré-termo; 13 (39,4%) não passaram por nenhum tipo de internação e 10 (30,3%) passaram por internações de até 15 dias e mais que 15 dias igualmente.

A seguir há a tabela de associação das variáveis com a presença das pontuações intermediárias (risco psíquico) e totais obtidas no instrumento de detecção de sinais precoces de risco do autismo. Como pode ser visto não foi localizada correlação entre as variáveis explicativas e as pontuações intermediárias e totais obtidas no instrumento.

Tabela 4 - Associação das variáveis

Variáveis	Sinal de autismo		Valor-p
	Intermediário N=5	Normal N=28	
<u>Sexo</u>			
Masculino	2(15,4)	11(84,6)	1,000*
Feminino	3(15,0)	17(85,0)	
<u>Sepse</u>			
Sim	0(0,0)	2(100,0)	1,000*
Não	5(16,1)	26(83,9)	
<u>Peso ao nascer</u>			
Baixo	1(11,1)	8(88,9)	1,000*
Normal	4(16,7)	20(83,3)	
<u>Acolhimento da criança</u>			
Dificuldade	1(16,7)	5(83,3)	1,000*
Sem dificuldade	4(14,8)	23(85,2)	
<u>Idade cronológica</u>			
8	1(25,0)	3(75,0)	1,000*
9	4(14,3)	24(85,7)	
10	0(0,0)	1(100,0)	
<u>Idade gestacional em semanas (mediana (Q1; Q3))</u>	38,0(36,5; 39,0)	38,0(36,3; 39,0)	0,938**
<u>Dias de internação (mediana (Q1; Q3))</u>	0,0(0,0; 45,5)	8,0(0,0; 23,5)	0,604**

*Qui-quadrado de Pearson exato; **Teste de Mann-Whitney.

Como observado na tabela, as variáveis que apresentaram menor valor -p foram idade gestacional (0,938) e dias de internação (0,604), no entanto não apresentaram significância estatística. As demais variáveis, como sexo, sepse, peso ao nascer, acolhimento da criança e idade cronológica, apresentaram valor-p de (1,000) também sem significância estatística.

4. Discussão

Este estudo iniciou-se com o interesse em investigar os sinais precoces de risco do autismo na população com SD e seus possíveis fatores de associação a partir de variáveis obstétricas e sociodemográficas. A literatura aponta em diversos achados que a população com SD apresenta maior prevalência de TEA do que a população geral^{6,7,8,20,21}.

A intervenção, logo que identificados sinais precoces de risco do autismo, tem demonstrado efeitos positivos^{18,22}. Isso, porque a plasticidade cerebral em seu máximo potencial e o cérebro em formação são fatores importantes para os resultados alcançados^{23,24}. Os períodos críticos em relação à plasticidade cerebral são os momentos em que o cérebro é sensível ao crescimento e é refinado a partir da experiência. Nesse momento, os circuitos neurais são personalizados para o indivíduo, sendo constituídos para além do que é ditado pelo genoma, mas também influenciado pelo ambiente²³. Estudar a prevalência desses sinais de risco na população de bebês com SD parece relevante para o campo clínico e científico.

Nesta pesquisa, para a verificação de sinais de risco do autismo na população com SD foi utilizado o instrumento PREAUT, que é capaz de identificar a capacidade de interação do bebê, bem como o risco de desenvolvimento do TEA¹⁶. Diversos estudos têm utilizado o instrumento PREAUT com o objetivo de pesquisar os sinais precoces de risco do autismo nas variadas populações, principalmente, devido às suas capacidades psicométricas válidas para idades menores do que a de outros instrumentos, tendo a possibilidade de testagens aos quatro e nove meses de idade^{14,25,26,27,28}. Apesar da diversidade de estudos, a população com SD ainda não foi testada em trabalhos científicos por meio da aplicação do instrumento PREAUT e nem por outros em idades tão novas como no presente estudo.

Sendo assim, após a quantificação do escore, foi testada associação deste com sexo, ocorrência de sepse, peso ao nascer, idade gestacional, dias de internação, idade cronológica e o acolhimento da criança. Conforme descrito nos resultados, após as avaliações, o desempenho das crianças foi categorizado segundo o escore obtido, a saber: desempenho alto, desempenho intermediário e desempenho baixo (apresentado pelas crianças consideradas positivas).

Em relação à prevalência dos sinais precoces de autismo, dos 33 bebês avaliados, nenhum apresentou pontuação para risco do autismo. É importante

destacar que foi encontrada prevalência de 15,2% de pontuação intermediária que sugere alerta de risco psíquico, enquanto 84,8% dos bebês apresentaram pontuação alta (total).

Em um estudo o qual participaram mais de 12 mil bebês e foi aplicado o instrumento PREAUT foram encontradas taxas de prevalência de risco de 1,21%, de pontuação intermediária 6,02% e 92,77% de pontuação total¹⁴. Nesse mesmo estudo, das crianças que foram avaliadas como positivas, posteriormente, 7% tiveram o diagnóstico de deficiência intelectual¹⁴. O autor destaca que casos de falso positivo podem ocorrer e estar relacionados principalmente à deficiência intelectual e distúrbios de linguagem¹⁴.

No estudo de Ouss et al., que o instrumento PREAUT foi aplicado em 25 pessoas com Síndrome de West, foram encontrados valores de sensibilidade de 75% e 86% de especificidade na idade de 9 meses. Quando outro distúrbio do desenvolvimento, como a deficiência intelectual, foi considerado, os valores de sensibilidade e especificidade chegaram a 83% e 100% também na idade de 9 meses. Esses resultados apontam que a ativa participação do bebê nas trocas afetivas pode ser útil para avaliação de risco inicial de TEA²⁷.

Esses mesmos estudos sugerem que, após a identificação do risco de desenvolvimento de autismo, são necessárias avaliações complementares e a intervenção deve iniciar assim que possível. Mesmo nos casos de falso positivo relacionados à deficiência intelectual, esses indivíduos devem passar por acompanhamento e avaliação mais detalhados, o que favorece a intervenção em um tempo mais favorável^{14,27}. As taxas de pontuação intermediária mais elevadas encontradas nesse estudo, quando comparadas com o estudo de Olliac et al., podem estar relacionadas às limitações intelectuais presentes na amostra composta por indivíduos com SD. Esses indivíduos, que apresentaram pontuação intermediária, devem passar por avaliações posteriores e acompanhamento detalhado.

Em outro estudo, houve a comparação entre grupos de crianças que tinham em média 24 meses de idade com atraso global do desenvolvimento ou autismo que pontuaram positivo no M-CHAT. Apesar das limitações metodológicas do estudo, foram observadas diferenças significativas entre os grupos, sendo que a amostra de pessoas com autismo apresentou desempenho inferior nos itens testados²⁸. A identificação de sinais precoces de risco do autismo na SD dependerá da experiência do examinador, pois será importante a avaliação da qualidade da interação

(correspondência e busca), mesmo com a dificuldade em processar os estímulos. Instrumentos que possibilitem a observação podem favorecer análises qualitativas mais apuradas.

Ainda permanecem pouco conclusivos os dados de prevalência de TEA na SD. Apesar de este estudo contar com uma amostra reduzida, não foram encontradas de crianças positivas para o risco do transtorno. Estudos longitudinais podem auxiliar a elucidar essas questões. É importante que ressaltar a maior taxa de autismo na população com SD verificada na literatura científica pode estar relacionada aos casos de falso positivo que são mais esperados na SD, uma vez que os comportamentos relacionados à deficiência intelectual podem se confundir com os do autismo.

O fato deste estudo ter encontrado apenas crianças com taxas intermediárias e nenhuma com risco de autismo pode indicar que o instrumento PREAUT seja mais específico. Futuros estudos são necessários para maiores esclarecimentos. Outro fator relevante sobre o aumento da prevalência do autismo ao longo dos anos pode estar relacionado ao fato de a última versão do DSM ampliar o espectro diagnóstico incluindo também outros transtornos psiquiátricos da infância.

Dois estudos aplicaram o instrumento PREAUT na população de prematuros^{25,26}. O primeiro encontrou a prevalência de pontuação intermediária de 24% para prematuros, enquanto a população termo apresentou 20% aos 9 meses. O mesmo estudo não encontrou população com risco de autismo na idade de 9 meses²⁵. No segundo estudo, foi encontrada a prevalência de 50% de pontuações intermediárias e de 3% de risco de autismo²⁶. Os achados elevados de pontuação intermediária (risco psíquico), principalmente em populações mais vulneráveis, chamam atenção para a necessidade de detalhamento dessas necessidades, pois o sofrimento psíquico de outra natureza ou o atraso de linguagem também requer uma intervenção a tempo²⁹.

Em relação às variáveis obstétricas, a literatura aponta que fatores biológicos e intercorrências nos períodos pré, peri ou pós-natais podem gerar impacto na formação do sistema nervoso central e, ocasionalmente, gerar consequências cognitivas e psíquicas^{25,26,30,31,32}. Apesar da literatura trazer tais apontamentos, no presente estudo, não foram encontradas relações estatisticamente significativas entre o desempenho dos bebês e tais variáveis (sexo, sexo, peso ao nascer, idade cronológica, idade gestacional e dias de internação). A hipótese para que não tenha havido essa relação é o número reduzido da amostra.

A variável de acolhimento da criança, se houve ou não dificuldade de aceitação, coletada no momento da anamnese foi incluída neste estudo devido ao fato de pais de crianças com SD, ao nascimento, poderem apresentar dificuldades de aceitação

do diagnóstico, o que pode gerar dificuldades na relação com o bebê^{33,34,35,36}. No presente estudo também não foi observada associação entre essa variável. Esta informação, sobre a existência ou não da dificuldade de aceitação, pode ser questionada uma vez que os pais podem relatar que estão bem mesmo não se sentindo desta forma. Apesar das limitações de número da amostra, os bebês nascem com grande apetência pela interação com o outro, pois é a partir do vínculo com o cuidador que será possibilitada a sua sobrevivência²⁹. Dessa maneira, as capacidades de correspondência e busca de interação podem estar preservadas, mesmo quando existem dificuldades relacionais parentais.

Esta pesquisa destaca a importância da avaliação psíquica do bebê, especialmente da população com SD, garantindo uma melhor percepção para as especificidades dessa população. O olhar atento do profissional aos riscos psíquicos, mesmo com a dificuldade em processar estímulos presente na SD, poderá proporcionar intervenções em idades menores e com maiores benefícios. Para essa avaliação, é fundamental a utilização de instrumentos com qualidades psicométricas validadas em idade menores, o que favorece intervenções em tempos mais adequados. Desta forma, podem ser necessárias mais de uma aplicação do instrumento, maior tempo de observação bem como a coleta de dados com a família, principalmente em populações mais vulneráveis e com riscos de falsos positivos como na SD.

Foi considerado fator limitante para esse estudo o número reduzido da amostra, que não é representativa para a população do Estado de Minas Gerais, e a ausência de avaliação sobre o desenvolvimento global de cada um dos bebês que compuseram a amostra. Outro fator limitante é a ausência de um grupo comparativo composto por bebês com desenvolvimento típico no Brasil, uma vez que esta comparação foi feita com a amostra do artigo PREAUT da França.

Dessa forma, destaca-se a importância de estudos que esclareçam os aspectos relacionados aos falsos positivos de indivíduos com impedimentos intelectuais em instrumentos de triagem ainda quando bebês, uma vez que a literatura aponta que há diferenças de desempenho entre grupos de autistas e transtornos do desenvolvimento. Esse esclarecimento poderá auxiliar os clínicos em detecções mais precisas, bem como intervenções mais adequadas.

5. Conclusão

Na presente pesquisa, foi destacada a necessidade da avaliação psíquica antes de um ano de idade na população com SD devido às evidências que demonstram os benefícios da intervenção em idades menores. As particularidades dessa avaliação na população com SD devem ser consideradas, pois geram implicações clínicas. Isso, porque são observados casos de falsos positivos em testes de triagem de risco do autismo quando há presença de déficit cognitivo. A experiência do examinador é fundamental na avaliação qualitativa da interação, mesmo com a dificuldade em processar os estímulos.

Não foram encontrados bebês que tiveram resultado positivo para risco de autismo neste estudo. Esse dado reforça a incerteza sobre a prevalência do TEA na SD. A prevalência de bebês com pontuação intermediária foi maior do que a encontrada na literatura para a população geral, dado que corrobora com outros estudos de populações mais vulneráveis.

Portanto, é reforçada a necessidade do olhar para as necessidades psíquicas dos bebês com SD, uma vez que os aspectos do desenvolvimento motor e de linguagem já são bastante estudados nessa população. O olhar clínico com auxílio de instrumentos de detecção precoce de risco do autismo são fundamentais para intervenções no tempo mais adequado que podem favorecer os prognósticos.

REFERÊNCIAS

1. Miller, L. E., Burke, J. D., Robins, D. L., and Fein, D. A. (2019). Diagnosing Autism Spectrum Disorder in Children with Low Mental Age. *Journal of autism and developmental disorders*, 49, 1080-1095.
2. Irving, C., Basu, A., Richmond, S., Burn, J., and Wren, C. 2008. Twenty year trends in live birth and survival of Down syndrome. *Eur J Hum Genet*, 16, 1336–1340.
3. Rachubinski, A.L., Hepburn, S., Elias, E.R., and et al. 2017. *The co-occurrence of Down syndrome and autism spectrum disorder: is it because of additional genetic variations?* *Prenatal Diagnosis*, 37, 31-36.
4. Jones, E.J.H., and et al. 2017. Parent-delivered early intervention in infants at risk for ASD: Effects on electrophysiological and habituation measures of social attention. *Autism Research*, 10.5, 961-972.
5. Glasson, E.J., Dye, D. E., and Bittles, A. H. 2014. Age-related challenges in Down syndrome. *J Intellect Disabil Res*, 58, 393-398.
6. DiGuseppi, C., Hepburn, S., Davis, J.M., Fidler, D.J., Hartway, S., and Lee, N.R. 2010. Screening for autism spectrum disorders in children with Down syndrome: population prevalence and screening test characteristics. *J Dev Behav Pediatr*, 31, 181–191.
7. Capone, G.T., Grados, M.A., Kaufmann, W.E., Bernad-Ripoll, S., and Jewell, A. 2005. Down syndrome and comorbid autism-spectrum disorder: Characterization using the aberrant behavior checklist. *American journal of medical genetics Part A*, 134(4), 373-380.
8. Moss, J., Richards, C., Nelson, L., and Oliver, C. 2013. Prevalence of autism spectrum disorder symptomatology and related behavioural characteristics in individuals with Down syndrome. *Autism*, 17(4), 390-404.
9. Ortiz, B., Videla, L., Gich, I., Alcacer, B., Torres, D., Jover, I., and Videla, S. 2017. Early warning signs of autism spectrum disorder in people with Down syndrome. *International Medical Review on Down Syndrome*, 21(1), 3-11.
10. Chawarska, K., Klin A., Paul, R., and Volkmar, F. 2007. Autism spectrum disorder in the second year: Stability and change in syndrome expression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(2):128-38.
11. Pandolfi, V., Caroline, I.M., and Charles, A. 2018. Screening for autism spectrum disorder in children with Down syndrome: An evaluation of the Pervasive Developmental Disorder in Mental Retardation Scale. *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, 43:1, 61-72.
12. Levy, S.E., Rescorla, L.A., Chittams, J.L., Kral, T.J., Moody, E.J., Pandey, J., and Rosenberg, C.R. 2019. ASD Screening with the Child Behavior Checklist/1.5-5 in the

Study to Explore Early Development. *Journal of autism and developmental disorders*, 49(6), 2348-2357.

13. Feldman, M.A., Ward, R.A., Savona, D., Regehr, K., Parker, K., Hudson, M., and et al. 2012. Development and initial validation of a parent report measure of the behavioral development of infants at risk for autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*, 42(1):13-22.

14. Olliac, B., Crespin, G., Laznik, M.C., and et al. 2017. Infant and dyadic assessment in early community-based screening for autism spectrum disorder with the PREAUT grid. *PLoS One*, 12(12).

15. Beltrame, V.H., de Moraes, A.B., and de Souza, A.P.R. 2018. Perfil sensorial e sua relação com risco psíquico, prematuridade e desenvolvimento motor e de linguagem por bebês de 12 meses. *Revista de Terapia Ocupacional da Universidade de São Paulo*, 29(1), 8-18.

16. Crespin, G.C., and Parlato-Oliveira E. O projeto PREAUT. 2015. In: Jerusalinsky A. (org). *Dossiê Autismo*. Instituto Langage: São Paulo (SP); p. 435-53.

17. Ouss L., Saint-Georges C., Robel L., Bodeau N., Laznik M.C., Crespin G.C., and et al. 2014. Infant's engagement and emotion as predictors of autism or intellectual disability in West syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatr*, 23(3):143-9.

18. Jashar, D.T., Fein, D., Berry, L.N., Burke, J.D., Miller, L.E., Barton, M.L., and Dumont-Mathieu, T. 2019. Parental Perceptions of a Comprehensive Diagnostic Evaluation for Toddlers at Risk for Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 49(5), 1763-1777.

19. Barbaro, J., and Dissanayake, C. 2009. Autism spectrum disorders in infancy and toddlerhood: a review of the evidence on early signs, early identification tools, and early diagnosis. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 30(5), 447-459.

20. Warner, G., Moss, J., Smith, P., and Howlin, P. 2014. Autism Characteristics and Behavioural Disturbances in ~ 500 Children with Down's Syndrome in England and Wales. *Autism Research*, 7(4), 433-441.

21. Oxelgren, U. W., Myrelid, Å., Annerén, G., Ekstam, B., Göransson, C., Holmbom, A., and Fernell, E. 2017. Prevalence of autism and attention-deficit-hyperactivity disorder in Down syndrome: a population-based study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 59(3), 276-283.

22. Hinnebusch, A.J. 2016. *Autism Spectrum Disorders and Low Mental Age: Diagnostic Stability and Developmental Outcomes in Infants and Toddlers*.

Berger, J.M, Rohn T.T., and Oxford J.T. 2013. Autism as the early closure of a neuroplastic critical period normally seen in adolescence. *Biological systems*, open access, 20;1.

23. Pierce, K., Gazestani, V.H, and Bacon, E. 2019. Evaluation of the Diagnostic Stability of the Early Autism Spectrum Disorder Phenotype in the General Population Starting at 12 Months. *JAMA Pediatr*,173(6):578–587.
24. Roth, A.M. *Sinais de risco psíquico em bebês na faixa etária de 3 a 9 meses e sua relação com variáveis obstétricas, sociodemográficas e psicossociais*. 2016. Dissertação. Santa Maria: Programa de Pós Graduação em Distúrbios da Comunicação Humana da Universidade Federal de Santa Maria.
25. Marins, L.G.A.F.D. *Sinais De Risco De Autismo Em Bebês Nascidos Prematuramente*. 2017. Dissertação. Belo Horizonte: Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Minas Gerais.
26. Ouss, L., Saint-Georges, C., Robel, L., Bodeau, N., Laznik, M.C., Crespín, G.C., and et al. 2004. Infant's engagement and emotion as predictors of autism or intellectual disability in West syndrome. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 23(3):143–9.
27. Ventola, P., and et al. 2007. Differentiating between autism spectrum disorders and other developmental disabilities in children who failed a screening instrument for ASD. *Journal of autism and developmental disorders*, 37.3, 425-436.
28. Parlato-Oliveira, E., and Ramos, S.A.P. 2018. Os sinais PREAUT em bebês nascidos pré-termo e a termo: a importância da pontuação intermediária. In: Parlato-Oliveira E. *Autismo: Perspectivas atuais de detecção e intervenção clínica Livro PREAUT*. Instituto Langage: São Paulo (SP); p. 101-110.
29. Mancini, M.C., Megale, L., Brandão M.B., Melo, A.P., and Sampaio, R.F. 2004. Efeito moderador do risco social na relação entre risco biológico e desempenho funcional infantil. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 4(1):25-34.
30. Rugolo, L.M.S.S., Bentlin, M.R., Rugolo Junior, A., and Dalben, I. 2005. Crescimento de prematuros de extremo baixo peso nos primeiros dois anos de vida. *J Pediatr*, 81(1):101-10.
31. Moore, T., Johnson, S., Hennessy, E., and Marlow, N. 2012. Screening for autism in extremely preterm infants: problems in interpretation. *Dev Med Child Neurol*, 54(6):514-20.
32. Skotko, B.G., Capone, G.T., and Kishnani, P.S. 2009. Postnatal diagnosis of Down syndrome: synthesis of the evidence on how best to deliver the news. *Pediatrics*, 124(4):e751-8.
33. Nelson Goff, B.S., Springer, N., Foote, L.C., Frantz, C., Peak, M., Tracy, C., Veh, T., Bentley, G.E., and Cross, K.A. 2013. Receiving the initial Down syndrome diagnosis: a comparison of prenatal and postnatal parent group experiences. *Mental Retardation*, 51(6):446-57.

34. Choi, E.K., Lee, Y.J., Yoo, I.Y. 2011. Factors associated with emotional response of parents at the time of diagnosis of Down syndrome. *Journal for specialists in pediatric nursing*,16(2):113-20.
35. Ogston, P.L., Mackintosh, V.H., Myers, B.J. 2011. Hope and worry in mothers of children with an autism spectrum disorder or Down syndrome. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5(4):1378-84.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta dissertação, a revisão de literatura apresentada visou esclarecer os aspectos da avaliação (detecção precoce de risco, diagnóstico) e prevalência do autismo na população com Síndrome de Down. Desse modo, foram encontradas particularidades nos processos que devem ser consideradas, como a escolha do instrumento e a análise e comparação dos níveis de comprometimento intelectual e social.

O artigo original propôs esclarecer as especificidades dos sinais precoces de risco de autismo em bebês com Síndrome de Down. É destacada a necessidade da análise qualitativa observacional da interação por meio da verificação da busca e provocação do outro pelo bebê, mesmo com as dificuldades sensoriais ou cognitivas.

Espera-se que com esse trabalho a importância do entorno seja considerada como meio de construção de possibilidades, e o bebê, enquanto sujeito terá a sua interpretação e criação próprias. Desta forma, o biológico e o ambiente irão interagir, e o bebê participará de forma intencional e motivada tornando-o singular. Assim, o adulto, ao interagir com o bebê como propõe Parlato-Oliveira em seu livro “Os saberes do bebê” deve estar disposto a reconhecer que linguagem não é sinônimo de fala, e que ela se revela também pela fala, mas não só, que ela está presente também nos gestos, no olhar, na sucção, no tônus, nos movimentos por vezes inarticulados de prazer e de sofrimento e no ritmo que embala cada uma dessas produções tornando-as singulares expressões de um sujeito.

Quando o reconhecemos (bebê) abrimos janelas de comunicação, interação, caminhos e transformação.

ANEXO 1

Normas para publicação Jornal de Pediatria

Título: Conciso e informativo, evitando termos supérfluos, abreviaturas e a indicação do local e da cidade onde o estudo foi realizado

Título abreviado: Para constar no topo das páginas, máximo de 50 caracteres, contando os espaços

Autores:

1. Nome completo de todos os autores e a titulação mais importante.
2. Informar a afiliação de todos os autores.
3. Informar a instituição ou serviço oficial ao qual o trabalho está vinculado para fins de registro no banco de dados do Index Medicus/MEDLINE, Cidade, País.
4. Endereço eletrônico de cada autor.
5. Informar o currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq.
6. Informar o número de registro do ORCID de todos os autores (obrigatório a partir de janeiro de 2019).
7. A contribuição específica de cada autor para o estudo.

Conflito de interesse: escrever “nada a declarar” ou a revelação clara de quaisquer interesses econômicos ou de outra natureza que poderiam causar constrangimento se conhecidos depois da publicação do artigo.

Autor para correspondência: nome, endereço, telefone e endereço eletrônico

Fonte financiadora: instituições ou fornecedores de equipamento e materiais, quando for o caso.

Contagem total das palavras do texto: Artigos originais não podem exceder 3.000 palavras e artigos de revisão não podem exceder 6.000 palavras, excluindo resumo, agradecimentos, referências, tabelas e legendas das figuras.

Contagem total das palavras do resumo: Não exceder 250 palavras

Número de tabelas e figuras: Para artigos originais, o número total de tabelas e figuras não pode ser maior do que 4.

Author agreement (na submissão, enviar separadamente):

Local e data

Título do manuscrito:

Os autores do artigo acima asseguram que:

O artigo é original.

Nunca foi publicado e não será publicado em outra revista.

Todos os autores participaram da concepção do trabalho, da análise e interpretação dos dados e de sua redação ou revisão crítica.

Todos os autores leram e aprovaram a versão final.

Não foram omitidas informações sobre quaisquer ligações ou acordos de financiamento entre os autores e companhias ou pessoas que possam ter interesse no material abordado no artigo.

Todas as pessoas que fizeram contribuições substanciais para o artigo, mas não preencheram os critérios de autoria, são citados nos agradecimentos, para o que forneceram autorização por escrito.

Reconhecem que a Sociedade Brasileira de Pediatria passa a ter os direitos autorais quando o artigo for publicado.

Nome dos autores.

Resumo:

O resumo deve ter no máximo 250 palavras, evitando o uso de abreviaturas e palavras que identifiquem a instituição ou cidade onde foi feito o artigo.

Resumo para artigos de revisão:

O resumo deve ter no máximo 250 palavras, evitando o uso de abreviaturas e palavras que identifiquem a instituição ou cidade onde foi feito o artigo.

Objetivo: Explicar por que a revisão da literatura foi feita, indicando se enfatiza algum fator em especial, como causa, prevenção, diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

Fontes dos dados: Descrever as fontes da pesquisa, definindo as bases de dados e os anos pesquisados. Informar sucintamente os critérios de seleção de artigos e os métodos de extração e avaliação da qualidade das informações.

Síntese dos dados: Informar os principais resultados da pesquisa, sejam quantitativos ou qualitativos.

Conclusões: Apresentar as conclusões e suas aplicações clínicas, limitando generalizações ao escopo do assunto em revisão.

Palavras-chave: Três a seis: Palavra-chave 1; Palavra-chave 2; Palavra-chave 3.

Utilize termos do Medical Subject Headings (MeSH), disponíveis em <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>.

Texto para artigos de revisão

Introdução

O texto de artigos de revisão não obedece a um esquema rígido de seções. Sugere-se uma introdução breve, em que os autores explicam qual a importância da revisão para a prática pediátrica, à luz da literatura médica.

Coleta e síntese dos dados

Não é necessário descrever os métodos de seleção e extração dos dados, passando logo para a sua síntese, que, entretanto, deve apresentar todas as informações pertinentes em detalhe.

Conclusões

A seção de conclusões deve correlacionar as ideias principais da revisão com as possíveis aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

Agradecimentos

Devem ser breves e objetivos, somente a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. Integrantes da lista de agradecimento devem dar sua autorização por escrito para a divulgação de seus nomes, uma vez que os leitores podem supor seu endosso às conclusões do estudo

Referências

Artigos originais devem conter não mais de 30 referências. Para artigos de revisão, as referências devem ser atuais e em número mínimo de 30. Devem ser numeradas

segundo a ordem de aparecimento no texto, identificadas por algarismos arábicos sobrescritos. Observações não publicadas e comunicações pessoais não podem ser citadas como referências; devem ser seguidas pela observação “observação não publicada” ou “comunicação pessoal” entre parênteses no corpo do artigo. As referências devem ser formatadas no estilo Vancouver, também conhecido como o estilo Uniform Requirements. Os autores devem consultar Citing Medicine, The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>), para informações sobre os formatos recomendados. Para informações mais detalhadas, consulte os “Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas”, disponível em <http://www.icmje.org/>.

Artigos em periódicos:

Até seis autores:

1. Araújo LA, Silva LR, Mendes FA. Digestive tract neural control and gastrointestinal disorders in cerebral palsy. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88:455-64.

Mais de seis autores:

2. Ribeiro MA, Silva MT, Ribeiro JD, Moreira MM, Almeida CC, Almeida-Junior AA, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88:509-17.

Organização como autor:

3. Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF; Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003. *Neonatology*. 2010;97:329-38.

Sem autor:

4. Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*. 1995;95:314-7.

Artigos com publicação eletrônica ainda sem publicação impressa:

5. Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes Jr M, Procianoy RS, Silveira RC. Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *J Pediatr (Rio J)*. 2012 Oct 30. [Epub ahead of print]

Livros:

6. Blumer JL, Reed MD. Principles of neonatal pharmacology. In: Yaffe SJ, Aranda JV, eds. *Neonatal and Pediatric Pharmacology*. 3rd ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. p. 146-58.

Parlato-Oliveira E, Saint-Georges C. Da Clínica do Bebê à Avaliação do Tratamento: uma microanálise transdisciplinar. In: Parlato-Oliveira E, Szejer M. *O Bebê e os Desafios da Cultura*. 1ª ed. Instituto Langage 2019. P. 69-79.

Trabalhos acadêmicos:

7. Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant, MI: Central Michigan University; 2002.

CD-ROM:

8. Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Homepage/website:

9. R Development Core Team [Internet]. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2003 [cited 2011 Oct 21]. Available from: <http://www.R-project.org>

Documentos do Ministério da Saúde: 10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. *Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde: cuidados gerais*. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. v. 1. 192p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

Apresentação de trabalho:

11. Bugni VM, Okamoto KY, Ozaki LS, Teles FM, Molina J, Bueno VC, et al. Development of a questionnaire for early detection of factors associated to the

adherence to treatment of children and adolescents with chronic rheumatic diseases - "the Pediatric Rheumatology Adherence Questionnaire (PRAQ)". Paper presented at the ACR/ARHP Annual Meeting; November 5-9, 2011; Chicago, IL.

Tabela 1 Título^a.

Col. 1	Col. 2	Col. 3	Col. 4
Linha 1	000	000	000
Linha 2	000	000	000
Total			

^a Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé e não no título, identificadas com letras sobrescritas em ordem alfabética.

Col., Coluna.

Figura 1 Título^a.



^a Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive as abreviaturas utilizadas.

Col., Coluna.

Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; no caso de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação. As ilustrações são aceitas em cores para publicação no site. Contudo, todas as figuras serão vertidas para o preto e branco na versão impressa. Caso os autores julguem essencial que uma determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores.

ANEXO 2

Normas para publicação International Journal of Developmental Disabilities

About the Journal

International Journal of Developmental Disabilities is an international, peer-reviewed journal publishing high-quality, original research. Please see the journal's Aims & Scope for information about its focus and peer-review policy.

Please note that this journal only publishes manuscripts in English.

International Journal of Developmental Disabilities accepts the following types of article: original articles.

Peer Review and Ethics

Taylor & Francis is committed to peer-review integrity and upholding the highest standards of review. Once your paper has been assessed for suitability by the editor, it will then be double blind peer reviewed by independent, anonymous expert referees. Find out more about what to expect during peer review and read our guidance on publishing ethics.

Preparing Your Paper

All authors submitting to medicine, biomedicine, health sciences, allied and public health journals should conform to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, prepared by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

Structure

Your paper should be compiled in the following order: title page; abstract; keywords; main text introduction, materials and methods, results, discussion; acknowledgments; declaration of interest statement; references; appendices (as appropriate); table(s) with caption(s) (on individual pages); figures; figure captions (as a list).

Word Limits

Please include a word count for your paper.

A typical full research paper (i.e. original research article) or review article usually should be no more than 7,000 words - this limit includes references and figure legends. However in exceptional cases, longer articles may be submitted, as long as they remain focussed. If the word count is higher than 7,000 words then the authors should check with one of the co-editors before submission. Display items and Figures should also be limited to 5 in total. Additional supplementary information can be published online linked to the article.

Style Guidelines

Please refer to these quick style guidelines when preparing your paper, rather than any published articles or a sample copy.

Any spelling style is acceptable so long as it is consistent within the manuscript.

Please use single quotation marks, except where 'a quotation is "within" a quotation'.

Please note that long quotations should be indented without quotation marks.

Formatting and Templates

Papers may be submitted in Word or LaTeX formats. Figures should be saved separately from the text. To assist you in preparing your paper, we provide formatting template(s).

Word templates are available for this journal. Please save the template to your hard drive, ready for use.

If you are not able to use the template via the links (or if you have any other template queries) please contact us here.

References

Please use this reference guide when preparing your paper.

Taylor & Francis Editing Services

To help you improve your manuscript and prepare it for submission, Taylor & Francis provides a range of editing services. Choose from options such as English Language Editing, which will ensure that your article is free of spelling and grammar errors, Translation, and Artwork Preparation. For more information, including pricing, visit this website.

Checklist: What to Include

1. **Author details.** Please ensure everyone meeting the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) requirements for authorship is included as an author of your paper. All authors of a manuscript should include their full name and affiliation on the cover page of the manuscript. Where available, please also include ORCiDs and social media handles (Facebook, Twitter or LinkedIn). One author will need to be identified as the corresponding author, with their email address normally displayed in the article PDF (depending on the journal) and the online article. Authors' affiliations are the affiliations where the research was conducted. If any of the named co-authors moves affiliation during the peer-review process, the new affiliation can be given as a footnote. Please note that no changes to affiliation can be made after your paper is accepted. Read more on authorship.
2. Should contain an unstructured abstract of 250 words.
3. **Graphical abstract** (optional). This is an image to give readers a clear idea of the content of your article. It should be a maximum width of 525 pixels. If your image is narrower than 525 pixels, please place it on a white background 525 pixels wide to ensure the dimensions are maintained. Save the graphical abstract as a .jpg, .png, or .tiff. Please do not embed it in the manuscript file but save it as a separate file, labelled GraphicalAbstract1.
4. You can opt to include a **video abstract** with your article. Find out how these can help your work reach a wider audience, and what to think about when filming.
5. Read making your article more discoverable, including information on choosing a title and search engine optimization.
6. **Funding details.** Please supply all details required by your funding and grant-awarding bodies as follows:

<i>For</i>	<i>single</i>	<i>agency</i>	<i>grants</i>
------------	---------------	---------------	---------------

This work was supported by the [Funding Agency] under Grant [number xxxx]. *For*

<i>multiple</i>	<i>agency</i>	<i>grants</i>	
-----------------	---------------	---------------	--

This work was supported by the [Funding Agency #1] under Grant [number xxxx]; [Funding Agency #2] under Grant [number xxxx]; and [Funding Agency #3] under Grant [number xxxx].
7. **Disclosure statement.** This is to acknowledge any financial interest or benefit that has arisen from the direct applications of your research. Further guidance on what is a conflict of interest and how to disclose it.

8. **Biographical note.** Please supply a short biographical note for each author. This could be adapted from your departmental website or academic networking profile and should be relatively brief (e.g. no more than 200 words).
9. **Geolocation information.** Submitting a geolocation information section, as a separate paragraph before your acknowledgements, means we can index your paper's study area accurately in JournalMap's geographic literature database and make your article more discoverable to others. More information.
10. **Supplemental online material.** Supplemental material can be a video, dataset, fileset, sound file or anything which supports (and is pertinent to) your paper. We publish supplemental material online via Figshare. Find out more about supplemental material and how to submit it with your article.
11. **Figures.** Figures should be high quality (1200 dpi for line art, 600 dpi for grayscale and 300 dpi for colour, at the correct size). Figures should be supplied in one of our preferred file formats: EPS, PS, JPEG, TIFF, or Microsoft Word (DOC or DOCX) files are acceptable for figures that have been drawn in Word. For information relating to other file types, please consult our Submission of electronic artwork document.
12. **Tables.** Tables should present new information rather than duplicating what is in the text. Readers should be able to interpret the table without reference to the text. Please supply editable files.
13. **Equations.** If you are submitting your manuscript as a Word document, please ensure that equations are editable. More information about mathematical symbols and equations.
14. **Units.** Please use SI units (non-italicized).

Using Third-Party Material in your Paper

You must obtain the necessary permission to reuse third-party material in your article. The use of short extracts of text and some other types of material is usually permitted, on a limited basis, for the purposes of criticism and review without securing formal permission. If you wish to include any material in your paper for which you do not hold copyright, and which is not covered by this informal agreement, you will need to obtain written permission from the copyright owner prior to submission. More information on requesting permission to reproduce work(s) under copyright.

Disclosure Statement

Please include a disclosure statement, using the subheading “Disclosure of interest.” If you have no interests to declare, please state this (suggested wording: *The authors report no conflict of interest*). For all NIH/Wellcome-funded papers, the grant number(s) must be included in the declaration of interest statement. Read more on declaring conflicts of interest.

Clinical Trials Registry

In order to be published in a Taylor & Francis journal, all clinical trials must have been registered in a public repository at the beginning of the research process (prior to patient enrolment). Trial registration numbers should be included in the abstract, with full details in the methods section. The registry should be publicly accessible (at no charge), open to all prospective registrants, and managed by a not-for-profit organization. For a list of registries that meet these requirements, please visit the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). The registration of all clinical trials facilitates the sharing of information among clinicians, researchers, and patients, enhances public confidence in research, and is in accordance with the ICMJE guidelines.

Complying With Ethics of Experimentation

Please ensure that all research reported in submitted papers has been conducted in an ethical and responsible manner, and is in full compliance with all relevant codes of experimentation and legislation. All papers which report in vivo experiments or clinical trials on humans or animals must include a written statement in the Methods section. This should explain that all work was conducted with the formal approval of the local human subject or animal care committees (institutional and national), and that clinical trials have been registered as legislation requires. Authors who do not have formal ethics review committees should include a statement that their study follows the principles of the Declaration of Helsinki.

Consent

All authors are required to follow the ICMJE requirements on privacy and informed consent from patients and study participants. Please confirm that any patient, service

user, or participant (or that person's parent or legal guardian) in any research, experiment, or clinical trial described in your paper has given written consent to the inclusion of material pertaining to themselves, that they acknowledge that they cannot be identified via the paper; and that you have fully anonymized them. Where someone is deceased, please ensure you have written consent from the family or estate. Authors may use this Patient Consent Form, which should be completed, saved, and sent to the journal if requested.

Health and Safety

Please confirm that all mandatory laboratory health and safety procedures have been complied with in the course of conducting any experimental work reported in your paper. Please ensure your paper contains all appropriate warnings on any hazards that may be involved in carrying out the experiments or procedures you have described, or that may be involved in instructions, materials, or formulae.

Please include all relevant safety precautions; and cite any accepted standard or code of practice. Authors working in animal science may find it useful to consult the International Association of Veterinary Editors' Consensus Author Guidelines on Animal Ethics and Welfare and Guidelines for the Treatment of Animals in Behavioural Research and Teaching. When a product has not yet been approved by an appropriate regulatory body for the use described in your paper, please specify this, or that the product is still investigational.

Submitting Your Paper

This journal uses Editorial Manager to manage the peer-review process. If you haven't submitted a paper to this journal before, you will need to create an account in Editorial Manager. Please read the guidelines above and then submit your paper in the relevant Author Centre, where you will find user guides and a helpdesk.

If you are submitting in LaTeX, please convert the files to PDF beforehand (you will also need to upload your LaTeX source files with the PDF).

Please note that International Journal of Developmental Disabilities uses Crossref™ to screen papers for unoriginal material. By submitting your paper to International Journal of Developmental Disabilities you are agreeing to originality checks during the peer-review and production processes.

On acceptance, we recommend that you keep a copy of your Accepted Manuscript. Find out more about sharing your work.

Publication Charges

There are no submission fees, publication fees or page charges for this journal. Colour figures will be reproduced in colour in your online article free of charge. If it is necessary for the figures to be reproduced in colour in the print version, a charge will apply.

Charges for colour figures in print are £300 per figure (\$400 US Dollars; \$500 Australian Dollars; €350). For more than 4 colour figures, figures 5 and above will be charged at £50 per figure (\$75 US Dollars; \$100 Australian Dollars; €65). Depending on your location, these charges may be subject to local taxes.

Copyright Options

Copyright allows you to protect your original material, and stop others from using your work without your permission. Taylor & Francis offers a number of different license and reuse options, including Creative Commons licenses when publishing open access. Read more on publishing agreements.

Complying with Funding Agencies

We will deposit all National Institutes of Health or Wellcome Trust-funded papers into PubMedCentral on behalf of authors, meeting the requirements of their respective open access policies. If this applies to you, please tell our production team when you receive your article proofs, so we can do this for you. Check funders' open access policy mandates here. Find out more about sharing your work.

Open Access

This journal gives authors the option to publish open access via our Open Select publishing program, making it free to access online immediately on publication. Many funders mandate publishing your research open access; you can check open access funder policies and mandates here.

Taylor & Francis Open Select gives you, your institution or funder the option of paying an article publishing charge (APC) to make an article open access. Please contact

openaccess@tandf.co.uk if you would like to find out more, or go to our Author Services website.

For more information on license options, embargo periods and APCs for this journal please go here.

My Authored Works

On publication, you will be able to view, download and check your article's metrics (downloads, citations and Altmetric data) via My Authored Works on Taylor & Francis Online. This is where you can access every article you have published with us, as well as your free eprints link, so you can quickly and easily share your work with friends and colleagues.

We are committed to promoting and increasing the visibility of your article. Here are some tips and ideas on how you can work with us to promote your research.

Article Reprints

You will be sent a link to order article reprints via your account in our production system. For enquiries about reprints, please contact the Taylor & Francis Author Services team at reprints@tandf.co.uk. You can also order print copies of the journal issue in which your article appears.

ANEXO 3

Quality Assessment Tool for Quantitative Studies Dictionary



The purpose of this dictionary is to describe items in the tool thereby assisting raters to score study quality. Due to under-reporting or lack of clarity in the primary study, raters will need to make judgements about the extent that bias may be present. When making judgements about each component, raters should form their opinion based upon information contained in the study rather than making inferences about what the authors intended. Mixed methods studies can be quality assessed using this tool with the quantitative component of the study.

A) SELECTION BIAS

(Q1) Participants are more likely to be representative of the target population if they are randomly selected from a comprehensive list of individuals in the target population (score very likely). They may not be representative if they are referred from a source (e.g. clinic) in a systematic manner (score somewhat likely) or self-referred (score not likely).

(Q2) Refers to the % of subjects in the control and intervention groups that agreed to participate in the study before they were assigned to intervention or control groups.

B) STUDY DESIGN

In this section, raters assess the likelihood of bias due to the allocation process in an experimental study. For observational studies, raters assess the extent that assessments of exposure and outcome are likely to be independent. Generally, the type of design is a good indicator of the extent of bias. In stronger designs, an equivalent control group is present and the allocation process is such that the investigators are unable to predict the sequence.

Randomized Controlled Trial (RCT)

An experimental design where investigators randomly allocate eligible people to an intervention or control group. A

rater should describe a study as an RCT if the randomization sequence allows each study participant to have the same

chance of receiving each intervention and the investigators could not predict which intervention was next. If the

investigators do not describe the allocation process and only use the words 'random' or 'randomly', the study is

described as a controlled clinical trial.

See below for more details.

Was the study described as randomized?

Score YES, if the authors used words such as random allocation, randomly assigned, and random assignment.

Score NO, if no mention of randomization is made.

Was the method of randomization described?

Score YES, if the authors describe any method used to generate a random allocation sequence.

Score NO, if the authors do not describe the allocation method or describe methods of allocation such as alternation,

case record numbers, dates of birth, day of the week, and any allocation procedure that is entirely transparent before

assignment, such as an open list of random numbers of assignments.

If NO is scored, then the study is a controlled clinical trial.

Quality Assessment Tool for Quantitative Studies Dictionary

Was the method appropriate?

Score YES, if the randomization sequence allowed each study participant to have the same chance of receiving each

intervention and the investigators could not predict which intervention was next.

Examples of appropriate approaches

include assignment of subjects by a central office unaware of subject characteristics, or sequentially numbered, sealed,

opaque envelopes.

Score NO, if the randomization sequence is open to the individuals responsible for recruiting and allocating participants or providing the intervention, since those individuals can influence the allocation process, either knowingly or unknowingly.

If NO is scored, then the study is a controlled clinical trial.

Controlled Clinical Trial (CCT)

An experimental study design where the method of allocating study subjects to intervention or control groups is open to individuals responsible for recruiting subjects or providing the intervention. The method of allocation is transparent before assignment, e.g. an open list of random numbers or allocation by date of birth, etc.

Cohort analytic (two group pre and post)

An observational study design where groups are assembled according to whether or not exposure to the intervention has occurred. Exposure to the intervention is not under the control of the investigators. Study groups might be nonequivalent or not comparable on some feature that affects outcome.

Case control study

A retrospective study design where the investigators gather 'cases' of people who already have the outcome of interest and 'controls' who do not. Both groups are then questioned or their records examined about whether they received the intervention exposure of interest.

Cohort (one group pre + post (before and after))

The same group is pretested, given an intervention, and tested immediately after the intervention. The intervention group, by means of the pretest, act as their own control group.

Interrupted time series

A study that uses observations at multiple time points before and after an intervention (the 'interruption'). The design

attempts to detect whether the intervention has had an effect significantly greater than any underlying trend over time.

Exclusion: Studies that do not have a clearly defined point in time when the intervention occurred and at least three

data points before and three after the intervention

Other:

One time surveys or interviews

C) CONFOUNDERS

By definition, a confounder is a variable that is associated with the intervention or exposure and causally related to the

outcome of interest. Even in a robust study design, groups may not be balanced with respect to important variables

prior to the intervention. The authors should indicate if confounders were controlled in the design (by stratification or

matching) or in the analysis. If the allocation to intervention and control groups is randomized, the authors must report

that the groups were balanced at baseline with respect to confounders (either in the text or a table).

D) BLINDING

(Q1) Assessors should be described as blinded to which participants were in the control and intervention groups. The

purpose of blinding the outcome assessors (who might also be the care providers) is to protect against detection bias.

(Q2) Study participants should not be aware of (i.e. blinded to) the research question.

The purpose of blinding the participants is to protect against reporting bias.

E) DATA COLLECTION METHODS

Tools for primary outcome measures must be described as reliable and valid. If 'face' validity or 'content' validity has

been demonstrated, this is acceptable. Some sources from which data may be collected are described below:

Self reported data includes data that is collected from participants in the study (e.g. completing a questionnaire,

survey, answering questions during an interview, etc.).

Assessment/Screening includes objective data that is retrieved by the researchers. (e.g. observations by investigators).

Medical Records/Vital Statistics refers to the types of formal records used for the extraction of the data.

Reliability and validity can be reported in the study or in a separate study. For example, some

standard assessment tools have known reliability and validity.

F) WITHDRAWALS AND DROP-OUTS

Score **YES** if the authors describe BOTH the numbers and reasons for withdrawals and drop-outs.

Score **NO** if either the numbers or reasons for withdrawals and drop-outs are not reported.

Score **NOT APPLICABLE** if the study was a one-time interview or survey where there was not follow-up data reported.

The percentage of participants completing the study refers to the % of subjects remaining in the study at the final data collection period in all groups (i.e. control and intervention groups).

G) INTERVENTION INTEGRITY

The number of participants receiving the intended intervention should be noted (consider both frequency and intensity).

For example, the authors may have reported that at least 80 percent of the participants received the complete

intervention. The authors should describe a method of measuring if the intervention was provided to all participants the

same way. As well, the authors should indicate if subjects received an unintended intervention that may have

influenced the outcomes. For example, co-intervention occurs when the study group receives an additional

intervention (other than that intended). In this case, it is possible that the effect of the intervention may be overestimated.

Contamination refers to situations where the control group accidentally receives the study intervention.

This could result in an under-estimation of the impact of the intervention.

H) ANALYSIS APPROPRIATE TO QUESTION

Was the quantitative analysis appropriate to the research question being asked?

An intention-to-treat analysis is one in which all the participants in a trial are analyzed according to the intervention to which they were allocated, whether they received it or not. Intention-to-treat analyses are favoured in assessments of effectiveness as they mirror the noncompliance and treatment changes that are likely to occur when the intervention is used in practice, and because of the risk of attrition bias when participants are excluded from the analysis.

Component Ratings of Study:

For each of the six components A – F, use the following descriptions as a roadmap.

A) SELECTION BIAS

Good: The selected individuals are very likely to be representative of the target population (Q1 is 1) **and** there is greater than 80% participation (Q2 is 1).

Fair: The selected individuals are at least somewhat likely to be representative of the target population (Q1 is 1 or 2); **and** there is 60 - 79% participation (Q2 is 2). 'Moderate' may also be assigned if Q1 is 1 or 2 and Q2 is 5 (can't tell).

Poor: The selected individuals are not likely to be representative of the target population (Q1 is 3); **or** there is less than 60% participation (Q2 is 3) **or** selection is not described (Q1 is 4); and the level of participation is not described (Q2 is 5).

B) DESIGN

Good: will be assigned to those articles that described RCTs and CCTs.

Fair: will be assigned to those that described a cohort analytic study, a case control study, a cohort design, or an interrupted time series.

Weak: will be assigned to those that used any other method or did not state the method used.

C) CONFOUNDERS

Good: will be assigned to those articles that controlled for at least 80% of relevant confounders (Q1 is 2); **or** (Q2 is 1).

Fair: will be given to those studies that controlled for 60 – 79% of relevant confounders (Q1 is 1) **and** (Q2 is 2).

Poor: will be assigned when less than 60% of relevant confounders were controlled (Q1 is 1) **and** (Q2 is 3) **or** control of confounders was not described (Q1 is 3) **and** (Q2 is 4).

D) BLINDING

Good: The outcome assessor is not aware of the intervention status of participants (Q1 is 2); **and** the study participants are not aware of the research question (Q2 is 2).

Fair: The outcome assessor is not aware of the intervention status of participants (Q1 is 2); **or** the study participants are not aware of the research question (Q2 is 2).

Poor: The outcome assessor is aware of the intervention status of participants (Q1 is 1); **and** the study participants are aware of the research question (Q2 is 1); **or** blinding is not described (Q1 is 3 and Q2 is 3).

E) DATA COLLECTION METHODS

Good: The data collection tools have been shown to be valid (Q1 is 1); **and** the data collection tools have been shown to be reliable (Q2 is 1).

Fair: The data collection tools have been shown to be valid (Q1 is 1); **and** the data collection tools have not been shown to be reliable (Q2 is 2) **or** reliability is not described (Q2 is 3).

Poor: The data collection tools have not been shown to be valid (Q1 is 2) **or** both reliability and validity are not described (Q1 is 3 and Q2 is 3).

F) WITHDRAWALS AND DROP-OUTS - a rating of:

Good: will be assigned when the follow-up rate is 80% or greater (Q1 is 1 and Q2 is 1).

Fair: will be assigned when the follow-up rate is 60 – 79% (Q2 is 2) **OR** Q1 is 4 or Q2 is 5.

Poor: will be assigned when a follow-up rate is less than 60% (Q2 is 3) or if the withdrawals and drop-outs were not described (Q1 is No or Q2 is 4).

Not Applicable: if Q1 is 4 or Q2 is 5.

Quality Assessment Tool for Quantitative Studies



COMPONENT RATINGS

A) SELECTION BIAS

(Q1) Are the individuals selected to participate in the study likely to be representative of the target population?

- Very likely
- Somewhat likely
- Not likely
- Can't tell

(Q2) What percentage of selected individuals agreed to participate?

- 80 - 100% agreement
- 60 – 79% agreement
- less than 60% agreement
- Not applicable
- Can't tell

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
See dictionary	1	2	3

B) STUDY DESIGN

Indicate the study design

- Randomized controlled trial
- Controlled clinical trial
- Cohort analytic (two group pre + post)
- Case-control
- Cohort (one group pre + post (before and after))
- Interrupted time series
- Other specify _____
- Can't tell

Was the study described as randomized? If NO, go to Component C.

No Yes

If Yes, was the method of randomization described? (See dictionary)

No Yes

If Yes, was the method appropriate? (See dictionary)

No Yes RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
See dictionary	1	2	3

C) CONFOUNDERS

(Q1) Were there important differences between groups prior to the intervention?

Yes

No

Can't tell

The following are examples of confounders:

Race

Sex

Marital status/family

Age

SES (income or class)

Education

Health status

Pre-intervention score on outcome measure

(Q2) If yes, indicate the percentage of relevant confounders that were controlled (either in the design (e.g. stratification, matching) or analysis)?

80 – 100% (most)

60 – 79% (some)

Less than 60% (few or none)

Can't Tell

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
See dictionary	1	2	3

D) BLINDING

(Q1) Was (were) the outcome assessor(s) aware of the intervention or exposure status of participants?

Yes

No
Can't tell

(Q2) Were the study participants aware of the research question?

Yes
No
Can't tell

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
See dictionary	1	2	3

E) DATA COLLECTION METHODS

(Q1) Were data collection tools shown to be valid?

Yes
No
Can't tell

(Q2) Were data collection tools shown to be reliable?

Yes
No
Can't tell

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
See dictionary	1	2	3

F) WITHDRAWALS AND DROP-OUTS

(Q1) Were withdrawals and drop-outs reported in terms of numbers and/or reasons per group?

Yes
No
Can't tell
Not Applicable (i.e. one time surveys or interviews)

(Q2) Indicate the percentage of participants completing the study. (If the percentage differs by groups, record the lowest).

80 -100%
60 - 79%
less than 60%
Can't tell
Not Applicable (i.e. Retrospective case-control)

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK	
See dictionary	1	2	3	Not Applicable

G) INTERVENTION INTEGRITY

(Q1) What percentage of participants received the allocated intervention or exposure of interest?

- 80 -100%
- 60 - 79%
- less than 60%
- Can't tell

(Q2) Was the consistency of the intervention measured?

- Yes
- No
- Can't tell

(Q3) Is it likely that subjects received an unintended intervention (contamination or co-intervention) that may influence the results?

- Yes
- No
- Can't tell

H) ANALYSES

(Q1) Indicate the unit of allocation (circle one)

community organization/institution practice/office individual

(Q2) Indicate the unit of analysis (circle one)

community organization/institution practice/office individual

(Q3) Are the statistical methods appropriate for the study design?

- Yes
- No
- Can't tell

(Q4) Is the analysis performed by intervention allocation status (i.e. intention to treat) rather than the actual intervention received?

- Yes
- No
- Can't tell

**GLOBAL RATING
COMPONENT RATINGS**

Please transcribe the information from the gray boxes on pages 1-4 onto this page.
See dictionary on how to rate this section.

A	SELECTION BIAS	STRONG	MODERATE	WEAK	
		1	2	3	
B	STUDY DESIGN	STRONG	MODERATE	WEAK	
		1	1	3	
C	CONFOUNDERS	STRONG	MODERATE	WEAK	
		1	2	3	
D	BLINDING	STRONG	MODERATE	WEAK	
		1	2	3	
E	DATA COLLECTION METHOD	STRONG	MODERATE	WEAK	
		1	2	3	
F	WITHDRAWALS AND DROPOUTS	STRONG	MODERATE	WEAK	
		1	2	3	Not Applicable

GLOBAL RATING FOR THIS PAPER (circle one):

- 1 STRONG (no WEAK ratings)
- 2 MODERATE (one WEAK rating)
- 3 WEAK (two or more WEAK ratings)

With both reviewers discussing the ratings:

Is there a discrepancy between the two reviewers with respect to the component (A-F) ratings?

No Yes

If yes, indicate the reason for the discrepancy

- 1 Oversight
- 2 Differences in interpretation of criteria
- 3 Differences in interpretation of study

Final decision of both reviewers (circle one):

- 1 STRONG
- 2 MODERATE
- 3 WEAK

ANEXO 4

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

CARTA DE INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE

Caro(a) Senhor(a),

Estamos desenvolvendo uma pesquisa cujo título é “Sinais Precoces de risco de Autismo em Bebês com Síndrome de Down” e gostaríamos de convidá-lo(a) a participar. O objetivo deste estudo é aprimorar no sistema de saúde a possibilidade de utilização de instrumentos de triagem ou detecção precoce de perturbações da comunicação e interação que precedem os transtornos autísticos. Para atingir o objetivo proposto as crianças serão avaliadas nas consultas de rotina, respeitando-se a idade de 9 meses para administração dos instrumentos, o que não implicará em deslocamentos suplementares para a família.

Para tal procedimento gostaríamos de seu consentimento para que a criança e o(a) S.r.(a) possam participar da pesquisa. Informo que o(a) Sr(a) tem a garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre esclarecimentos de eventuais dúvidas. Também lhe é garantida a liberdade da retirada do consentimento a qualquer momento, lhe sendo permitido deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à sua integridade, ou ao atendimento que recebe na instituição. Garantimos que os dados serão analisados em conjunto com as de outros participantes, não sendo divulgadas identificações em momento algum da pesquisa. O(a) Sr(a) tem o direito de ser informado(a) sempre que desejar sobre os resultados parciais da pesquisa e caso seja solicitado, todas as informações serão respondidas e esclarecidas.

Em caso de dúvidas sobre a ética do estudo, o(a) Sr(a) poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa. Não existirão despesas ou compensações pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Comprometemo-nos a utilizar os dados obtidos somente para pesquisa, sendo os resultados veiculados através de artigos científicos em revistas especializadas e/ou em encontros científicos e congressos, sem nunca tornar possível identificações dos participantes.

Em anexo está o consentimento livre e esclarecido para ser assinado caso tenha concordado e não tenha restado qualquer dúvida.

Se tiver alguma dúvida quanto aos seus direitos, contate o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG no endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, nº 6627. Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005. Cep: 31270-901. Belo Horizonte – MG. Telefone: 3409-4592; fax: 3409-4516. e-mail: coep@prpq.ufmg.br.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____
_____, RG _____, concordo em participar e autorizo a participação da criança _____ na pesquisa “Sinais Precoces de risco Autismo em Bebês com Síndrome de Down” e dou meu consentimento para que os resultados da análise sejam utilizados para fins científicos, uma vez que meu anonimato e o da criança foram garantidos. Fui informado dos objetivos e procedimentos a serem realizados nesta pesquisa e concordo com a divulgação dos dados encontrados, os quais poderão ter informações importantes para elaboração de medidas de promoção de saúde.

_____ Data ____/____/____

Assinatura do Responsável _____

Natália Lisce Fioravante Diniz

Pesquisador responsável (31) 99976 2712

ANEXO 5**ROTEIRO DE ANAMNESE**

Nome: _____ Sexo: ()M ()F Prontuário _____

Endereço: _____

_____ Cidade: _____

_____ CEP: _____ Telefones: _____

_____ DN: _____

_____/_____/_____ Idade gestacional _____ Data correta do parto: _____

_____/_____/_____ Peso ao nascimento: _____ Estatura: _____ PC: _____

Apgar: _____

Mãe/idade/instrução/profissão: _____

Pai/idade/instrução/profissão: _____

_____ Casados/moram juntos: _____ Renda fam. aproximada: R\$ _____

Origem: _____ Moradia () própria () alugada () outros Num

cômodos _____ Num moradores _____ Energia elétrica _____

Saneamento básico _____ Coleta de lixo _____ Irmãos _____

Mesmos pais _____ Outro pai _____ Outra mãe _____ De risco _____ Ordem Nasc

_____ Gravidez planejada? _____ Desejada? _____ Tentativa de aborto?

_____ Estado emocional durante a gravidez

_____ Fez uso durante a gravidez de

medicamentos, drogas, fumo, álcool, RX? _____ Se sim,

durante qual tempo? _____ Em qual período da gestação?

_____ Sofreu queda, traumatismo, cirurgia, doenças?

_____ Fez pré-natal? _____ Núm.

de consultas _____ Há consanguinidade entre os pais? _____ Como a criança

foi recebida pela família? _____

Parto () Normal () Cesáreo () Fórceps () Outros:
 _____ Teste do pezinho: () Aguardando
 resultado () Normal () Alterado _____ Teste da orelhinha: () Normal
 Realizado dia _/_/ Reteste marcado para _/_/_____
 () Alterado Realizado dia ___/___/___ Reteste marcado para ___/___/___
 () Não realizou Agendado para ___/___/___
 Icterícia: _____ Fototerapia: _____ Quantos dias: _____ Incubadora: _____ Quantos dias: _____
 Má formação crânio facial: _____ Uso de drogas ototóxicas: _____ Quais? _____
 Quanto tempo? _____ Hemorragia intracraniana: _____ Meningite:
 _____ Sepsis: _____ Tempo de internação: _____
 UTI Neonatal: _____ Canguru: _____ Dieta: () Parenteral /
 Núm. de dias: _____ () Enteral / Núm. de dias: _____ Tipo
 de alimentação na alta: _____ Outras
 intercorrências: _____ Data: ___/___/_____
 Responsável pela anamnese: _____

ANEXO 6

Questionário PREAUT

4º e 9º mês : 1ª parte do questionário

QUESTÃO	RESPOSTA	VALOR
1) O bebê procura olhar para você ?		
a) Espontaneamente	Sim	4
	Não	0
b) Quando você fala com ele (proto-conversaço)	Sim	1
	Não	0
2) O bebê procura se fazer olhar por sua mãe (ou pelo substituto dela)?		
a) Na ausência de qualquer solicitação da mãe, vocalizando, gesticulando ao mesmo tempo em que a olha intensamente.	Sim	8
	Não	0
b) Quando ela fala com ele (proto-conversaço)	Sim	2
	Não	0
ESCORE TOTAL		

Se o escore é superior a 5, não responda às questões 3 e 4.

4º e 9º mês : 2ª parte do questionário

QUESTÃO	RESPOSTA	VALOR
3) Sem qualquer estimulação de sua mãe (ou de seu substituto)		
a) Ele olha para sua mãe (ou para seu substituto)	Sim	1
	Não	0
b) Ele sorri para sua mãe (ou para seu substituto)	Sim	2
	Não	0
c) O bebê procura suscitar uma troca prazerosa com sua mãe (ou seu substituto), por exemplo, se oferecendo ou estendendo em sua direção os dedos do seu pé ou da sua mão?	Sim	4
	Não	0
4) Depois de ser estimulado por sua mãe (ou pelo seu substituto)		
a) Ele olha para sua mãe (ou para seu substituto)	Sim	1
	Não	0
b) Sorri para sua mãe (ou para seu substituto)	Sim	2
	Não	0
c) O bebê procura suscitar a troca jubilatória com sua mãe (ou com seu substituto), por exemplo, se oferecendo ou estendendo em sua direção os dedos do seu pé ou da sua mão?	Sim	4
	Não	0

ANEXO 7

Você está em: Público > Confirmar Aprovação pelo CAAE ou Parecer

CONFIRMAR APROVAÇÃO PELO CAAE OU PARECER

Informe o número do CAAE ou do Parecer:

Número do CAAE:

70104617.0.0000.5149

Número do Parecer:

Pesquisar

Esta consulta retorna somente pareceres aprovados. Caso não apresente nenhum resultado, o número do parecer informado não é válido ou não corresponde a um parecer aprovado.

DETALHAMENTO

Título do Projeto de Pesquisa:

PERTURBAÇÕES PRECOSES DA COMUNICAÇÃO NA INTERAÇÃO PAIS-BEBÊS E SEU IMPACTO NA SAÚDE

Número do CAAE:

70104617.0.0000.5149

Número do Parecer:

4135107

Quem Assinou o Parecer:

Críssia Carem Paiva Fontainha

Pesquisador Responsável:

Erika Maria Parlato de Oliveira

Data Início do Cronograma:

05/03/2012

Data Fim do Cronograma:

07/07/2021

Contato Público:

Erika Maria Parlato de Oliveira

Voltar