



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA CLÍNICA**  
**MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA**

**AMABILIO OLIVEIRA NOGUEIRA**

**PERFIL CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO E AVALIAÇÃO SÉRICA DE ESTRESSE  
OXIDATIVO EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE ESPECTRO AUTISTA  
SOB O TRATAMENTO DE METILFENIDATO**

**FORTALEZA**

**2019**

**AMABILIO OLIVEIRA NOGUEIRA**

**PERFIL CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO E AVALIAÇÃO SÉRICA DE ESTRESSE  
OXIDATIVO EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE ESPECTRO AUTISTA  
SOB O TRATAMENTO DE METILFENIDATO**

Dissertação submetida à Coordenação do programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará como requisito para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia Clínica (Profissional).

Orientador: Prof. Dr. Gislei Frota Aragão.

Co-orientador: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Maria Elisabete Amaral de Moraes.

**FORTALEZA**

**2019**

**PERFIL CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO E AVALIAÇÃO SÉRICA DE ESTRESSE  
OXIDATIVO EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE ESPECTRO AUTISTA  
SOB O TRATAMENTO DE METILFENIDATO**

AMAUÍLIO OLIVEIRA NOGUEIRA

APROVADA \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Gislei Frota Aragão (Orientador)  
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

---

Profa. Dra. Marisa Jádna Silva Frederico  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Kelly Rose Tavares Neves  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes  
Universidade Federal do Ceará (UFC)  
(Suplente)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

O45p Oliveira Nogueira, Amaurilio.

Perfil clínico epidemiológico e avaliação sérica de estresse oxidativo em pacientes com transtorno de espectro autista sob o tratamento de metilfenidato / Amaurilio Oliveira Nogueira. – 2019.  
97 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica, Fortaleza, 2019.

Orientação: Prof. Dr. Gislei Frota Aragão.

Coorientação: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes.

1. Transtorno do Espectro Autista. 2. Metilfenidato. 3. Estresse oxidativo. I. Título.

CDD 615.1

---

Aos meus pais, Amauri Monteiro Nogueira, Maria Oliveira Nogueira, amigos e professores, que me apoiaram e foram essenciais para conclusão de mais esta fase da minha vida.

**Dedico este trabalho**

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador Professor Dr. Gislei Frota Aragão, pela oportunidade, incentivo, paciência, dedicação, mas principalmente pelo exemplo de pessoa e profissional que pude conhecer melhor.

À minha co-orientadora, Professora, Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes coordenadora do Programa de Pós-graduação Profissional em Farmacologia Clínica, pela oportunidade, ajuda e disponibilidade demonstrada em todos os momentos.

A todos que fazem parte do departamento de Farmacologia e Unifac pela acolhida e generosidade durante estes dois anos de estudo.

Aos componentes da banca que em nome do Professor Dr. Gislei Frota Aragão agradeço aos demais, pelas contribuições valiosas que iram somar para o aprimoramento deste trabalho.

Aos professores do Programa de Pós-graduação Profissional em Farmacologia Clínica, em especial ao Professor Dr. Francisco Vagnaldo Fachine Jamaru pela dedicação, apoio e conhecimentos transmitidos.

Aos meus pais: Amauri Monteiro Nogueira e Maria Oliveira Nogueira, a minha irmã Aline Oliveira e sobrinha Maria Alice Nogueira e a todos da minha família que foram à base sólida e segura a qual pude contar em todos os momentos.

Ao meu companheiro Lucas Justino de Araújo, por todas as horas juntos, pelo incentivo, compreensão, sinceridade e apoio incondicional que foi essencial para a conclusão deste trabalho.

A minha amiga Isabela Costa, por todo o apoio nas piores e melhores fases da minha vida, obrigado.

Aos meus amigos Hêmilly Praxedes, Amanda Castro, Barbara Almeida e Jailton Nogueira por nunca deixarem de acreditar e apoiar minhas decisões.

À toda equipe de alunos do Mestrado por excelentes momentos que passamos juntos em sala de aula e que me ajudaram as dificuldades encontradas.

À Universidade Federal do Ceará (UFC).

“Imaginar é mais importante que saber, pois o conhecimento é limitado enquanto a imaginação abraça o Universo”

(Albert Einstein)

## RESUMO

### PERFIL CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO E AVALIAÇÃO SÉRICA DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE ESPECTRO AUTISTA SOB O TRATAMENTO DE METILFENIDATO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é caracterizado por alterações no desenvolvimento neurológico e deficiências na interação social e comunicação, com presença de comportamentos repetitivos e estereotipados. O uso do metilfenidato em crianças com diagnóstico de TEA apresenta resultados contraditórios e não há benefício generalizado. Diante disso, este estudo objetivou traçar um perfil clínico-epidemiológico, avaliar alterações comportamentais e níveis de estresse oxidativo no sangue de pacientes portadores de Transtorno do Espectro Autista. Foram incluídos no estudo 124 crianças e adolescentes com idade até 17 anos, cadastradas no Centro de atenção Psicossocial infantil (CAPSi) da rede municipal de saúde de Fortaleza, no período de setembro de 2017 a fevereiro de 2019, onde foi realizada uma entrevista com os pais e aplicada a escala CARS (*Childhood Autism Rating Scale*) para a avaliação. Após avaliação comportamental por 12 semanas, foi aplicada uma cartilha educativa; previamente validada, direcionada aos pais com informações acerca da patologia, tratamento e dúvidas frequentes. Após a etapa de avaliação comportamental obteve-se o material biológico (sangue) de todos os participantes de cada grupo para análise do estresse oxidativo. A amostra de 124 participantes demonstrou que 39 (31,4%) foram classificados como não autistas, 45 (36,2%) autistas moderados, 40 (32,2%) autistas graves, além de apresentarem uma média de idade de 5 anos para crianças com autismo moderado e 3 anos quando diagnosticadas com o transtorno. Também foi possível identificar aspectos relacionados a gravidade dos pacientes diagnosticados com TEA, com uma predominância do grau moderado no sexo masculino com 39 casos ( $34,8 \pm 0,42$ ) e entre o sexo feminino, observou-se registros de maior gravidade, com 30 casos ( $48,9 \pm 0,90$ ), além dos percentuais de mães com infecção viral evidenciada durante o preenchimento do prontuário clínico, o qual foi aplicado em um total de 83 mães pesquisadas. Observou-se o quantitativo de pacientes expostos ao uso de drogas de abuso durante o período gestacional que corresponde à 81 (65%) do total de 124 indivíduos. Somente 43 (53%) apresentaram TEA em grau moderado e 38 (47%) do total de 81 crianças. Foi evidenciado 28 pacientes do sexo masculino com autismo moderado e 15 (34%) de um total de 43 indivíduos do sexo feminino. O número de pacientes com a maior gravidade do transtorno totalizou 38 indivíduos dos quais 30 são do sexo masculino e 8 do sexo feminino. A aplicação da CARS em crianças com TEA que iniciaram o suporte medicamentoso com Risperidona, metilfenidato ou os dois em associação sem nenhuma outra terapia alternativa no período de 30 a 90 dias. Os resultados demonstram que o grupo com TEA grave que fez uso somente de metilfenidato apresenta redução da pontuação na escala da CARS ( $40,6 \pm 0,79$ ) quando comparado ao grupo TEA sem tratamento medicamentoso ( $51,6 \pm 0,97$ ), além do uso contínuo do metilfenidato sozinho ou associado a Risperidona causar redução de espécies reativas do oxigênio e nitrogênio e aumenta os níveis de GSH sérico. Conclui-se que o uso de metilfenidato após 12 semanas de avaliação apresenta redução do escore da CARS e reduz espécies reativas do oxigênio e nitrogênio e melhora uma via do sistema antioxidante que corresponde a via extrínseca relacionada a glutathione.

**Palavras Chaves:** Transtorno do Espectro Autista. Epidemiologia. Criança. Metilfenidato. Estresse Oxidativo.



## ABSTRACT

### EVALUATION OF EPIDEMIOLOGICAL FACTORS, BEHAVIORAL OXIDATIVE STRESS IN METHYPHENIDATE TREATMENT IN AUTISTIC SPECTRUM DISORDER

Autistic Spectrum Disorder (ASD) is characterized by changes in neurological development and impairments in social interaction and communication, with the presence of repetitive and stereotyped behaviors. The use of methylphenidate in children diagnosed with ASD has contradictory results and there is no generalized benefit. Therefore, this study aimed to draw a clinical and epidemiological profile, to evaluate behavioral changes and levels of oxidative stress in the blood of patients with Autistic Spectrum Disorder. The study included 124 children and adolescents aged up to 17 years old, registered at the Center for Child Psychosocial Care (CAPSi) of the municipal health network of Fortaleza, from September 2017 to February 2019, where an interview was conducted with parents and the CARS (Childhood Autism Rating Scale) scale for the assessment. After behavioral assessment for 12 weeks, an educational booklet was applied; previously validated, directed to parents with information about the pathology, treatment and frequent doubts. After the behavioral evaluation stage, the biological material (blood) was obtained from all participants in each group for oxidative stress analysis. The sample of 124 participants showed that 39 (31.4%) were classified as non-autistic, 45 (36.2%) moderate autistic, 40 (32.2%) severe autistic, and had an average age of 5 years. for children with moderate autism and 3 years when diagnosed with the disorder. It was also possible to identify aspects related to the severity of patients diagnosed with ASD, with a predominance of moderate degree in males with 39 cases ( $34.8 \pm 0.42$ ) and among females, more severe records were observed, with 30 cases ( $48.9 \pm 0.90$ ), in addition to the percentages of mothers with viral infection evidenced during the completion of the clinical chart, which was applied to a total of 83 mothers surveyed. The number of patients exposed to drug abuse during the gestational period corresponded to 81 (65%) of the total of 124 individuals. Only 43 (53%) had moderate ASD and 38 (47%) out of 81 children. There were 28 male patients with moderate autism and 15 (34%) of a total of 43 female individuals. The number of patients with the highest severity of the disorder totaled 38 individuals, 30 of whom were male and 8 female. The application of CARS in children with ASD who started drug support with Risperidone, methylphenidate or both in combination with no other alternative therapy within 30 to 90 days. The results show that the group with severe ASD that used methylphenidate alone showed a reduction in CARS score ( $40.6 \pm 0.79$ ) when compared to the group without ASD ( $51.6 \pm 0.97$ ), In addition to the continued use of methylphenidate alone or in combination with Risperidone, it causes a reduction in reactive oxygen and nitrogen species and increases serum GSH levels. It is concluded that the use of methylphenidate after 12 weeks of evaluation has reduced CARS score and reduces reactive oxygen and nitrogen species and improves an antioxidant system pathway that corresponds to glutathione-related extrinsic pathway.

**Keywords:** Autistic Spectrum Disorder. Epidemiology. Child. Methylphenidate. Oxidative stress.

## LISTA ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1 - Possíveis comportamentos de crianças autistas .....</b>	<b>8</b>
<b>Figura 2 - Vias de transmetilação, transsulfuração e homeostase redox. ....</b>	<b>14</b>
<b>Figura 3 - Fluxograma representativo do protocolo experimental da pesquisa .....</b>	<b>20</b>
<b>Figura 4 - Distribuição dos participantes de acordo com a classificação da escala .....</b>	<b>24</b>
<b>Figura 5 - Média de idade evidenciada no diagnóstico do TEA associado a gravidade do transtorno. ....</b>	<b>25</b>
<b>Figura 6 - Percentual de mães com infecção bacteriana .....</b>	<b>26</b>
<b>Figura 7 - Percentual de mães com infecção viral.....</b>	<b>26</b>
<b>Figura 8 - Avaliação da CARS após 30 dias de utilização de metilfenidato, TEA moderado (A) e grave (B). ....</b>	<b>28</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AAF</b>	Autismo de Alta Funcionalidade
<b>ADOS</b>	Diagnóstico de Observação do Autismo
<b>ADI</b>	Entrevista Diagnóstica de Autismo
<b>AAPs</b>	Antipsicóticos Atípicos
<b>ABC</b>	<i>Autism Behavior Checklist</i>
<b>CID-10</b>	Classificação Internacional de Doenças
<b>CARS</b>	<i>Childhood Autism Rating Scale</i>
<b>CAPS</b>	Centro de Atenção Psicossocial
<b>°C</b>	Grau Celsius
<b>CAT</b>	Catalase
<b>DSM-IV</b>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
<b>DTNB</b>	5,5'-Dithiobis-(2-Nitrobenzoic Acid)
<b>EROS</b>	Espécies Reativas do Oxigênio
<b>ERON</b>	Espécies Reativas do Nitrogênio
<b>EDTA</b>	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
<b>E.P.M</b>	Erro Padrão da Média
<b>GSH</b>	Glutathiona Reduzida
<b>GABA</b>	Ácido Gama Amino Butirico
<b>G</b>	Gramas
<b>GPX</b>	Glutathiona Peroxidase
<b>GSSG</b>	Glutathiona Oxidada
<b>HCl</b>	Ácido Clorídrico
<b>ISRS</b>	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
<b>LYM</b>	Linfócitos

<b>LY%</b>	Porcentagem de Linfócitos
<b>LY%</b>	Porcentagem de Linfócitos
<b>MID</b>	Células Médias
<b>MID%</b>	Porcentagem de Células Médias
<b>MCV</b>	Volume Corpuscular Médio
<b>MCH</b>	Hemoglobina Corpuscular Média
<b>MCHC</b>	Concentração de Hemoglobina Corpuscular
<b>MPV</b>	Volume médio de plaquetas
<b>NPDM</b>	Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos
<b>NMDA</b>	N-metil D-Aspartato
<b>NaOH</b>	Hidróxido de Sódio
<b>NaCl</b>	Cloreto de Sódio
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>ONU</b>	Organizações Das Nações Unidas
<b>PCT %</b>	Porcentagem de plaquetas
<b>PDwc</b>	Distribuição de plaquetas
<b>RPM</b>	Rotações por minuto
<b>RBC</b>	Quantificação de eritrócitos
<b>RDwc</b>	Distribuição de células vermelhas
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SOD</b>	Superóxido Desmutase
<b>SNA</b>	Sistema Nervoso Autônomo
<b>TEA</b>	Transtorno do Espectro Autista
<b>TIDs</b>	Transtornos Invasivos do Desenvolvimento
<b>TDAH</b>	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
<b>5-HT</b>	5-hidroxitriptamina

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>3</b>
3.1 TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA).....	3
3.2 FARMACOTERAPIA NO AUTISMO .....	6
<b>3.2.1 Psicoestimulantes e metanfetaminas .....</b>	<b>8</b>
3.3 BIOMARCADORES RELACIONADOS AO ESTRESSE OXIDATIVO NO AUTISMO .....	9
<b>4 OBJETIVO.....</b>	<b>13</b>
4.1 Objetivo Geral:.....	13
4.2 Objetivos específicos .....	13
<b>5 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>14</b>
5.1 LOCAL E PERÍODO.....	14
5.2 TIPO DO ESTUDO E POPULAÇÃO .....	14
5.3 SELEÇÃO DE PACIENTES .....	15
<b>5.3.1 Critérios de inclusão.....</b>	<b>15</b>
<b>5.3.2 Critérios de exclusão .....</b>	<b>15</b>
<b>5.3.3 Critérios de retirada .....</b>	<b>15</b>
5.4 ASPECTOS ÉTICOS .....	16
<b>5.5.1 Fluxograma de execução das etapas do protocolo clínico.....</b>	<b>16</b>
<b>5.5.2 Formulário clínico-epidemiológico .....</b>	<b>17</b>
<b>5.5.3 Avaliação comportamental .....</b>	<b>18</b>
<b>5.5.4 Coleta do material biológico .....</b>	<b>18</b>
<b>5.5.5 Determinação de marcadores oxidativos.....</b>	<b>19</b>
<b>5.5.6. Determinação da peroxidação lipídica (MDA) .....</b>	<b>19</b>
<b>5.5.7 Determinação dos níveis de glutathiona reduzida (GSH). .....</b>	<b>20</b>
<b>5.5.8 Quantificação das concentrações de Peroxinitrito. ....</b>	<b>20</b>
5.6 ELABORAÇÃO DE CARTILHA EDUCATIVA .....	20

<b>5.6.1 Levantamento bibliográfico.....</b>	<b>20</b>
<b>5.6.2. Seleção do Conteúdo.....</b>	<b>21</b>
<b>5.6.3. Validação do material construído .....</b>	<b>21</b>
<b>5.9 ANÁLISES ESTATÍSTICAS .....</b>	<b>22</b>
<b>6 RESULTADOS .....</b>	<b>23</b>
6.1 ASPECTOS RELACIONADOS AO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES COM TEA NOS CAPSI DO MUNICÍPIO DE FORTALEZA .....	23
6.2 AVALIAÇÃO DA CARS E OS EFEITOS DO METILFENIDATO SOBRE OS COMPORTAMENTOS AUTÍSTICOS .....	25
6.3 EFEITOS DO METILFENIDATO SOBRE BIOMARCADORES SÉRICOS DE ESTRESSE OXIDATIVO .....	29
6.3.1 Determinação dos níveis séricos de malondialdeído (MDA) .....	29
6.3.2 Quantificação dos níveis de glutathiona reduzida (GSH) .....	30
6.3.3 Quantificação dos níveis peroxinitrito.....	32
<b>7 DISCUSSÃO .....</b>	<b>34</b>
<b>8 CONCLUSÃO .....</b>	<b>38</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>39</b>
<b>ANEXO – A Childhood Autism Rating Scale.....</b>	<b>51</b>
<b>APÊNDICE A – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO.....</b>	<b>52</b>
<b>APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO .....</b>	<b>54</b>
<b>APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PÚBLICO ALVO).....</b>	<b>56</b>
<b>APÊNDICE D – QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO (JUÍZES-ESPECIALISTAS) E CARTILHA.....</b>	<b>58</b>
<b>APÊNDICE E – FORMULÁRIO CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO .....</b>	<b>61</b>
<b>APÊNDICE F – CARTILHA EDUCATIVA DIRECIONADA AOS PAIS E CUIDADORES .....</b>	<b>63</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O TEA é caracterizado por alterações no desenvolvimento neurológico e deficiências na interação social e comunicação, com presença de comportamentos repetitivos e estereotipados (KALBASSI et al., 2017). Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) (APA, 2014), o TEA é compreendido como um transtorno do neurodesenvolvimento e caracteriza-se por déficits persistentes na comunicação e interação social em múltiplos contextos, incluindo déficits na reciprocidade social, em comportamentos não verbais de comunicação utilizados para interação social e em habilidades para desenvolver, manter e compreender relacionamentos. Além dos déficits na comunicação social, o diagnóstico do transtorno do espectro autista requer a presença de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. (HERVAS; RUEDA, 2018).

Os déficits na interação e comunicação social são compreendidos como dificuldades em iniciar e manter diálogos com função comunicativa. Os prejuízos da interação e comunicação social precisam aparecer de forma qualitativa envolvendo: dificuldade em iniciar e/ou manter diálogo com os pares, bem como compartilhar interesses; déficit no uso de comportamentos não verbais (contato visual, expressão facial e gestos que envolvem interação); dificuldade em ajustar seu comportamento a contextos sociais diversos; falta de reciprocidade social ou emocional; dificuldade em compreender atividades lúdicas e abstração (APA, 2014).

Os padrões restritos e repetitivos de comportamento são caracterizados através do uso de objetos, fala estereotipada ou repetitiva; insistência e apego a padrões estereotipados e restritos, com interesses peculiares; inflexibilidade persistente à quebra de rotina; estereotípias motoras; hiper ou hiper-reatividade a estímulos sensoriais (AZAD; LOCKE; KASARI; MANDELL, 2017).

As características devem aparecer precocemente ao desenvolvimento da criança. O TEA não é um transtorno degenerativo, sendo comum que a aprendizagem e as compensações individuais continuem ao longo da vida. Os sintomas são frequentemente mais acentuados na primeira infância e nos primeiros anos da vida escolar. Caso ocorra intervenção terapêutica ou compensação pessoal, as dificuldades podem ser amenizadas em alguns contextos, mas permanecem suficientes para causar prejuízos em áreas importantes na vida do indivíduo (HERVAS; RUEDA, 2018; APA, 2014).

Embora as etiologias do TEA não estejam completamente elucidadas, algumas são referenciadas pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) como componentes

importantes para a compreensão da epidemiologia do TEA (CDC, 2017). Estudos entre gêmeos idênticos apontam que, se um deles apresenta TEA, a probabilidade do outro também apresentar está entre 36-95%, gêmeos não idênticos a probabilidade é de 0 a 31%, bem como pais que têm um filho com TEA apresentam 2 a 18% de probabilidade de terem outro filho com o transtorno, além de crianças que nascem prematuramente ou com baixo peso apresentam risco de apresentarem o transtorno (REIS et al. 2019). Ainda não há pesquisas sobre a incidência do TEA no Brasil, mas dados estatísticos do CDC apontam a incidência, nos Estados Unidos, de um 1 caso para cada 68 nascimentos (CDC, 2017).

Atualmente, o diagnóstico clínico do TEA requer a presença de alterações em três domínios: 1) interação social; 2) comunicação; 3) interesses restritos e padrões estereotipados do comportamento (ZANON, BACKES, BOSA; 2014). No diagnóstico de TEA, existem graus de diferenciação de subgrupos de indivíduos com finalidades práticas e de pesquisa. Os critérios para diagnóstico do autismo também foram estabelecidos pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10, 2008). As avaliações mais utilizadas para o diagnóstico de autismo são o Sistema Diagnóstico de Observação do Autismo (ADOS) e a Entrevista Diagnóstica de Autismo (ADI), representando, ambas, uma entrevista estruturada e um método de observação para avaliar objetivamente as habilidades sociais, de comunicação e de comportamento de indivíduos em todos os graus de autismo. Nessa perspectiva, estão disponíveis instrumentos validados para a população brasileira como a CARS (*Childhood Autism Rating Scale*) e ABC (*Autism Behavior Checklist*), que auxiliam na identificação de características autísticas, sendo instrumentos multidisciplinares (RELLINI et al., 2004).

Após diagnóstico, e determinado o grau do transtorno, alguns casos requerem intervenção medicamentosa, visando controlar os sintomas do transtorno. Nessa perspectiva são utilizadas algumas classes farmacológicas como: os Antipsicóticos Atípicos (AAPs), os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), Antidepressivos, Estabilizadores de Humor e Anticonvulsivantes. Apesar de não agirem diretamente nas causas do transtorno, esses fármacos controlam as desordens comportamentais, melhorando a qualidade de vida e promovendo o convívio social dos pacientes. (HOWES et al., 2018).

Dentre as classes de fármacos indicadas para uso no TEA, os psicoestimulantes são utilizados, devido aos efeitos positivos sobre os comportamentos introspectivos (RASMUSSEN et al., 2018, SUTOKO et al., 2019). Um dos fármacos dessa classe que se destaca devido aos seus resultados clínicos, embora controversos, é o metilfenidato. Este fármaco por ser considerado um psicoestimulante leve do sistema nervoso central (SNC), se apresenta como um medicamento com número crescente de prescrições para crianças com TEA



devido à melhora significativa de sintomas de déficit de atenção presentes no transtorno (REDMAN et al., 2014; STURMAN; DECKX; Van DRIEL, 20017).

Apesar do vasto conhecimento já publicizado há resultados controversos relacionados a terapia farmacologia com metilfenidato no TEA que carece de maiores estudos visto que esta é um medicamento considerado de alto custo, o qual necessita de uma plena avaliação antes de sua inserção na lista de medicamentos do sistema único de saúde (SUS) disponíveis para o TEA. Logo buscou-se analisar o perfil epidemiológico de crianças com TEA que realizam o tratamento com metilfenidato e seus efeitos sobre marcadores séricos de estresse oxidativo na rede de atenção psicossocial do município de fortaleza.

## **2 JUSTIFICATIVA**

No Brasil, e particularmente no Ceará, o conhecimento clínico e epidemiológico sobre as variabilidades dos pacientes portadores de TEA são ainda incipientes. Este projeto visa acrescentar dados científicos a essa lacuna. Neste contexto, os transtornos mentais já são considerados como focos primordiais nas políticas de saúde pública de vários países. Este fato decorre no aumento desproporcional de casos nos últimos 30 anos com sérias consequências para os gastos governamentais, por exemplo, a incidência do TEA saltou de 1 caso a cada 2.500 crianças na década de 1990, para o número alarmante de 1:59 (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2017). No mundo, segundo a organização das nações unidas (ONU), acredita-se ter mais de 70 milhões de pessoas com autismo, afetando a maneira como esses indivíduos se comunicam e interagem. No Ceará, estima-se que a grande maioria destas pessoas não recebem diagnóstico e tratamento adequados.

## **3 REVISÃO DE LITERATURA**

### **3.1 TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)**

Até meados dos anos 70, acreditava-se que as causas eram essencialmente psicogênicas, (HEWITT,2006) Hoje, já se sabe que pacientes com TEA apresentam prejuízo em vários domínios, sugerindo que várias regiões cerebrais possam estar envolvidas no processo de desenvolvimento da patologia, incluindo cerebelo, hipocampo, amígdala, gânglios da base e corpo caloso. Entretanto, as anormalidades celulares e metabólicas, que seriam a base

para o desenvolvimento cerebral anormal, permanecem desconhecidas (BOLIVAR; WALTERS; PHOENIX, 2007; MEAD; ASHWOOD, 2015).

Na atualidade estudos voltados para neuroanatomia do TEA têm sugerido que, algumas crianças exibem um perímetro cefálico nos percentis 60 e 70 acima do encontrado em crianças da mesma idade, e desproporcional ao peso e à estatura (MINSHEW; WILLIAMS, 2007). Estudos de neuroimagem têm confirmado o aumento do volume cerebral total entre os 2 e 4 anos de idade, persistindo esse achado durante a infância, mas não na adolescência (LAINHART et al., 2006; MINSHEW; WILLIAMS, 2007).

O início desse crescimento cerebral coincide com o início dos sinais e sintomas do TEA, como parte do processo patológico que interrompe o desenvolvimento normal das estruturas cerebrais e de suas funções (MINSHEW; WILLIAMS, 2007). Estudo epidemiológico realizado por Baxter et al, (2014) para estimar o impacto do Transtorno do Espectro Autista no mundo encontrou os seguintes dados: 52 milhões de casos de TEA, correspondendo uma prevalência de 7,6 por mil, ou 1:132 pessoas. Entretanto, recentemente um estudo de prevalência concebido por ZABLOTSKY, B. et al, (2015), nos Estados Unidos, encontrou uma prevalência de 1:45.

No Brasil, ainda não há dados confiáveis acerca da epidemiologia dos TEA. Contudo, em um estudo feito em Atibaia, cidade da grande São Paulo, foi encontrada a prevalência de TEA, nessa população, de 27,2/10.000 (cerca de 0,3%). Esse estudo foi conduzido por Paula et al. (2011), um estudo epidemiológico que avaliou 1470 crianças entre 7 e 12 anos através de uma série de instrumentos e utilizando-se dos critérios do DSM-IV. Uma hipótese para a baixa prevalência é a de que o estudo foi conduzido com uma amostra pequena. Segundo dado recente do Ministério da Saúde, com base em estimativas internacionais, é concebível que mais de dois milhões de brasileiros cursam com transtorno do espectro autista.

O TEA afeta mais o sexo masculino, numa razão de 3 a 4 para cada criança do sexo feminino. Segundo consenso na literatura a partir de 24 meses de idade, já é possível a identificação dos sinais nucleares do transtorno na maioria dos casos, embora já existam sinais ou sintomas de alerta antes do primeiro ano de vida (RODRÍGUEZBARRIONUEVO; RODRÍGUEZ-VIVES, 2002). Nas últimas décadas o número de casos do TEA vem aumentando de forma logarítmica (HANSEN; SCHENDEL; PARNER, 2015; CDC, 2014).

Nos Estados Unidos, em 1986, 1 em cada 5000 crianças nascidas, recebia o diagnóstico de TEA. Em 1998, esse número aumentou para 1/1000 e 1/250 em 2000 e atualmente passou 1/45 (ZABLOTSKY, B. et al, 2015). As razões para esse aumento não são claras e poderiam incluir mudanças no estilo de vida nos últimos 20 anos, assim como alterações

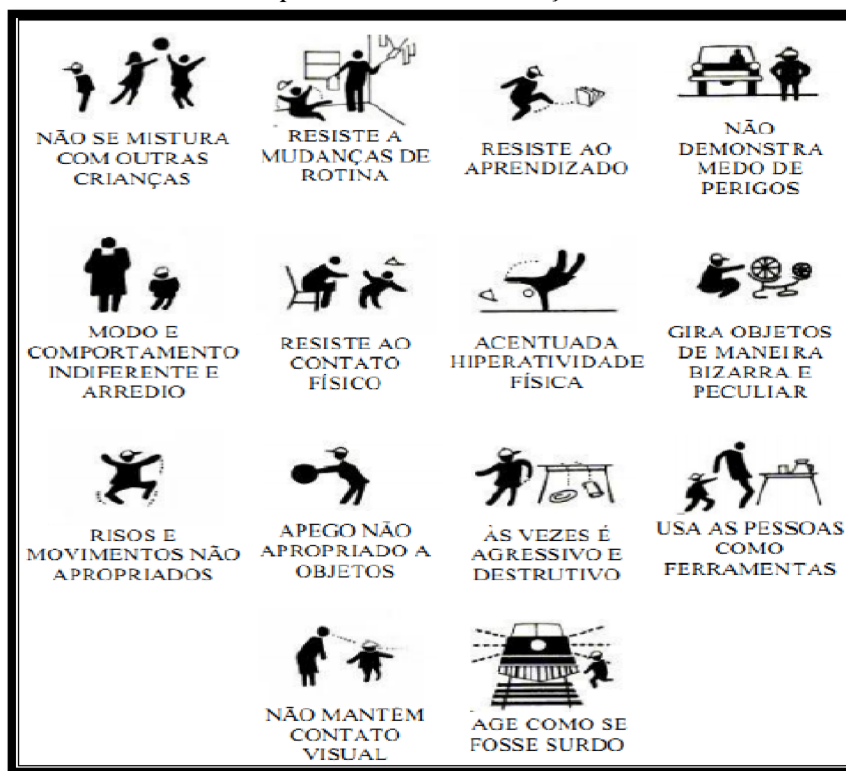
nos critérios diagnósticos (HANSEN; SCHENDEL; PARNER, 2015). Nos últimos anos tornou-se um dos distúrbios mais estudados em neuropsiquiatria, nos Estados Unidos, ao que nos parece amplamente justificado, tendo em vista a gravidade desse transtorno, a crescente prevalência e o impacto que produz, não apenas ao paciente e familiares, mas nos sistemas públicos de saúde (HODGETTS et al., 2014). Nesse contexto convém destacar que o custo econômico previsto com o transtorno nos Estados Unidos, para 2015 pode estar próximo a 300 bilhões de dólares (LEIGH, 2015).

Tem se tornado cada vez mais evidente, para alguns pesquisadores, que o TEA pode estar associado a alguma comorbidade clínica e algum fenótipo; não obstante até o momento não há consenso na literatura sobre prevalências, fatores de riscos, e mecanismos fisiopatológicos desses sistemas e órgãos com o transtorno, (BAUMAN, 2010; BUIE, 2010<sup>a</sup>; MCELHANON et al., 2014).

O diagnóstico de autismo requer análise cuidadosa nas avaliações de linguagem e neuropsicológica e exames complementares (estudos de cromossomos e neuroimagem). Somente a partir desses indícios é que se pode estabelecer o diagnóstico. As avaliações mais utilizadas para o diagnóstico de autismo são o Sistema Diagnóstico de Observação do Autismo (ADOS) e a Entrevista Diagnóstica de Autismo (ADI), representando, ambas, uma entrevista estruturada e um método de observação para avaliar objetivamente as habilidades sociais, de comunicação e de comportamento de indivíduos em todos os graus de autismo. Nessa perspectiva, estão disponíveis instrumentos validados para a população brasileira como a CARS e ABC (*Autism Behavior Checklist*), que auxiliam na identificação de características autísticas, sendo instrumentos multidisciplinares (SCHOPLER, et al. 1980; KRUG; ARICK; ALMOND, 1980).

A figura 1 ilustra alguns dos comportamentos de crianças autistas, segundo a Associação Americana de Autismo (*Autism Society of America*, 2016).

Figura 1 – Possíveis comportamentos de crianças autistas.



Fonte: adaptado de [autismoinfantil.com.br](http://autismoinfantil.com.br)

### 3.2 FARMACOTERAPIA NO AUTISMO

O uso de fármacos no tratamento de portadores de TEA tem sido investigado, baseando-se em teorias sobre a etiologia da doença, pois o tratamento farmacológico, utilizado tem como foco a sintomatologia e não a cura do transtorno de modo que o plano terapêutico baseia-se na detecção dos sintomas mais incapacitantes e mais propensos a responder aos fármacos existentes, tendo em vista que ainda não há cura ou mesmo tratamento específico para a doença (MALONE, et al. 2005).

A farmacoterapia mais comum utilizada para pacientes com TEA consiste no uso, sozinho ou em associação, de antipsicóticos, ISRS, estimulantes, estabilizadores de humor e agonista alfa-adrenérgicos (NIKOLOV; JONKER; SCAHILL, 2006; ROSSIGNOL, 2009).

Entre os tratamentos, o mais estudado é o uso de antipsicóticos, em especial o haloperidol e a risperidona, com resultados positivos, incluindo redução de agressividade,

irritabilidade e isolamento. Efeitos colaterais mais comuns reportados foram sonolência, tontura, salivação excessiva e ganho de peso (ROSSIGNOL, 2009; MALONE, et al. 2005). A preocupação com o aparecimento de discinesia relacionada ao uso de medicamentos, mais comuns com o uso de antipsicóticos típicos como o haloperidol, levou a estudos com antipsicóticos atípicos, que possuem menor potencial para causar esse efeito adverso (MALONE, et al. 2001). Em uma revisão feita por Williams e colaboradores (2010) não foram encontradas evidências de que o uso de ISRS seja eficaz na redução dos sintomas de TEA em crianças, havendo o risco de levar a efeitos indesejáveis.

Os sintomas-alvo para farmacoterapia com antipsicóticos atípicos (AAP) geralmente incluem agressão, automutilação, destruição de propriedade ou crise de ira. O ímpeto para estudar esses agentes em transtornos invasivos do desenvolvimento (TIDs) derivou principalmente das pesquisas com haloperidol, realizadas pelo grupo de Magda Campbell, em Nova York (ANDERSON et al., 1989). Os AAPs, no entanto, oferecem vantagens particulares em relação aos antipsicóticos típicos representados pelo haloperidol. Os AAPs têm menor risco de induzir efeitos colaterais neurológicos de curto prazo, como Parkinsonismo, e talvez discinesia tardia no longo prazo. Além disso, já que tem sido relatado que os compostos mais recentes melhoram os sintomas “negativos” da esquizofrenia (embotamento), há interesse na noção de que isso pode ser relevante para o retraimento social e a falta de interação espontânea no autismo (SCAHILL et al., 2003).

O fato de que os AAPs sejam também eficazes para o tratamento de tiques<sup>5</sup> com magnitude similar de efeito comparado a um antipsicótico típico de alta potência também sugere que os AAPs podem ser benéficos no tratamento das estereotipias associadas aos TIDs. A ocorrência reduzida de discinesias e a suposta melhora nos sintomas negativos da esquizofrenia pode ser relacionada à ação dual da 5-hidroxitriptamina (5-HT) para bloquear o receptor de dopamina (MELTZER, 1999). Alternativamente, tem sido sugerido que os AAPs não se vinculam tão fortemente aos receptores pós-sinápticos dopaminérgicos, permitindo que eles sejam deslocados pela dopamina endógena no estriado (KAPUR; SSEEMAN, 2001). Até hoje, a clozapina, a risperidona, a olanzapina, a quetiapina, a ziprazidona e o aripiprazol têm sido examinados no tratamento do autismo e de outros TIDs, embora com níveis variados de suporte empírico (CHEN et al., 2001).

### 3.2.1 Psicoestimulantes e metanfetaminas

Os psicoestimulantes são drogas capazes de estimular a atividade, a vigília e a atenção, bem como atuam como agonistas das catecolaminas, aumentando a disponibilidade de noradrenalina e dopamina nos receptores (GOODMAN; GILMAN, 2012). No Brasil o único psicoestimulante disponível é o metilfenidato, entretanto, nos Estados Unidos encontra-se ainda a dextroanfetamina, Pemoline e a metanfetamina (Dsoxyn), porém seu uso é restrito devido ao elevado risco de dependência (MARCON et al., 2012).

Os efeitos dos psicoestimulantes são evidentes, sobretudo no comportamento e aprendizagem de crianças com distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção. O comportamento, medido por distintas escalas de avaliação, melhora em 73 a 77% das crianças em uso de estimulantes, enquanto a melhora é de apenas 39 % em crianças usando placebo (BARKLEY, 1977). Outros autores identificam achados similares (CORTESE et al., 2012; MURRAY et al., 2014).

O mecanismo de ação central dos psicoestimulantes não é totalmente conhecido, entretanto, acredita-se que ocorra o aumento das concentrações de catecolaminas no SNC, sobretudo pelo aumento da disponibilidade de noradrenalina e dopamina na fenda sináptica. Há duas hipóteses em voga sobre os efeitos centrais dos psicoestimulantes, onde autores defendem que os estimulantes atuam diminuindo as flutuações na vigília, atenção e reatividade do SNC, aumentando a tenacidade pelo aumento da inibição cortical, a segunda hipótese propõe que os estimulantes aumentam a vigília do SNC, criando uma persistência nas respostas às atividades (HAENLEIN; CAUL, 1987).

As anfetaminas que atuam como psicoestimulantes do SNC, possuem a capacidade de modular funções imunológicas como um forte imunossupressor. Várias investigações indicam que as anfetaminas e os seus derivados causam uma diminuição no número de leucócitos e linfócitos (principalmente o linfócito “T helper”) no sangue periférico (SRIRAM et al, 2016). Além disso, descobriu-se que as anfetaminas podem suprimir a produção de citocinas e anticorpos, a reação linfoproliferativa, assim como diminuir a citotoxicidade das células “natural killer” (NKCC) e a indução de linfócitos T citotóxicos (MATA et al., 2015).

Todavia, o mecanismo exato de interações imunológicas de anfetaminas ainda não é totalmente compreendido de modo que os estimulantes também afetam o sistema neuroendócrino, que está interligado ao sistema imunitário (WILLIAMS et al., 2005). As

alterações no eixo suprarrenal pituitário do hipotálamo podem também afetar a reação imunitária, pois muitas alterações à reação imunitária são mediadas pelas catecolaminas e glicocorticoides (ALHEIRA; Brasil, 2005).

Metilfenidato é um derivado anfetamínico utilizado como fármaco estimulante leve do SNC, que apresenta mecanismo de ação ainda não totalmente elucidado, bem como também é utilizado no tratamento medicamentoso dos casos de transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), narcolepsia e hipersonia idiopática do SNC (GOODMAN; GILMAN, 2012).

Em 1944 pela primeira vez o metilfenidato foi sintetizado, posteriormente em 1954 foi patenteado e seus efeitos sobre o organismo humano revelou, comparado às classes farmacêuticas conhecidas até o momento, surte menos efeitos colaterais neurovegetativos (sobretudo, vasoconstritores e broncodilatadores), bem como reações adversas como a redução do apetite e a insônia mostraram-se menos frequentes e bem toleradas (MORTON; STOCKTON, 2000).

O tratamento com metilfenidato em crianças com TEA forneceram informações relevantes sobre questionamentos levantados por pesquisadores, por exemplo, Handen et al. (2000) não encontraram aumento da irritabilidade com o tratamento estimulante, enquanto Quintana et al. (1995), ainda encontrou uma significativa diminuição da irritabilidade com o tratamento de psicoestimulantes. Outros sugeriram que o comportamento de oposição ou agressivo não foi exacerbado pelo tratamento com estimulantes, e, de fato, pode mesmo ser significativamente melhorado por ele (QUINTANA et al., 1995; HANDEN et al., 2000; DIMARTINO et al., 2004). Nesse contexto, achados também sugerem que o tratamento com metilfenidato reduz o comportamento de isolamento social (QUINTANA et al. 1995; RUPPAN, 2005) e melhora a cognição (VITRIOL; FARBER, 1981).

### 3.3 BIOMARCADORES RELACIONADOS AO ESTRESSE OXIDATIVO NO AUTISMO

O estresse oxidativo pode desempenhar um papel central na patogênese dos TEA, como resultado da influência cumulativa de insultos ambientais tóxicos, que podem promover danos neuronais em indivíduos geneticamente predispostos. O cérebro dos mamíferos é especialmente sensível ao dano oxidativo, porque é responsável por apenas alguns por cento do peso corporal, enquanto é responsável por cerca de 20% do consumo basal de O<sub>2</sub>. A

discrepância é ainda mais marcante em crianças pequenas, que têm corpos muito menores, mas não têm cérebros proporcionalmente menores. O papel do estresse oxidativo na disfunção neurológica foi revisado (HALLIWELL, 2006), e vários estudos em animais foram realizados para avaliar o efeito do estresse oxidativo no sistema nervoso central em modelos animais (ABDEL-SALAM; KHADRAWY; SALEM; SLEEM, 2011; PERLUIGI et al., 2010; SPENCER; JEYABALAN; KICHAMBRE; GUPTA, 2011).

Várias hipóteses etiológicas foram propostas até o momento, incluindo suscetibilidade genética, alterações imunológicas e fatores ambientais exposições (THEOHARIDES; KEMPURAJ; REDWOOD, 2009). A crescente prevalência de TEA tem sido questionada com base nos avanços nos procedimentos de detecção, no aumento da conscientização do público e na ampliação dos critérios de diagnóstico (FOMBONNE et al. 2006), a maior parte do aumento da incidência parece ser real (HERTZ-PICCIOTTO; DELWICHE, 2009) O papel dos fatores ambientais na etiologia do mas TEA é apoiado por literatura extensa (HERBERT, M. R. 2010).

A exposição a metais pesados e xenobióticos é uma característica da vida contemporânea e pode contribuir para distúrbios neurodegenerativos, incluindo as doenças de Parkinson e Alzheimer, indicando que o cérebro humano é um alvo especialmente sensível. A maioria desses agentes influencia direta ou indiretamente o equilíbrio oxidativo celular e as vias associadas do metabolismo do enxofre, promovendo o estresse oxidativo celular em indivíduos vulneráveis e iniciando respostas adaptativas que incluem atividade de metilação reduzida (NUNOMURA et al., 2007; GERHARDSSON et al., 2009; VALKO; MORRIS; CRONIN, 2005; Deth et al., 2008).

A metilação tem um papel importante na síntese da proteína básica da mielina, um componente essencial que confere compacidade à mielina. Este é um passo crítico, pois a síntese e montagem corretas da mielina são fundamentais no desenvolvimento do sistema nervoso central (CAMPAGNONI, 1988; RAWAL et al., 1992). Além disso, a diminuição da metilação do DNA aumenta a expressão dos genes sob a influência negativa da metilação, interrompendo o silenciamento epigenético das regiões cromossômicas vinculadas aos TEA e levando ao desenvolvimento atraso, déficit de atenção e sincronização neuronal, que são características típicas do autismo (DETH et al., 2008; PERSICO; BOURGERON, 2006).

O estresse oxidativo modifica o equilíbrio intracelular normal entre espécies reativas de oxigênio (EROS) e nitrogênio (ERON), produzidas durante o metabolismo aeróbico e mecanismos de defesa antioxidante que desempenham a função de inativação de radicais livres. Existem mecanismos de proteção enzimáticos e não enzimáticos. Os sistemas



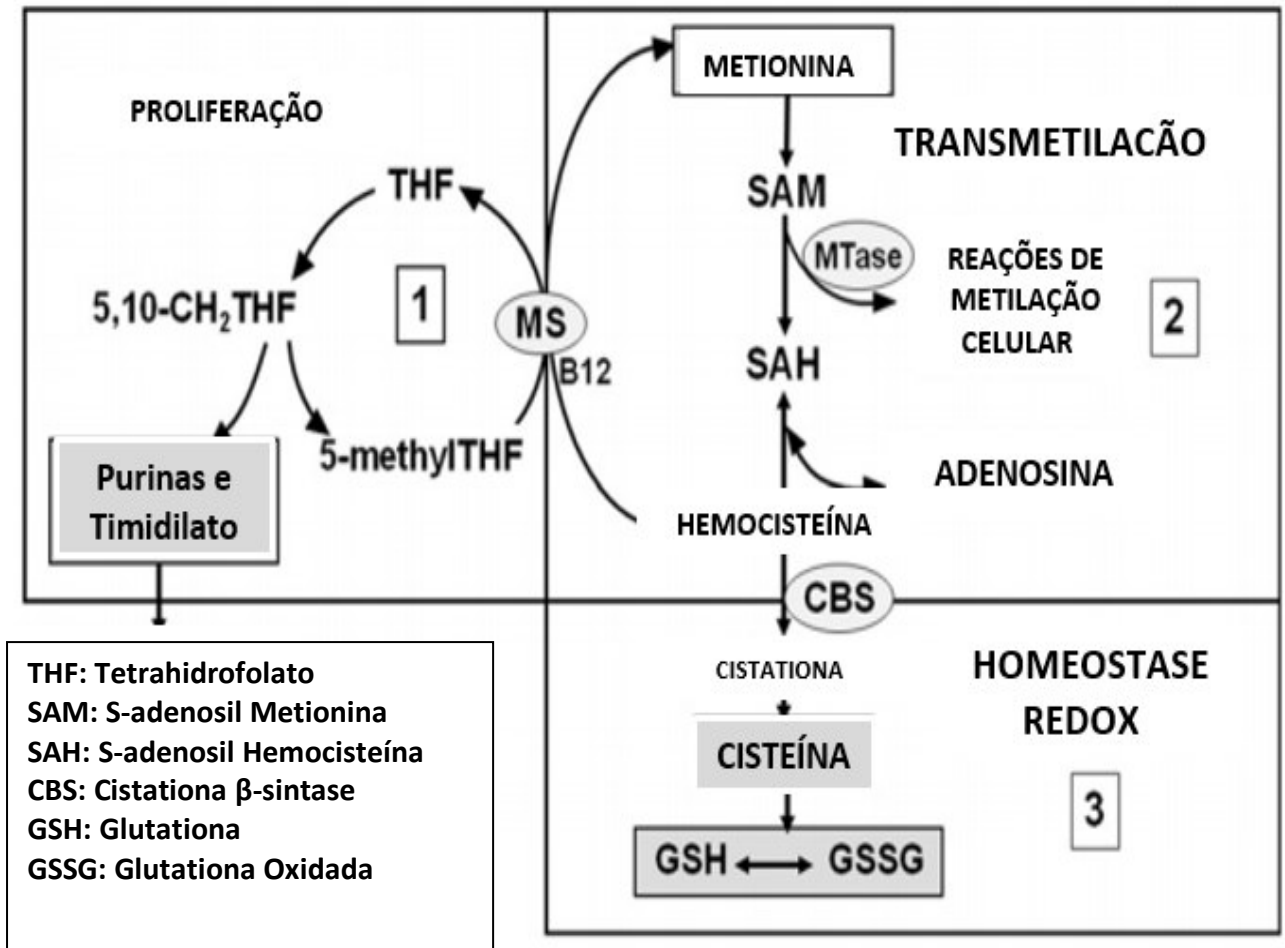
enzimáticos incluem superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPX) e ceruloplasmina com seus elementos metálicos ligados. Polimorfismos genéticos dessas e de outras enzimas têm sido objeto de vários estudos (ABRAHAMS; GESCHWIND, 2008; 2010). Mecanismos não enzimáticos incluem a glutathione (GSH) e seus precursores (aminoácido limitante da cisteína mais cisteinilglicina, cistationina e homocisteína na via de transsulfuração e metionina no ciclo de transmetilação), nutrientes antioxidantes (vitaminas E, C, A, B6; folato), e os compostos fenólicos (MCGINNIS, 2004).

O estresse oxidativo também pode desencadear ou aprimorar a ativação mastocelular, o que induz a secreção de numerosas moléculas vasoativas, neurosensibilizantes e pró-inflamatórias relevantes para os TEA, incluindo bradicinina, histamina, IL-6, óxido nítrico, triptase, fator de crescimento endotelial vascular e VIP (FROSSI et al., 2003).

O envolvimento de um desequilíbrio entre os sistemas oxidante e antioxidante na fisiopatologia de diversas doenças também foi proposto para transtornos mentais, incluindo esquizofrenia e transtorno bipolar (ANDREAZZA et al., 2008; NG; BERK; DEAN; BUSH et al., 2008; TSALUCHIDU; COCCHI; TONELLO; PURI, 2008), e patologias neurodegenerativas, por exemplo, doença de Alzheimer (SULTANA; PERLUIGI; BUTTERFIELD, 2010). Os pacientes apresentam produção excessiva de ERO e capacidade de metilação reduzida. Os tecidos cerebrais de casos autistas mostraram níveis mais altos de biomarcadores de estresse oxidativo do que controles saudáveis na análise post-mortem (EVANS et al., 2008; CHAUHAN et al., 2011; SAJDEL-SULKOWSKA et al., 2009; SAJDEL-SULKOWSKA; XU; MCGINNIS; KOIBUCHI, 2011).

A associação entre dano oxidativo e o TEA foi investigado em vários estudos com diversos biomarcadores, porém com resultados conflitantes (BRADSTREET; SMITH; BARAL; ROSSIGNOL, 2010; GEIER, D.; GEIER, M. 2008). Ambos marcadores de estresse oxidativo e marcadores da capacidade antioxidante sistêmica foram extensivamente estudados, incluindo glutathione reduzida e oxidada com seus precursores, aminoácidos, vitaminas, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico e oxidoredutases com seus polimorfismos genéticos. O GSH, a forma antioxidante ativa da glutathione, está em dinâmica equilíbrio com a forma dissulfeto oxidado, GSSG. A cisteína presente no citosol é o aminoácido limitador de taxa para a síntese do tripéptido GSH, devido à sua baixa concentração em comparação com glicina e glutamato. A cisteína citosólica vem de 3 fontes: importação direta do plasma para a célula, excesso de proteína no catabolismo que ocorre na síntese protéica da metionina via ciclo de transmetilação e via de transsulfuração (REED et al., 2008) (Figura 2).

Figura 2 – Vias de transmetilação, transsulfuração e homeostase redox.



Fonte: adaptado de FRUSTACI et al., 2012.

## **4 OBJETIVO**

### **4.1 Objetivo Geral:**

Identificar o perfil clínico-epidemiológico, avaliar alterações comportamentais e os níveis de estresse oxidativo em pacientes portadores de Transtorno do Espectro Autista em uso de metilfenidato.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Delinear o perfil clínico-epidemiológico de pacientes com TEA atendidos pelos Centros de Atenção Psicossocial Infantil (CAPSi) do Município de Fortaleza;
- Determinar níveis séricos de marcadores oxidativos (glutathione reduzida, peroxidação lipídica e peroxinitrito);
- Avaliar a regressão dos sintomas durante o tratamento com metilfenidato;
- Elaborar uma cartilha educativa direcionada aos pais e familiares de pacientes com TEA atendidos pelos CAPSi;
- Validar o conteúdo e imagem da tecnologia desenvolvida a partir de especialistas e familiares de crianças com TEA.

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 LOCAL E PERÍODO

Os dados foram coletados no período de setembro de 2017 a janeiro de 2019 nos Centros de Atenção Psicossocial Infantil (CAPSi), Maria Ileuda Verçosa (Regional IV) e Estudante Nogueira Jucá (Regional III). A escolha dos locais está associada estrategicamente ao fato de que os CAPS nas suas diferentes modalidades são pontos de atenção estratégicos da rede de atenção primária em saúde, na qual serviços de saúde de caráter aberto e comunitário constituído por uma equipe multiprofissional atua sobre a ótica interdisciplinar e realiza prioritariamente atendimento às pessoas com sofrimento ou transtorno mental, incluindo aquelas com necessidades decorrentes do uso de álcool e outras drogas, em sua área territorial, seja em situações de crise ou nos processos de reabilitação psicossocial. Atualmente no município de fortaleza são 17 CAPS em funcionamento e somente dois, os quais foram selecionados para a execução deste estudo, atende o público infanto-juvenil.

### 5.2 TIPO DO ESTUDO E POPULAÇÃO

Este estudo foi observacional, prospectivo e randomizado com variáveis quantitativas e abordagens qualitativas (gênero, idade, tratamento, comportamentos) e para isso foram selecionados 130 participantes do sexo masculino e feminino com idade entre 6 e 17 anos com diagnóstico de TEA e como parâmetro comparativo foram incluídos no ensaio dois grupos controles em que um deles somente integram o grupo participantes com TEA que não utilizaram metilfenidato, além deste o segundo grupo controle foi elegido a partir da pontuação obtida na CARS, a qual determina um escore, portanto o menor escore obtido, assim considerando um indivíduo não autista aquele que apresentar escore menor que 30 após avaliação com a CARS. Vale ressaltar que no decorrer deste estudo 6 participantes por solicitação do responsável legal saíram do estudo e consequentemente do cálculo amostral de modo que permaneceram para fins estatísticos 124 participantes.

Os grupos foram estabelecidos após uma triagem inicial com a CARS que classificou de acordo com o escore a gravidade do transtorno. Foram estabelecidos 5 grupos por gravidade (moderado ou grave) com uma média de 25 participantes cada. Além das crianças

também foram incluídos no estudo as mães de cada paciente onde sua participação se deu durante o preenchimento do prontuário clínico com informações acerca do tipo de parto, idade em que foi realizado o diagnóstico do TEA, abuso de substâncias ilícitas, doenças durante o período gestacional como infecções virais e bacterianas dentre outras informações.

### 5.3 SELEÇÃO DE PACIENTES

#### 5.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas no grupo experimental do estudo somente crianças e adolescentes com diagnóstico de TEA estabelecido e que estão realizando o uso de metilfenidato há pelo menos quinze dias em doses padrão e crescentes como recomendado na posologia do fármaco, bem como que sejam usuárias ativas do serviço há mais de um mês.

#### 5.3.2 Critérios de exclusão

Excluiu-se crianças que apresentarem qualquer condição clínica concomitante de patologias ou processos inflamatórios. A ingestão de bebida alcoólica durante o tratamento também será considerada um critério de exclusão.

#### 5.3.3 Critérios de retirada

As seguintes situações foram consideradas como critérios de retirada do estudo: decisão pessoal dos pais em qualquer etapa do protocolo clínico, a interrupção do tratamento com metilfenidato durante o estudo e não fornecimento do material hematológico (sangue) para as análises previstas, bem como caso estejam realizando tratamentos com as seguintes substâncias; ácido ascórbico, aspartame, ácido acetilsalicílico, sulfametoxazol-trimetoprima, indometacina, progesterona, testosterona e valproato de sódio, pois estas substâncias podem causar alterações de parâmetros séricos.

## 5.4 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo com protocolo experimental e o termo de consentimento, foram submetidos à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFC e aprovado sob o parecer de número: 2.291.580/CAAE: 69366917.5.0000.5054. Todos os pais ou responsáveis legais das crianças inscritas concordaram livremente em participar do estudo e assinar o termo de consentimento e assentimento quando necessário (APÊNDICE A e B), antes de qualquer procedimento e que após todos os elementos essenciais do protocolo tenham sido esclarecidos.

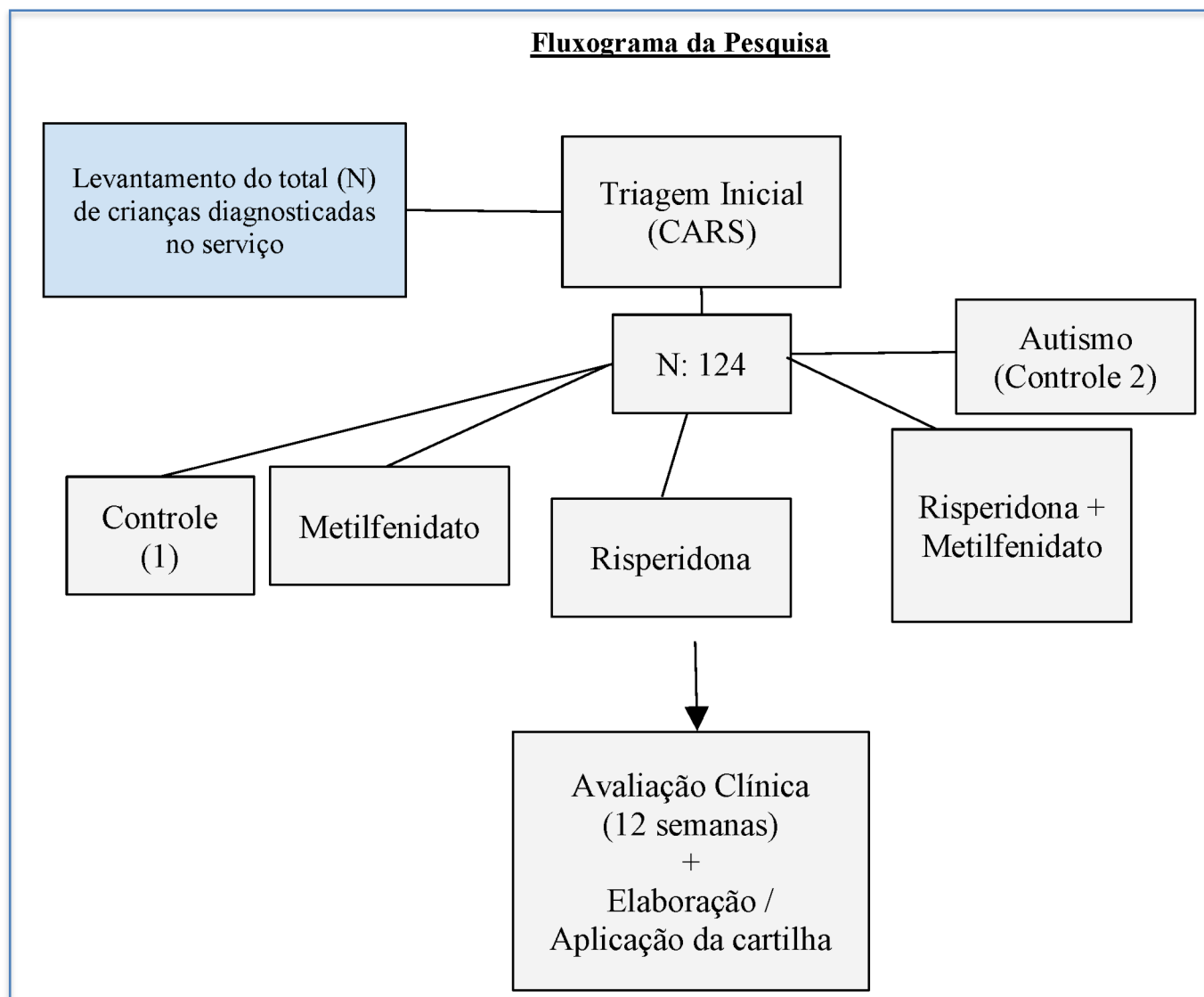
Para todos os participantes admitidos no estudo, foi anexada à ficha de coleta de dados, a folha de consentimento/assentimento devidamente assinada pelos pais ou responsáveis legais. Será assegurado aos pais e responsáveis o direito inquestionável de a qualquer momento solicitar a saída da criança do protocolo, sem prejuízo da continuidade de seu tratamento, bem como será permitido o direito de livre acesso as informações e esclarecimentos sobre etapas, métodos ou resultados de exames.

## 5.5 PROTOCOLO CLÍNICO DE ESTUDO

### 5.5.1 Fluxograma de execução das etapas do protocolo clínico

Os grupos acompanhados após a aplicação da CARS e coleta do material biológico foram distribuídos do seguinte modo: Controle (grupo com escore abaixo do corte de 30 pontos na escala), MET (grupo com tratamento farmacológico do metilfenidato), MET + RIS (grupo que realiza tratamento da associação de metilfenidato e Risperidona) e TEA (grupo que não realiza tratamento farmacológico).

Figura 3 - Fluxograma representativo do protocolo experimental da pesquisa



### 5.5.2 Formulário clínico-epidemiológico

Para cada criança admitida no estudo foi preenchido um formulário clínico-epidemiológico individualizado denominado ficha de protocolo clínico (APÊNDICE E) contendo dados pessoais, informações epidemiológicas, resultados clínico-laboratoriais importantes referentes ao diagnóstico e tratamento do transtorno e ainda um espaço destinado aos resultados específicos do projeto em estudo.

### 5.5.3 Avaliação comportamental

Nesta etapa foi realizado o estudo observacional e acompanhamento das crianças em atividades pedagógicas e lúdicas propostas no CAPSi durante as reuniões semanais em grupos terapêuticos. Nesse momento também foi aplicada a escala *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) ou Escala de Avaliação do Autismo na Infância (ANEXO A). Trata-se de uma escala com 15 itens que auxiliam na diferenciação do grau de comprometimento do autismo entre leve, moderado e severo (MAGYAR; PANDOLFI, 2007; SCHOPLER; REICHLER; RENNER, 1985).

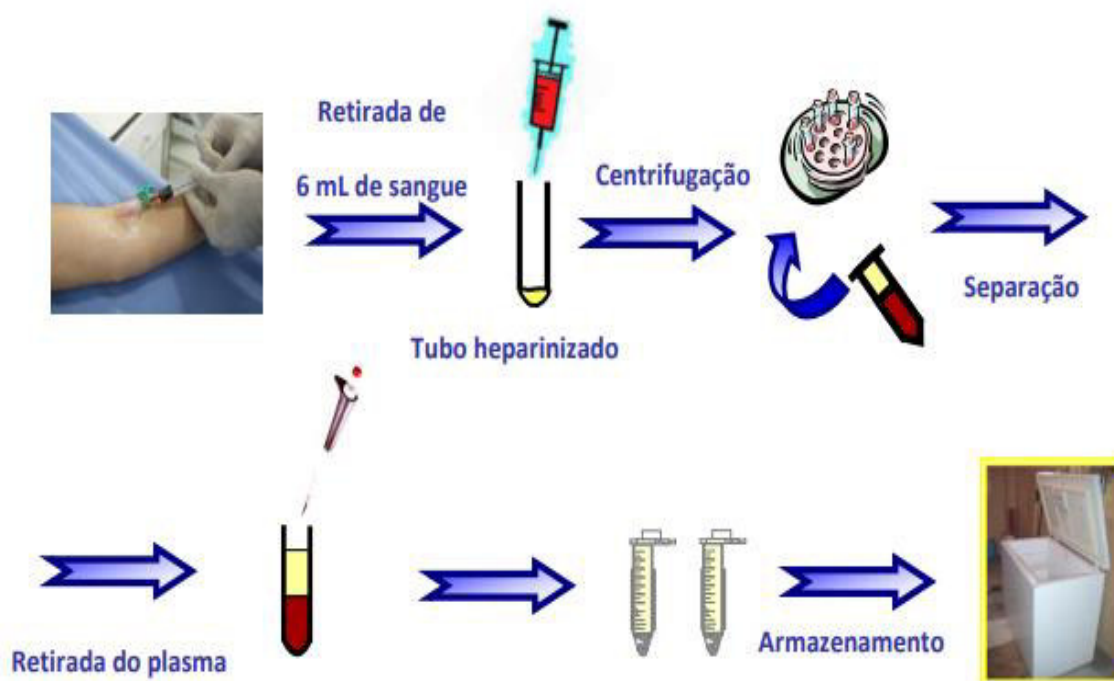
A escala avalia o comportamento em 14 domínios geralmente afetados no autismo, somadas a uma categoria única para descrição de impressões gerais (Stella; Mundy; Tuchman, 1999; Rellini et al., 2004). Os 15 quesitos de avaliação são os seguintes: (1) interação com as pessoas, (2) imitação, (3) resposta emocional, (4) uso do corpo, (5) uso de objetos, (6) adaptação à mudança, (7) reação a estímulos visuais e (8) auditivos, (9) a resposta e uso da gustação, olfato e tato; (10) medo ou nervosismo, (11) comunicação verbal, (12) comunicação não verbal, (13) nível de atividade, (14) o nível e a coerência da resposta intelectual e, finalmente, as (15) impressões gerais. A pontuação atribuída a cada domínio varia de 1 (dentro dos limites da normalidade) a 4 (sintomas autísticos graves). A pontuação total varia de 15-60 e o ponto de corte para o autismo é 30 (SCHOPLER; REICHLER; RENNER, 1985).

### 5.5.4 Coleta do material biológico

Em todas as crianças do estudo foi realizada a coleta de sangue (10 mL), através de sistema de coleta a vácuo em tubos heparinizados e/ou com gel de separação, a partir de uma veia superficial do antebraço. Os tubos foram identificados pelas iniciais, número referente a ficha de protocolo clínico dos pacientes e data da coleta. O sangue coletado foi encaminhado para a unidade de farmacologia clínica (UNIFAC) do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da UFC para realização das dosagens séricas.



Figura 4 – Ilustração do procedimento de coleta de sangue e separação de amostras plasmáticas



A figura representa de maneira didática o procedimento de coleta do material biológico. As análises foram realizadas a partir do plasma ou soro obtido do sangue de crianças selecionadas para o estudo.

### 5.5.5 Determinação de marcadores oxidativos

Para a avaliação determinação de marcadores oxidativos, foi utilizado o plasma sanguíneo para quantificar os níveis de malondialdeído (MDA) marcador de peroxidação lipídica, glutathiona reduzida (GSH) e peróxinitrito.

#### 5.5.6. Determinação da peroxidação lipídica (MDA)

O grau de peroxidação lipídica sérica foi medida através da determinação dos níveis de espécies reativas que reagirem com ácido tiobarbitúrico, tais como os níveis de malonilaldeído (MDA) (HUONG et al., 1998). O plasma sanguíneo de cada grupo foi homogeneizado com ácido perclórico a 35% e centrifugado à 5000 rpm por 10 min a 4°C. Posteriormente foram retirados 150 µL do sobrenadante e adicionado 50 µL do ácido tiobarbitúrico a 1,2%, as amostras que em seguida foram aquecidas em um banho de água em ebulição a 95 °C durante 30 minutos. Finalmente, foi adicionado 150 µL das amostras nos poços

da placa de Elisa e os níveis de MDA foram determinados por espectrofotometricamente a uma absorbância de 535 nm.

#### **5.5.7 Determinação dos níveis de glutathiona reduzida (GSH).**

De acordo com o método de Sedlak & Lindsay (1968), o plasma adicionado ao ácido tricloroacético a 50%, foi agitado e centrifugado a 3000 rpm por 15 minutos. Em seguida o sobrenadante foi recolhido e acrescido de tampão Tris-HCl 0,4M, pH 8,9 e DTNB 0,01M. Após um minuto da reação, a leitura foi executada em leitor de placas com absorbância de 412nm. A concentração de GSH reduzida foi expressa em ng de GSH/ml de, tendo por base uma curva padrão (DAMASCENO et al., 2013).

#### **5.5.8 Quantificação das concentrações de Peroxinitrito.**

Inicialmente foi realizado o ensaio para obtenção de uma curva padrão, na qual foi necessário pesar 6,9 mg de  $\text{NaNO}_2$  e dissolvê-lo em 10 mL de água bidestilada. Em seguida foram realizadas as diluições em série (10 e 20x), utilizando as concentrações de 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.12, 1.56 e 1 mM/ $\mu\text{L}$ . Posteriormente os valores foram aplicados a uma equação da reta para o cálculo das concentrações do teste realizado, no qual 100  $\mu\text{L}$  dos pontos da curva ou das amostras foram adicionadas ao reagente de Griess em uma placa de 96 poços. A sua absorbância foi medida utilizando um leitor de microplacas a 540 nm.

### **5.6 ELABORAÇÃO DE CARTILHA EDUCATIVA**

A cartilha educativa foi construída conforme as recomendações para concepção e eficácia de materiais educativos, de acordo com as características: conteúdo, linguagem, organização, layout, ilustração, aprendizagem e motivação (POLIT; BECK, 2011).

A construção de tecnologias educativas seguiu o referencial metodológico composto por três etapas, descritas a seguir (ECHER, 2005):

#### **5.6.1 Levantamento bibliográfico**

Nesta etapa foi realizada uma revisão de evidência disponíveis sobre o TEA por meio das bases de dados Literatura Latino Americana em Ciências de Saúde (LILACS), *National*

*Library of Medicine (PUBMED), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), SCOPUS, Web Of Science e Scientific Electronic Library Online (SCIELO)*, visando a definição dos componentes importantes na confecção da cartilha. Esta busca na literatura também objetivou a aquisição de conhecimento científico quanto ao assunto, para que se definam conceitos e pontos chave a serem abordados na ilustração.

### **5.6.2. Seleção do Conteúdo**

A elaboração da cartilha foi realizada após a seleção do conteúdo, tendo início com o desenvolvimento dos textos que serão utilizados, estes estarão dispostos de forma coerente e com linguagem acessível que propicie uma melhor compreensão do material.

### **5.6.3. Validação do material construído**

A cartilha desenvolvida foi submetida a avaliadores considerados especialistas no assunto. Os avaliadores são pessoas capacitadas aptas a avaliar o conteúdo, a clareza em que estão dispostas as informações, a apresentação e compreensão do material, de modo a conferir validade a este.

A literatura ainda não tem consenso quanto ao número ideal de avaliadores para um processo de validação, mas a presente pesquisa irá convidar o número de seis a vinte especialistas, sendo escolhido um número ímpar de avaliadores, a fim de evitar empate de opiniões. Estes ainda foram divididos em dois grupos: 1) Avaliadores de conteúdo (Pesquisadores/Docentes com experiência no ensino e didática); 2) Avaliadores técnicos (Profissionais com experiência em cuidado assistencial a pacientes com TEA) (PASQUALI, 2013; SANTIAGO, 2016; VIANNA, 1982).

O convite aos profissionais para participar da pesquisa será através do envio eletrônico. Após o aceite deste em participar do estudo, foi enviado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para especialistas (TCLE) (APÊNDICE C) para obtenção da anuência, o instrumento de avaliação (APÊNDICE D) e uma cópia da tecnologia desenvolvida. Todos os participantes serão esclarecidos quanto ao prazo de 15 dias para devolução do material encaminhado.

## 5.9 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os resultados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (EPM) e utilizada a análise de variância (ANOVA) seguida pela correção de Bonferroni ou teste *t*-Student. Os dados não paramétricos obtidos foram expressos como mediana acompanhada de menor/menor valores, e os testes estatísticos aplicados foram Kruskal-Wallis, Dunn ou Mann-Whitney. Para todos os testes o nível de significância ( $\alpha$ ) adotado foi de 0,05. O software utilizado foi o GraphPadPrism® versão 7.0, com cópia autorizada (La Jolla, CA, EUA).

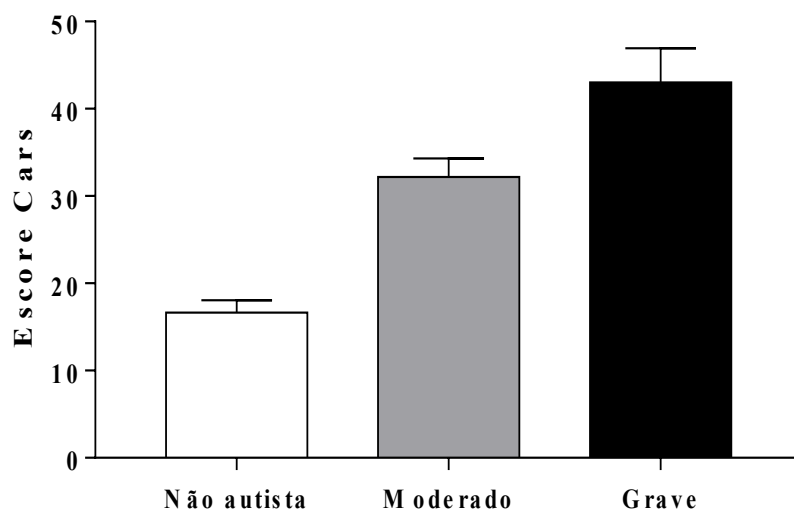
## 6 RESULTADOS

### 6.1 ASPECTOS RELACIONADOS AO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES COM TEA NOS CAPSI DO MUNICÍPIO DE FORTALEZA

Os resultados deste trabalho mostram que a população pesquisada com idade de 5 anos obtém-se pontuação na CARS que aponta transtorno moderado e 3 anos grave, além de uma prevalência de casos com gravidade moderada no sexo masculino de 39 casos ( $34,8 \pm 0,42$ ) e entre o sexo feminino, observou-se registros de maior gravidade com 30 casos ( $48,9 \pm 0,90$ ).

A figura 5, apresenta a aplicação da CARS e estratificação por gravidade do TEA. Dos 124 participantes 39 (31,4%) foram classificados como não autistas, 45 (36,2%) autistas moderados, 40 (32,2%) autistas graves.

Figura 5 - Distribuição dos participantes de acordo com a classificação da escala.



As barras representam a estratificação dos participantes de acordo com o seu escore obtido após a aplicação da escala CARS, na qual a pontuação total varia de 15 a 60 e o ponto de corte para o autismo é 30 de modo que o grupo de participantes com score menor 30 foram dimensionados no grupo denominado não autista.

A tabela 1 apresenta a média de idade dos grupos de participantes classificados de acordo com a CARS. O grupo de crianças estratificados com autismo moderado apresenta média de idade de  $4,75 \pm 0,15$  e grave  $2,57 \pm 0,07$  quando diagnosticadas com o transtorno. Além dos aspectos relacionados a gravidade dos pacientes diagnosticados com TEA, foi observado uma predominância do grau moderado no sexo masculino com 39 casos ( $34,8 \pm 0,42$ )

e entre o sexo feminino, observou-se registros de maior gravidade, com 30 casos ( $48,9 \pm 0,90$ ). Na tabela 1 também é possível visualizar os percentuais de mães com infecção bacteriana evidenciada durante o preenchimento do prontuário clínico que representou uma parcela de 45 mães, além de mães com infecção viral que compõe uma parcela de 38 indivíduos do total de 83 mães incluídas na pesquisa.

Tabela - 1 Distribuição dos pacientes de acordo com o gênero, gravidade, idade do diagnóstico e os percentuais de mães que relataram infecção viral ou bacteriana evidenciada durante o período gestacional

Gravidade	Gênero		Tipo de infecção		Idade do diagnóstico
	M	F	V (n:38)	B (n:45)	
Moderado	39 (34,8 $\pm 0,42$ ) *	28 (31,3 $\pm 0,29$ )	59,49%	52,27%	4,75 $\pm 0,15$
Grave	27 (40,4 $\pm 0,27$ )	30 (48,9 $\pm 0,90$ ) *	40,50%	47,72%	2,57 $\pm 0,07$
Total	66	58	124		

\* $p < 0,05$  (ANOVA - teste de Bonferroni), comparação da gravidade em relação ao gênero. Legendas: M: Masculino; F: Feminino. V: Viral; B: Bacteriana.

A Tabela 2, apresenta o quantitativo de pacientes expostos ao uso de drogas de abuso durante o período gestacional e o grau de TEA apresentaram expresso. Além do quantitativo de pacientes que nasceram por meio de parto normal e cesáreo associada a gravidade e o escore de Apgar atribuído após o parto. O número de pacientes nascidos por meio de parto normal corresponde a 41 (33%) dos pacientes e através de parto cesáreo foram 83 (66%) indivíduos do total de 124.

Tabela - 2 Quantitativo de pacientes que são prole de gestantes que utilizaram drogas de abuso durante o período gestacional

Gravidade	Gênero		Tipo de parto		Tipo de droga de abuso utilizada	Escore de Apgar (Me)	Necessidade de indução do Parto
	M	F	Cesáreo	Normal			
Moderado	35	19	28	26	Álcool e cocaína	5	Sim
Grave	20	50	55	15	Crack, Álcool e Cannabis	3	Sim
<b>Total (N)</b>	124		124		-	-	-

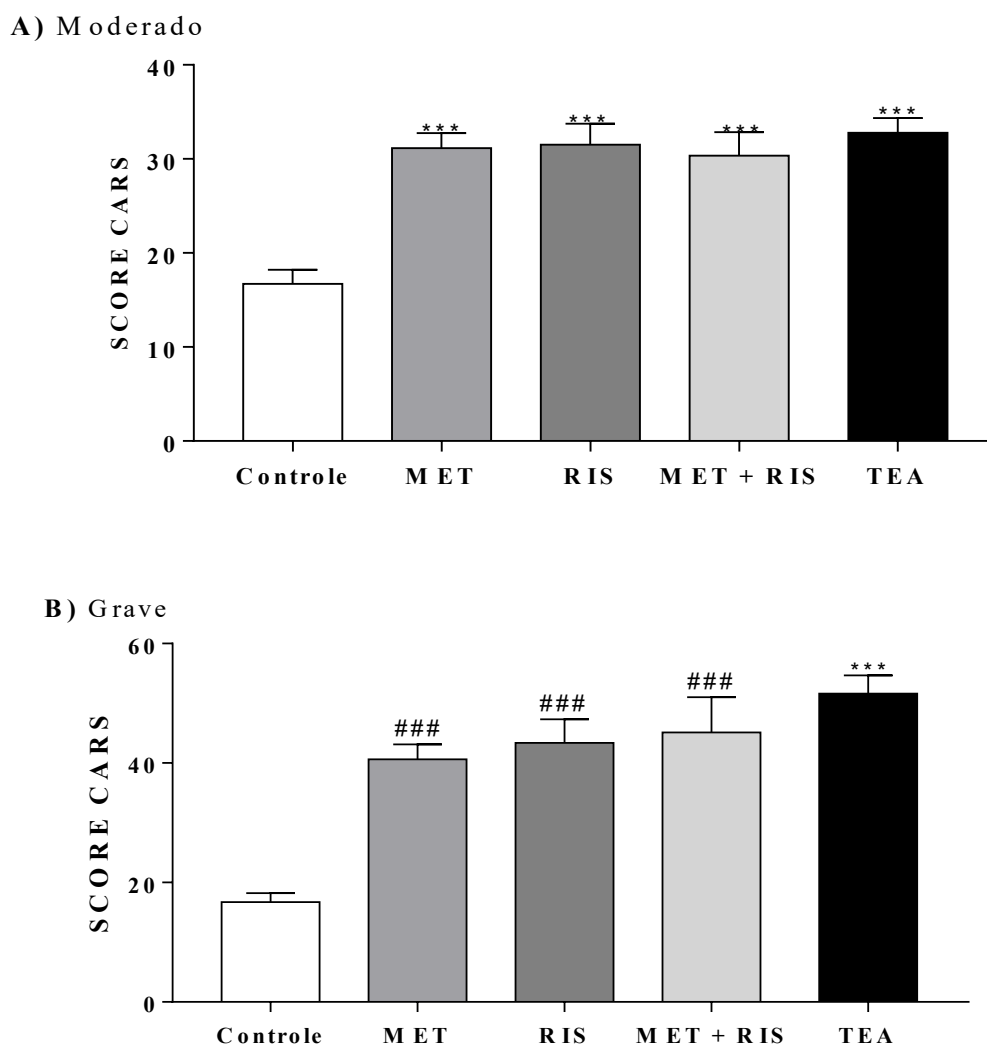
Legendas: M: Masculino; F: Feminino. LSD: Dietilamida do ácido lisérgico. Me: Média.

## 6.2 AVALIAÇÃO DA CARS E OS EFEITOS DO METILFENIDATO SOBRE OS COMPORTAMENTOS AUTÍSTICOS

A figura 6, apresenta a aplicação da CARS em crianças com TEA que iniciaram o suporte medicamentoso com risperidona, metilfenidato ou os dois em associação sem nenhuma outra terapia alternativa durante 30 dias. Os grupos foram divididos de acordo com a gravidade e escore obtido na CARS e estratificado da seguinte forma: Controle (grupo com escore abaixo do corte de 30 pontos na escala), MET (grupo com tratamento farmacológico do metilfenidato), MET + RIS (grupo que realiza tratamento da associação de metilfenidato e Risperidona) e TEA (grupo que não realiza tratamento farmacológico).

Os resultados demonstram que o grupo com TEA grave que fez uso somente de metilfenidato apresenta discreta redução da pontuação na escala da CARS ( $40,6 \pm 0,79$ ) quando comparado ao grupo TEA sem tratamento medicamentoso ( $51,6 \pm 0,97$ ).

Figura 6 – Avaliação da CARS após 30 dias de utilização de metilfenidato, TEA moderado (A) e grave (B).



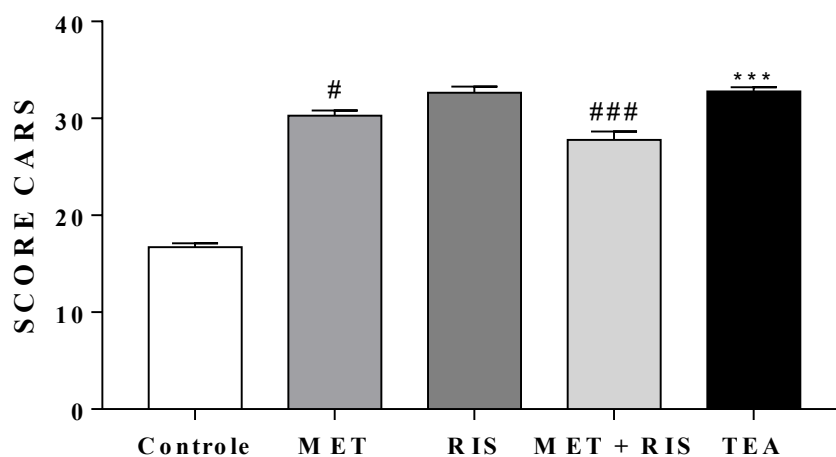
Análise estatística realizada por ANOVA e pós-teste de Bonferroni. \*\*\* $p < 0.005$  vs. Controle; ###  $p < 0.005$  vs. TEA.

A figura 7, apresenta a aplicação da CARS em crianças com TEA que iniciaram o suporte medicamentoso com risperidona, metilfenidato ou os dois em associação sem nenhuma outra terapia medicamentosa durante 60 dias. É possível observar que o grupo com TEA moderado e grave apresentaram reversão dos sintomas autísticos evidenciados nos grupos MET e MET + RIS após 60 dias do uso contínuo do medicamento.

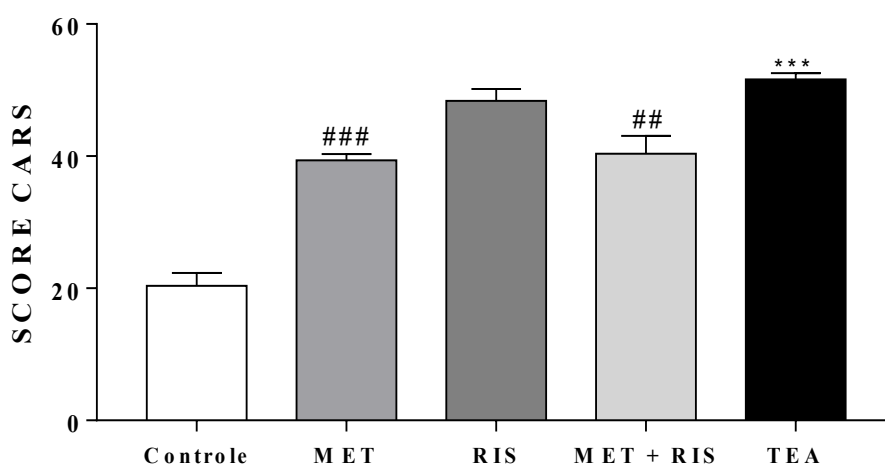


Figura 7 – Avaliação da CARS após 60 dias de utilização de metilfenidato, TEA moderado (A) e grave (B).

A) Moderado



B) Grave

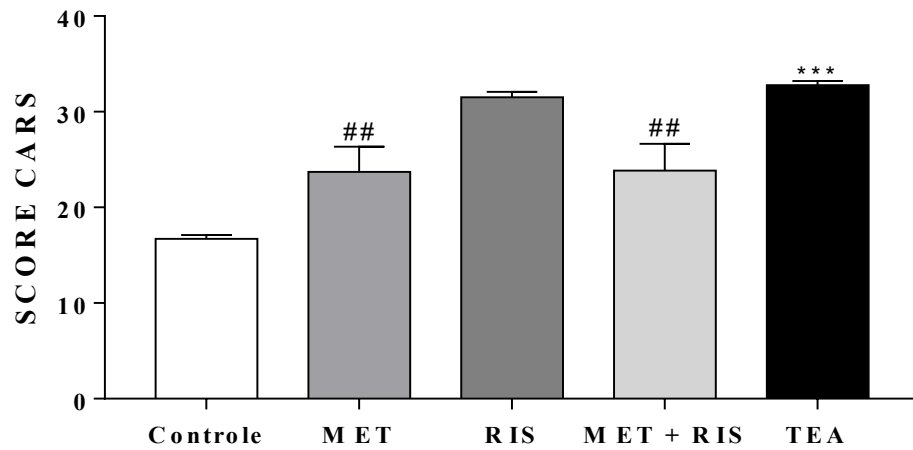


Análise estatística realizada por ANOVA e pós-teste de Bonferroni. \*\*\* $p < 0.005$  vs. Controle; # $p < 0.5$ ; ## $p < 0.05$ ; ###  $p < 0.005$  vs. TEA.

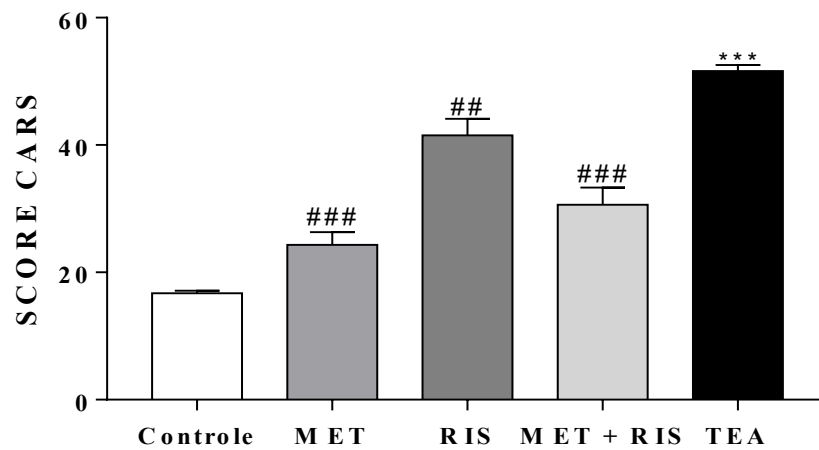
A figura 8, apresenta a aplicação da CARS em crianças com TEA que iniciaram o suporte medicamentoso com risperidona, metilfenidato ou os dois em associação sem nenhuma outra terapia medicamentosa durante 90 dias. É possível observar que o grupo com TEA moderado e grave apresentaram reversão dos sintomas autísticos evidenciados nos grupos MET e MET + RIS após 60 dias do uso contínuo do medicamento.

Figura 8 – Avaliação da CARS após 90 dias de utilização de metilfenidato, TEA moderado (A) e grave (B).

**A) Moderado**



**B) Grave**



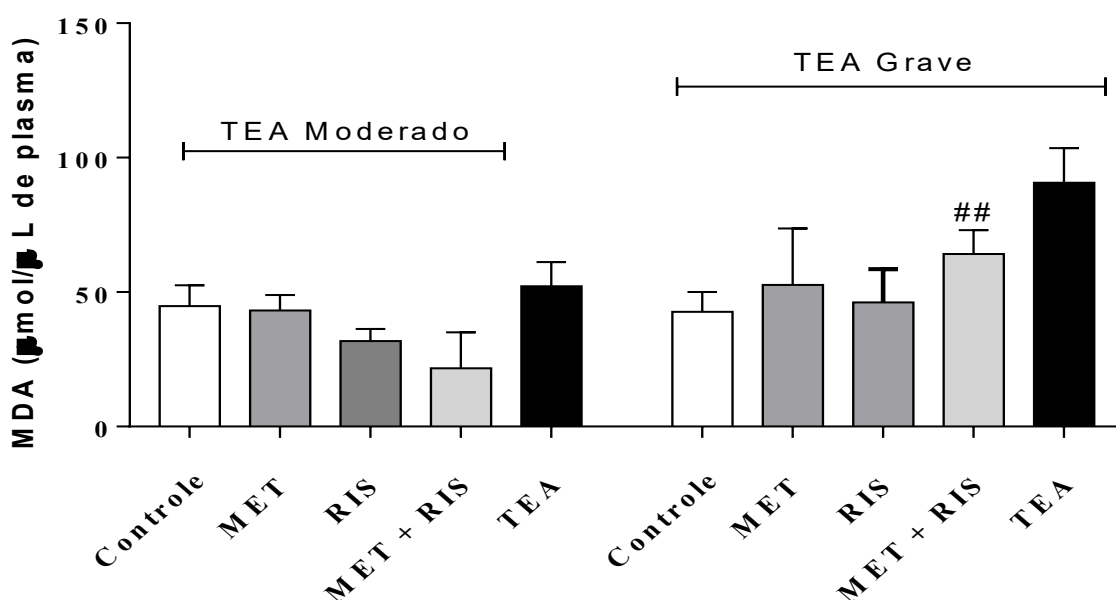
Análise estatística realizada por ANOVA e pós-teste de Bonferroni. \*\*\* $p < 0.005$  vs. Controle; ## $p < 0.05$ ; ###  $p < 0.005$  vs. TEA.

### 6.3 EFEITOS DO METILFENIDATO SOBRE BIOMARCADORES SÉRICOS DE ESTRESSE OXIDATIVO

#### 6.3.1 Determinação dos níveis séricos de malondialdeído (MDA)

A figura 09 demonstra as concentrações de MDA um biomarcador da peroxidação lipídica, o qual foi utilizado como parâmetro para verificar as concentrações séricas dos grupos acompanhados por 30 dias (Controle, MET, RIS + MET ou TEA). Após 30 dias de acompanhamento os grupos somente o grupo MET + RIS ( $64,2 \pm 8,84$  vs. TEA:  $90,7 \pm 12,8$   $\mu\text{mol}/\mu\text{L}$  de plasma) reduziu as concentrações de MDA no plasma.

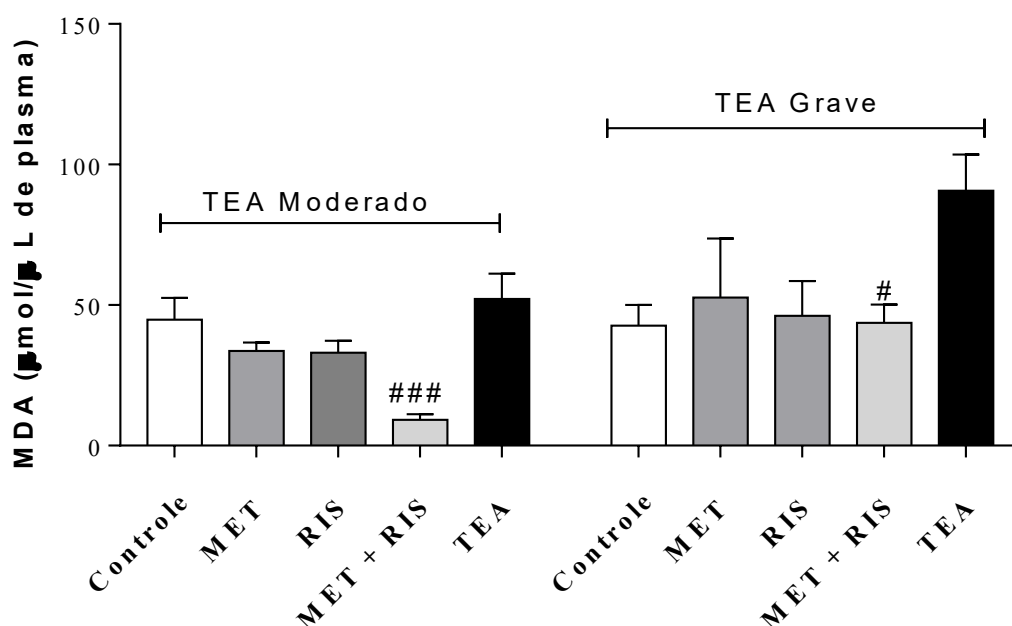
Figura 09 – Metifenidato associado a risperidona reduz as concentrações séricas de malondialdeído em indivíduos com TEA grave após 30 dias de acompanhamento.



Análise estatística realizada por ANOVA e pós-teste de Bonferroni. ## $p < 0.05$  vs. TEA.

A figura 10 demonstra as concentrações de após 90 dias de acompanhamento os grupos somente o grupo MET + RIS reduziu as concentrações de MDA no plasma de indivíduos com grau de autismo moderado e grave.

Figura 10 – Metifenidato associado a risperidona reduz as concentrações séricas de malondialdeído em indivíduos com TEA grave após 90 dias de acompanhamento.

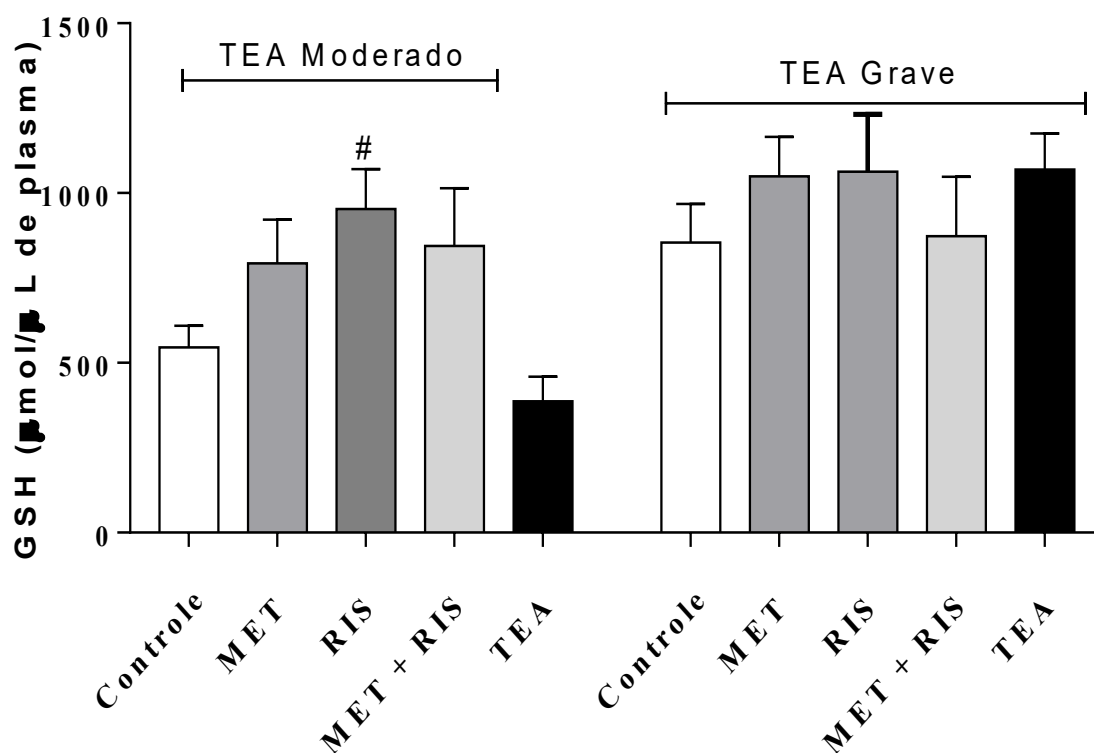


Análise estatística realizada por ANOVA e pós-teste de Bonferroni. #p<0.5; ### p<0.005 vs. TEA.

### 6.3.2 Quantificação dos níveis de glutathiona reduzida (GSH)

A figura 11 demonstra as concentrações de GSH sérica, o qual é um biomarcador da via extrínseca do equilíbrio redox, o mesmo foi utilizado como parâmetro avaliativo de proteção ao dano oxidativo no plasma sanguíneo dos grupos acompanhados por 30 dias (Controle, MET, RIS + MET ou TEA). Após acompanhamento, somente o grupo RIS apresentou aumento nos níveis de GSH ( $965 \pm 118,1$  vs. TEA:  $479,3 \pm 118,1$  μmol/μL de plasma) no sangue.

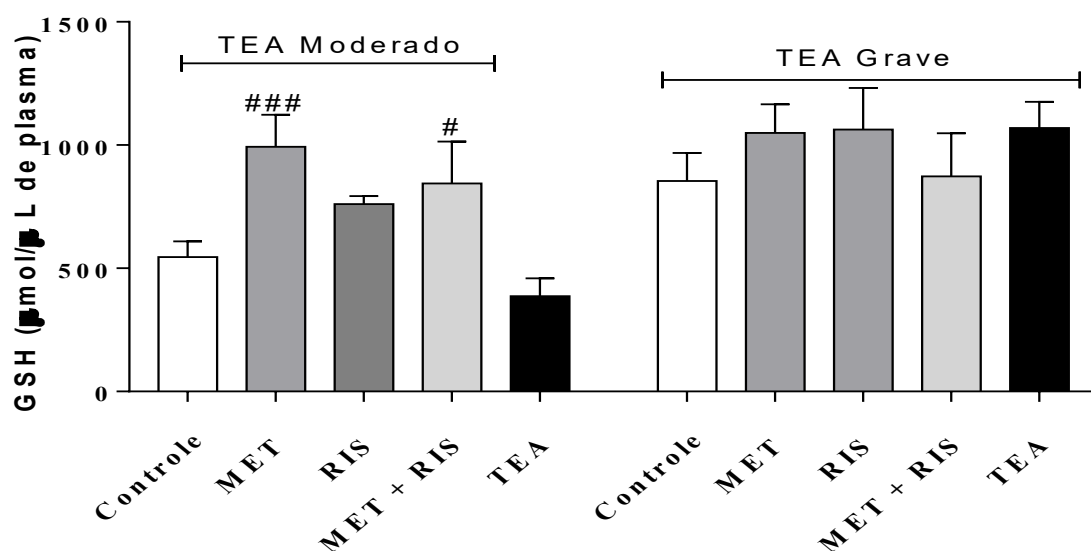
Figura 11– A Risperidona e não o Metilfenidato aumentou as concentrações séricas de GSH em indivíduos com TEA grave após 30 dias de acompanhamento.



Análise estatística realizada por ANOVA e pós-teste de Bonferroni. # $p < 0.5$  vs. TEA.

A figura 12 demonstra as concentrações de GSH sérica, o qual é um biomarcador da via extrínseca do equilíbrio redox, o mesmo foi utilizado como parâmetro avaliativo de proteção ao dano oxidativo no plasma sanguíneo dos grupos acompanhados por 30 dias (Controle, MET, RIS + MET ou TEA). Após acompanhamento, somente o grupo RIS apresentou aumento nos níveis de GSH ( $965 \pm 118,1$  vs. TEA:  $479,3 \pm 118,1$  μmol/μL de plasma) no sangue.

Figura 12– A Risperidona e o Metifenidato aumentam as concentrações séricas de GSH em indivíduos com TEA grave após 90 dias de acompanhamento.

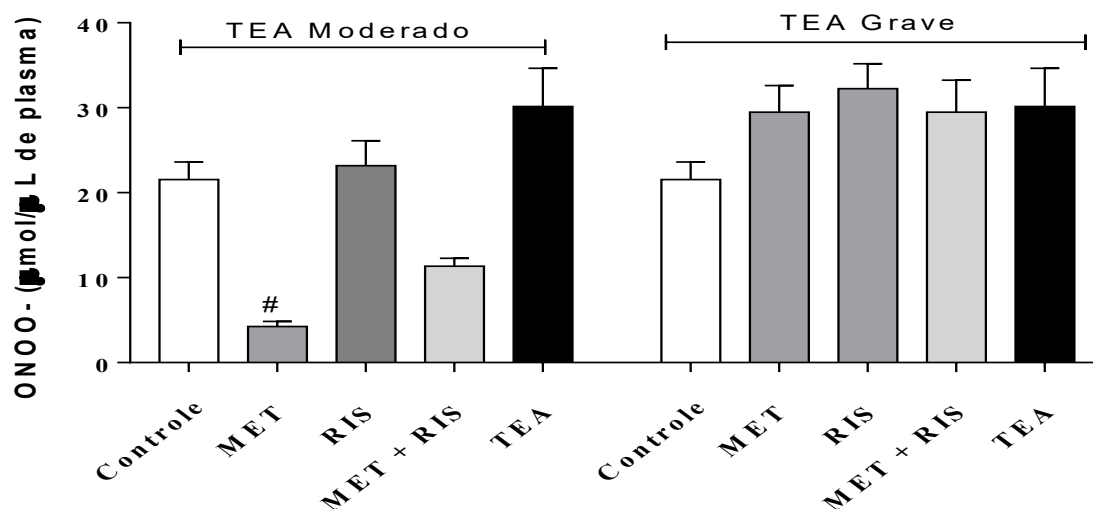


Análise estatística realizada por ANOVA e pós-teste de Bonferroni. # $p < 0.5$ ; ###  $p < 0.005$  vs. TEA.

### 6.3.3 Quantificação dos níveis peroxinitrito

A figura 13 demonstra as concentrações de peroxinitrito sérico, o qual é um biomarcador do desequilíbrio redox, o mesmo foi utilizado como parâmetro avaliativo de dano oxidativo no plasma sanguíneo dos grupos acompanhados por 30 dias (Controle, MET, RIS + MET ou TEA). Após acompanhamento, somente o grupo MET apresentou redução dos níveis de peroxinitrito ( $13,4 \pm 5,0$  vs. TEA:  $30,1 \pm 4,5$  μmol/μL de plasma) no sangue.

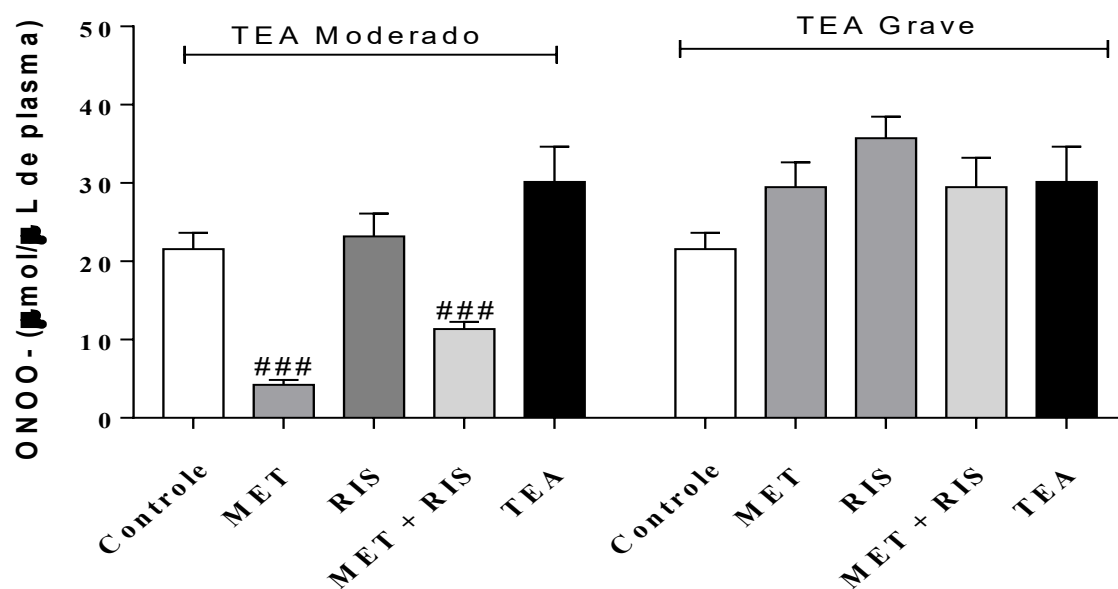
Figura 13 – O Metifenidato reduziu as concentrações de peroxinitrito no plasma de indivíduos com TEA moderado após 30 dias de acompanhamento.



Análise estatística realizada por ANOVA e pós-teste de Bonferroni. #p<0.05 vs. TEA.

A figura 14 demonstra que o grupo MET e MET + RIS causaram redução dos níveis de peroxinitrito no sangue.

Figura 14 – O Metifenidato sozinho e associado a Risperidona reduziu as concentrações de peroxinitrito no plasma de indivíduos com TEA moderado após 90 dias de acompanhamento.



Análise estatística realizada por ANOVA e pós-teste de Bonferroni. ### p<0.005 vs. TEA.

## 7 DISCUSSÃO

Atualmente estudos apontam controvérsias no perfil epidemiológico do TEA, pois devido à multifatorialidade associada ao desenvolvimento da patologia os resultados podem variar dependendo de fatores extrínsecos e intrínsecos envolvidos (CENSUS, 2013; SCHENDEL et al. 2012; VALICENTI-MCDERMOTT et al., 2006).

Atualmente, se aceita amplamente que ambos os fatores genéticos e ambientais são implicados na etiopatogenia do denominado TEA, por muito tempo, o peso do componente genético foi considerado claramente prevalente, porém, nos últimos anos, considerando o aumento drástico na prevalência do TEA, o papel dos fatores ambientais ganhou uma importância relativamente maior. Além dessas considerações epidemiológicas óbvias, conforme sugerido por Wong et al., 2015, a hipótese de que a exposição a fatores ambientais pode contribuir consideravelmente para o desenvolvimento de TEA é justificada pela presença de diferentes subconjuntos de genes candidatos em cada indivíduo com TEA e pela ampla variedade de fenótipos desses indivíduos. Contudo, ainda há muito a se descobrir sobre a complexa interação entre esses fatores causais e suas correlações como o tipo de parto que o indivíduo foi submetido, presença de fatores extrínsecos que causem agressão imune ou que deprimam esse sistema como drogas de abuso. Nesse sentido foi possível determinar o quantitativo de pacientes que nasceram por meio de parto normal e cesáreo e a gravidade do TEA apresentada, os dados apontam que o número de pacientes nascidos por meio de parto normal corresponde a 42% dos pacientes e cesáreo 57% indivíduos do total de 124 incluídos no estudo, embora o TEA seja altamente hereditário, anteriormente outros estudos já haviam associado o TEA a inúmeros fatores perinatais, possivelmente incluindo o nascimento por cesariana como um fator (SANDIN et al., 2014; HULTMAN; SPARÉN; CNATTINGIUS, 2002; CURRAN et al., 2015). Existem vários mecanismos possíveis subjacentes a essa associação, incluindo o nascimento precoce (ou seja, 37-39 semanas de gestação), exposição à microbiota alterada, alterações na resposta ao estresse, utilização de indutores como a ocitocina e tipo de anestesia. Estudos anteriores confirmam que crianças nascidas por parto cesáreo tem 20% há mais de chances de serem diagnosticadas como portadoras de TEA (CRYAN; DINAN, 2012; MACKAY et al., 2013; CHO; NORMAN, 2013; CURRAN et al., 2015; CHIEN et al., 2015).

Estudos apontam que o uso de peridural (como analgésico para dores do parto ou para cesariana) durante o processo de parto foi mais comum em mães de crianças com diagnóstico de TEA, em comparação com controles (GLASSON et al. 2004; Nogueira et al.,



2010). Além disso, estudos anteriores sugeriram que as epidurais podem impactar negativamente o feto, incluindo o impacto na temperatura corporal do feto e levando a baixos escores de Apgar ao nascimento (GLASSON et al., 2004; Oliveira et al., 2012). Da mesma forma, a indução do parto geralmente ocorre como rotina obstétrica durante o processo de parto. Embora o papel da ocitocina na gravidez e no parto tenha sido bem estudado, os efeitos da administração de ocitocina exógena durante o parto não foram totalmente estudados. Além disso, existem relatos conflitantes sobre o papel que ocitocina pode desempenhar no desenvolvimento de TEA (KENKEL et al., 2014).

O fato de nem todas as crianças expostas a uma epidural (por exemplo, bupivacaína), ocitocina ou ambas desenvolverem posteriormente um fenótipo de autismo sugere interação com outros fatores, que as pesquisas atuais estão tentando elucidar como por exemplo, sofrer uma complicação durante o parto (sofrimento fetal, pré-eclâmpsia, apresentação pélvica dentre outras), pois estudos demonstram que associações estão significativamente associadas ao TEA (WAHL, 2004).

Os resultados deste trabalho apontam que a população com TEA pesquisada e classificada independente da gravidade apresenta correlação do desenvolvimento do transtorno a exposição de drogas de abuso, assim como a presença de infecções maternas adquiridas no primeiro trimestre de gestação. Diversos autores ratificam que a exposição fetal a drogas de abuso dentre elas principalmente o álcool é um fator de risco ao desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos como o TEA (LUSSIER et al., 2018; ZARRREI et al., 2018; GURRIARÁN et al., 2019).

Com relação ao percentual significativo de mães que relataram infecções virais ou bacterianas durante o período gestacional, sabe-se que o fator imune é considerado uma causa de autismo ou potencial indutor de alterações em longo prazo na estrutura e função do cérebro ainda em desenvolvimento (ZERBO et al., 2017). Vale ressaltar que durante o período gestacional ocorrem eventos imunes que diminuem a resposta do sistema imunológico assim tornando este período uma fase de suscetibilidade para o desenvolvimento de infecções (MATTINA; VAN LIESHOUT; STEINER, 2019).

Dessa forma, infecções virais pré-natais incluindo rubéola, citomegalovírus, zika, podem danificar o sistema imune imaturo, com a produção elevada de citocinas pró-inflamatórias, aumento de EROS e ERON (ZERBO et al., 2017; VALAYI; EFTEKHARIAN; TAHERI; ALIKHANI, 2017).

As citocinas, EROS e ERON podem ser diretamente produzidas no cérebro fetal, ou acessar o SNC atravessando a BHE imatura. Essas citocinas e os danos causados pela

interação dos EROS e ERON com tecido cerebral podem alterar aspectos morfofuncionais do órgão e assim apresentar as características do TEA durante a infância (ABIB et al., 2018; YENKOYAN; HARUTYUNYAN; HARUTYUNYAN, 2018; NADEEM et al., 2019).

Anteriormente estudos relataram que anfetaminas como o metilfenidato em crianças com TDAH aumentavam a taxa de irritabilidade (AMAN et al., 1996). Até mesmo o uso de estimulantes no autismo foi desencorajado ou as doses mais baixas de foram sugeridas (AMAN et al., 2004). Além disso, há alguns relatos de que estimulantes são ineficazes e mal toleradas no autismo (STIGLER et al., 2004), entretanto dados apresentados em ensaios clínicos apontam que a utilização do metilfenidato pode melhorar os sintomas de hiperatividade e possivelmente desatenção em crianças com TEA que são tolerantes ao medicamento (STURMAN; DECKX; VAN DRIEL, 2017).

Estudos apontam que crianças com TEA demonstram baixa ativação em áreas cerebrais como o córtex pré-frontal ventrolateral bilateral (VLPFC) esquerdo e o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC), área pré-motora esquerda, área motora pré-suplementar esquerda e polo frontal testes comportamentais específicos (XIAO et al., 2012; ISHII-TAKAHASHI et al., 2014 ).

Estudos demonstram que o metilfenidato tem uma afinidade 10 vezes maior com a via dopaminérgica e menor a adrenérgica (BYMASTER et al., 2002), como a dopamina, essa via envolve as regiões pré-frontal e estriatal (FARAONE; BIEDERMAN, 1998). Os achados atuais também sugerem que a resposta relacionada ao metilfenidato na ativação cerebral difere dependendo da gravidade do distúrbio. Estudos apontam que crianças com TEA tem hipoatividade no hemisfério direito (TOKUDA et al., 2018).

Os resultados deste trabalho demonstram que o uso de metilfenidato durante 90 dias por crianças com TEA grave apresentou redução do escore obtido apontado pela CARS. Estudos apontam os psicoestimulantes estão incorporados dentro das opções para o tratamento farmacológico, assim como os antipsicóticos atípicos, antidepressivos e agonistas do receptor adrenérgico alfa-2. Esses medicamentos proporcionam alívio sintomático parcial dos principais sintomas do TEA ou modulam comorbidades associadas (SHARMA; GONDA; TARAZI, 2018; NIKVARZ et al., 2017).

Não há tratamento curativo para o TEA, mas o tratamento comportamental intensivo precoce pode melhorar significativamente os resultados de desenvolvimento em longo prazo (LORD; MCGEE, 2001 ; ESTES et al., 2015 ; REICHOW et al., 2018). No entanto, faltam medidas específicas necessárias para individualizar as recomendações de tratamento (REICHOW et al., 2018).

Os biomarcadores estudados foram clinicamente significativos dentro desta população altamente heterogêneas e, assim, permitindo identificar a atividade antioxidante e possivelmente anti-inflamatória já citadas na literatura como um dos mecanismos de ação do metilfenidato no TEA, pois as anfetaminas que atuam como psicoestimulantes do SNC, possuem a capacidade de modular funções imunológicas como um forte imunossupressor. Várias investigações indicam que as anfetaminas e os seus derivados causam uma diminuição no número de leucócitos e linfócitos no sangue periférico (SRIRAM et al, 2016). Além disso, sabe-se que as anfetaminas podem suprimir a produção de citocinas e anticorpos, a reação proliferativa, assim como diminuir a citotoxicidade das células e a indução de linfócitos T citotóxicos (MATA et al., 2015), portanto sabe-se que todo o processo inflamatório apresenta ERON e EROS como potencializadores ou produtos desses processos (RUGGERI et al 2014; VARCIN; NELSON, 2016).

## 8 CONCLUSÃO

Em conjunto, nossos achados demonstraram que o perfil clínico-epidemiológico de pacientes com TEA atendidos no serviço de atenção psicossocial do município de Fortaleza é composto por crianças na faixa de idade entre 3 e 5 anos com variabilidade evidenciada por fatores extrínsecos e intrínsecos relacionados ao tipo de parto, a exposição á drogas de abuso ou até mesmo a exposição fetal a agressões imunes como doenças virais e bacterianas, assim notificadas na população deste estudo.

Os biomarcadores estudados apresentaram corroboram a atividade antioxidante e possivelmente anti-inflamatória já descrita na literatura como uma via importante para a atividade farmacológica do metilfenidato, entretanto faz-se necessário a idealização de experimentos adicionais para se avaliar os mecanismos intrínsecos da via antioxidante e determinar pontos sensíveis a atividade do metilfenidato.

## REFERÊNCIAS

- ABDEL-SALAM, O. M. E.; Khadrawy, Y. A.; Salem, N. A.; Sleem, A. A. Oxidative stress in a model of toxic demyelination in rat brain: the effect of piracetam and vinpocetine. **Neurochem Res.** v. 36, p. 1062–72, 2011.
- ABIB, R. T. et al. Intracellular Pathogen Infections and Immune Response in Autism. **Neuroimmunomodulation.** v. 25, n.5-6, p. 271-79, 2018.
- ABRAHAM, B. S.; GESCHWIND, D. H. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. **Nat Rev Genet** v. 9, p. 341–355, 2008.
- ABRAHAM, B. S.; GESCHWIND, D. H. Connecting genes to brain in the autism spectrum disorders. **Arch Neurol** v. 67, p. 395–99, 2010.
- ALHEIRA F. V.; BRASIL, M. A. A. O papel dos glicocorticóides na expressão dos sintomas de humor – uma revisão. **Rev Psiquiatr RS.** v.27, n. 2, p.177-86, 2005.
- ALLAN, S. M.; ROTHWELL, N. J. Cytokines and acute neurodegeneration. **Nat Rev Neurosci,** v. 2, p. 734–44, 2001.
- AMAN, M. G. et al. Four-year follow-up of children with low intelligence and ADHD. **RES DEV DISABIL.** v. 17, p. 417-32, 1996.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V). Arlington, VA: **American Psychiatric Association**, 2013.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-V. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais.** Porto Alegre: ARTMED, 5. ed., 2014.
- ANDERSON, L. T. et al. The effects of haloperidol on discrimination learning and behavioral symptoms in autistic children. **J Autism Dev Disord.** v. 19, n. 2, p. 227-39, 1989.
- ANDREAZZA, A. C.; KAUER-SANT'ANNA, M.; FREY, B. N.; BOND, D. J.; KAPCZINSKI, F.; YOUNG, L. T.; YATHAM, L. N. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. **J Affect Disord,** v. 111, p. 135–44, 2008.
- AZAD, G. F.; LOCKE, J.; KASARI, C.; MANDELL, D. S. Race, disability, and grade: Social relationships in children with autism spectrum disorders. **Autism.** v. 27, n. 1, p. 92-97, 2017.
- ASHWOOD, P.; WILLS, S.; VAN DE WATER, J. The immune response in autism: a new frontier for autism research. **J Leukoc Biol.**, v. 80, p. 1-15, 2006.
- Autism Society of America Inc." **Department of Consumer and Regulatory Affairs. Government of the District of Columbia**". Accessed on February 23, 2016.
- BAIO, J. et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years. **Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network,** v. 63, n. 2, 2014.

BARKLEY, R. A. The effects of methylphenidate on various types of activity level and attention in hyperkinetic children. **J Abnorm Child Psychol.** v. 5, n. 4, p. 351-69, 1977.

BARON-COHEN, S. al. Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. **Br J. Psychiatry**, v. 194, p. 500–9, 2009.

BAXTER et al. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. **Psychol Med.** v. 45, n. 3, p. 601-13, 2015.

BEGEER et al. Sex differences in the timing of identification among children and adults with autism spectrum disorders. **J Autism Dev Disord.** v. 43, n. 1, p. 1151-56, 2013.

BERNARDI, M.M et al. Neonatal lipopolysaccharide exposure induces sexually dimorphic sickness behavior in adult rats. **Psychol. Neurosci.**, v. 7 n. 2, p. 113-126, 2014.

BERNARDI, M.M.; KIRSTEN, T. B.; TRINDADE, M.O. Sobre o Autismo, Neuroinflamação e Modelos Animais para o Estudo de Autismo: Uma Revisão. **Rev Neurocienc.**, v. 20, n. 1, p.117-127, 2012.

BEZZI, P. et al. CXCR4-activated astrocyte glutamate release via TNFalpha: amplification by microglia triggers neurotoxicity. **Nat Neurosci.** v. 4, n. 7, p. 702-10, 2001.

BRADSTREET, J. J.; SMITH, S.; BARAL, M.; ROSSIGNOL, D. A. Biomarker-guided interventions of clinically relevant conditions associated with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder. **Alternat Med Rev** v. 15, p.15–32, 2010.

BRUGHA, T. S. et al. Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. **Arch Gen Psychiatry.** v. 68, p. 459–65, 2011.

BUGALHO P, CORREA B, VIANA-BAPTISTA M. Role of the cerebellum in cognitive and behavioural control: scientific basis and investigation models. **Acta Med Port.**, v. 19, p. 257-67, 2006.

bymaster, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. **Neuropsychopharmacology** v. 27, p. 699–711, 2014.

CAMPAGNONI, A. T. Molecular biology of myelin proteins from the central nervous system. **J Neurochem** v. 51, p. 1–14, 1988.

CARPENTER, L. A.; SOORYA, L.; HALPERN D. Asperger's Syndrome and High-Functioning Autism. **Pediatric Annals.** v. 38, n. 1, P. 30–5, 2009.

CHAUHAN, A.; GU, F.; ESSA, M. M.; WEGIEL, J.; KAUR, K.; BROWN, W. T.; CHAUHAN, V. Brain region-specific deficit in mitochondrial electron transport chain complexes in children with autism. **J Neurochem** v. 117, p. 209–20, 2011.

CHEN et al., Clozapine in the treatment of aggression in an adolescent with autistic disorder. **J Clin Psychiatry.** v. 62, n. 6, p. 479-80, 2001.

CHIAVEGATTO, S.; BERNARDI, M.M. Prenatal versus postnatal effects on offspring weight gain of rats exposed to diphenhydramine: a critical evaluation of fostering procedures in rats. **Comp Biochem Physiol A: Comp Physiol.** v. 99, n.1–2, p. 219–21, 1991.

CHIEN, L. N. et al. Risk of autism associated with general anesthesia during cesarean delivery: a population-based birth-cohort analysis. **J Autism Dev Disord.** v. 45, n. 4, p. 932–42, 2015.

CHO, C. E.; NORMAN, M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring. **Am J Obstet Gynecol.** v. 208, n. 4, p. 249–254, 2013.

CORTESE, S. et al. Psychostimulants for ADHD-like symptoms in individuals with autism spectrum disorders. **Expert Rev Neurother.** v. 12, n. 4, p. 461–73, 2012.

CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nat Rev Neurosci.** v. 13, n. 10, p. 701–12, 2012.

CURRAN E. et al. Birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. **J Child Psychol Psychiatry.** v. 56, n. 5, p. 500–08, 2015.

REIS, D.; D.; L. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com Transtorno do Espectro Autista do Centro Especializado em Reabilitação. **Pará Research Medical Journal,** v. 3, n. 1, p. 1–8, 2019.

DETH, R.; MURATORE, C.; BENZECRY, J.; POWER-CHARNITSKY, V. A.; WALY, M. How environmental and genetic factors combine to cause autism: a redox/ methylation hypothesis. **Neurotoxicology** v. 29, p. 190–201, 2008.

DEVANE, C. L. et al. Pharmacotherapy of Autism Spectrum Disorder: Results from the Randomized BAART Clinical Trial. **Pharmacotherapy.** v. 39, n. 6, p. 626–35, 2019.

DiMARTINO, A. et al. Methylphenidate for pervasive developmental disorders: safety and efficacy of acute singledose test and ongoing therapy: an open-pilot study. **J Child Adolesc Psychopharmacol.** v. 14, n. 2, p. 207–18, 2004.

EVANS, T. A.; SIEDLAK, S. A.; LU, L.; FU, X.; WANG, Z.; MCGINNIS, W. R.; FAKHOURY, E.; CASTELLANI, R. J.; HAZEN, S. L.; WALSH, W. J.; LEWIS, A. T.; SALOMON, R. G.; SMITH, M. A.; PERRY, G.; ZHU, X. The autistic phenotype exhibits a remarkably localized modification of brain protein by products of free radical-induced lipid oxidation. **Am J Biochem Biotechnol** v. 4, p. 61–72, 2008.

FARAONE, S. V., BIEDERMAN, J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. **Biol. Psychiatry,** v. 44, p. 951–58, 1998.

FILE, S.E., HYDE, J.R. A test of anxiety that distinguishes between the actions of benzodiazepines and those of other minor tranquilizers and of stimulants. **Pharmacol Biochem Behav.** v. 11, 65–9, 1979.

FOMBONNE, E.; ZAKARIAN, R.; BENNETT, A.; MENG, L.; MCLEAN-HEYWOOD, D. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. **Pediatrics** v. 118, p. 139–50, 2006.

FROSSI, B.; DE CARLI, M.; DANIEL, K. C.; RIVERA, J.; PUPILLO, C. Oxidative stress stimulates IL-4 and IL-6 production in mast cells by APE/Ref-1-dependent pathway. **Eur J Immunol** v. 33, p. 2168–177, 2003.

GEIER, D. A.; GEIER, M. R. Autism spectrum disorder-associated biomarkers for case evaluation and management by clinical geneticists. **Expert Rev Mol Diagn** v. 8, p. 671–74, 2008.

GERHARDSSON, L.; BLENNOW, K.; LUNDH, T.; LONDOS, E.; MINTHON, L. Concentrations of metals, b-amyloid and tau-markers in cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease. **Dement Geriatr Cognit Disord.**, v. 28, p. 88–94, 2009.

GLASSON E. J., BOWER C., PETTERSON B., DE KLERK N., CHANEY G., HALLMAYER J. F. Perinatal factors and the development of autism: A population study. **Archives of General Psychiatry** v. 61, p. 618–27, 2004.

GOMEZ-SERRANO, M.; TONELLI, L.; LISTWAK, S.; STERNBERG, E.; RILEY, A.L. Effects of cross fostering on open-field behavior, acoustic startle, lipopolysaccharide-induced corticosterone release, and body weight in Lewis and Fischer rats. **Behav Genet.**, v. 31, v. 5, p. 427–36, 2001.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: McGrawHill, 2012.

GURRIARÁN, X et al. Relationships between substance abuse/dependence and psychiatric disorders based on polygenic scores. **Genes Brain Behav.** v. 96, n. 2, p. 161-66, 2018.

HOWES, O. D. et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. **J Psychopharmacol.** v. 32, n. 1, p. 3-29, 2018.

HERVAS, A. I.; RUEDA, I. Conduct disorders in autism spectrum disorders. **Rev Neurol.** v. 66, n. 1, p. 31-38, 2018.

HAENLEIN, M.; CAUL, W. F. Attention deficit disorder with hyperactivity: a specific hypothesis of reward dysfunction. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.** v. 26, n. 3, p.356-62, 1987.

HALLIWELL, B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? **J Neurochem.** v. 97, p. 1634–58, 2006.

HALLMAN, H.; SUNDSTRÖM, E.; JONSSON, G. Effects of the noradrenaline neurotoxin DSP 4 on monoamine neurons and their transmitter turnover in rat CNS. **Journal of Neural Transmission**, v. 60, n. 2, p. 89-102, 1984.



HANDEN, B. L et al. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. **J Autism Dev Disord.** v. 30, n. 3, p. 245-55, 2000.

HANSEN, S. N.; SCHENDEL, D. E.; PARNER, E. T. Explaining the Increase in the Prevalence of Autism Spectrum Disorders The Proportion Attributable to Changes in Reporting Practices. **JAMA PEDIATR.** v. 169, n.1, p. 56-62, 2015.

Herbert, M. R. Contributions of the environment and environmentally vulnerable physiology to autism spectrum disorders. **Curr Opin Neurol.** v. 23, p. 103–10, 2010.

HERTZ-PICCIOTTO, I.; DELWICHE, L. The rise in autism and the role of age at diagnosis. **Epidemiology** v. 20, p. 84–90, 2009.

HOLSON, J. F.; NEMEC, M. D.; STUMP, D. G.; KAUFMAN, L. E.; LINDSTÖM, P.; VARSHO, J. Significance, reliability, and interpretation of developmental and reproductive toxicity study findings. In: HOOD, R. D. (Ed.). **Developmental and reproductive toxicology: a practical approach.** Boca Raton: CRC Taylor & Francis, 2006. p.329-424.

HSU, S. M.; RAINE, L.; FANGER, H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. **J. Histochem. Cytochem.** v. 29, p. 577–80, 1981.

HULTMAN, C. M.; SPARÉN, P.; CNATTINGIUS, S. Perinatal risk factors for infantile autism. **Epidemiology.** v. 13, n. 4, p. 417-23, 2002.

IDRING, S. et al. Autism spectrum disorders in the stockholm youth cohort: design, prevalence and validity. **PLoS One.** v. 7, n. 7, p. 1-9, 2012.

ISHII-TAKAHASHI, et al. Prefrontal activation during inhibitory control measured by near-infrared spectroscopy for differentiating between autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder in adults. **Neuroimage Clin.** v. 4, p. 53–63, 2014.

KALBASSI, et al. Male and female mice lacking neuroligin-3 modify the behavior of their wild-type littermates. **eNeuro.** v. 4, n. 4, p. 145-17, 2017.

KANNER, L. Autistic Disturbances of Affective Contact. **Nervous Child,** n. 2, p. 217-50, 1943.

KAPUR, S.; SEEMAN, P. Does fast dissociation from the dopamine D (2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. **Am J Psychiatry.** v. 158, v. 3, p. 360-9, 2001.

KENKEL W. M., YEE J. R., CARTER C. S. Is oxytocin a maternal-foetal signalling molecule at birth? Implications for development. **Journal of Neuroendocrinology,** v. 26, p. 739–49, 2014.

KIM, Y. S. et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. **Am J Psychiatry.** v. 168, p. 904-12, 2011.

KIRSTEN, T. B. **Lipopolissacarídeo no início do período pré-natal como modelo experimental de autismo e prejuízos dopaminérgicos estriatais**. 2012. 195 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

KIRSTEN, T. B.; TARICANO, M.; MAIORKA, P. C.; PALERMO-NETO, J.; BERNARDI, M. M. Prenatal lipopolysaccharide reduces social behavior in male offspring. **Neuroimmunomodulation**, v. 17, n. 4, p. 240-51, 2010.

KRUG, D.A.; ARICK, J.; ALMOND, P. Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. **J Child Psychol Psychiatry**, v. 21, p. 221-9. 1980.

LAI, M. C.; LOMBARDO, M. V.; BARON-COHEN, S. Autism. **Lancet**. v. 383, n. 9920, p. 896-910.

LEITE, L. G.; RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R. M. T.; PIACENTI, A.; ARAGÃO, M.; SCHONS, S. V. Susceptibilidade de animais de laboratório à intoxicação por *Ateleia glazioviana* (Leg. Papilionoideae). **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 22, n. 2, p. 6, 2002.

LEITE, R.; MEIRELLES, L. M. A.; MILHOMEM, D. B. Medicamentos usados no tratamento psicoterapêutico de crianças autistas em Teresina – PI. **Boletim Informativo Geum**, v. 6, n. 3, p. 91-97, 2015.

LORD, C.; JONES, R. M. Annual research review: re-thinking the classification of autism spectrum disorders. **J Child Psychol Psychiatry**. v. 53, n. 5, p. 490-509, 2012.

LUSSIER, A. A. et al. DNA methylation as a predictor of fetal alcohol spectrum disorder. **Clin Epigenetics**. v. 10, n. 5, 2018.

MACKAY, D. F. et al. Obstetric factors and different causes of special educational need: retrospective cohort study of 407,503 schoolchildren. **BJOG**. v.120, n. 3, p. 297-307, 2013.

MAGYAR, C. I.; PANDOLFI, V. Factor structure evaluation of the childhood autism rating scale. **J Autism Dev Disord**. v. 37, n. 9, p. 1787-94, 2007.

MALONE, R. P. et al. Advances in drug treatments for children and adolescents with autism and other pervasive developmental disorders. **CNS Drugs**. v. 19, n. 11, p. 923-34, 2005.

MALONE, R. P. et al. Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open pilot study. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 40, n. 8, p. 887-94, 2001.

MARCON, C. et al. Uso de anfetaminas e substâncias relacionadas na sociedade contemporânea. **Disciplinarum Scientia**, v. 13, n. 2, p. 247-63, 2012.

MARCONDES, F. K.; BIANCHI, F. J.; TANNO, A. P. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. **Brazilian Journal of Biology**, v. 62, n. 4, p. 609-14, 2002.

MATA, M. M. et al. Methamphetamine decreases CD4 T cell frequency and alters pro-inflammatory cytokine production in a model of drug abuse. **Eur J Pharmacol.** v. 752, p. 26-33, 2015.

MATTILA, M. L. et al. Autism spectrum disorders according to DSM-IV-TR and comparison with DSM-5 draft criteria: an epidemiological study. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry,** v. 50, p. 583–92, 2011.

MATTINA, G. F.; VAN LIESHOUT, R. J.; STEINER, M. Inflammation, depression and cardiovascular disease in women: the role of the immune system across critical reproductive events. **Ther Adv Cardiovasc Dis.** v. 13, 2019.

MCCRACKEN, J.T. et al. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. **N Engl J Med.,** v. 347, n. 5, p. 314-21, 2002.

MCGINNIS, W. R. Oxidative stress in autism. **Alternat Ther** v. 10, p 22–36, 2004.

MCPHEETERS, M. L. et al. A systematic review of medical treatments of children with autism spectrum disorders. **Pediatrics,** v. 127, n. 5, p. 1312-1321, 2011.

MELTZER, H. Y. et al. The role of serotonin in antipsychotic drug action. **Neuropsychopharmacology.** v. 21, n. 2, p. 106-115, 1999.

MERCADANTE, M. T.; SCAHILL, L. In: **Psicofarmacologia da criança:** Um guia para crianças, pais e profissionais. São Paulo: Click Books. 1. ed., 2005.

MESQUITA, W. S.; PEGORARO, R. F. Diagnóstico e tratamento do transtorno autístico em publicações brasileiros-Revisão de literatura. **J Health Sci Inst.,** v. 31, n. 3, p. 324-9, 2013.

MOLLOY, C. A. et al. Elevated cytokine levels in children with autism spectrum disorder. **J Neuroimmunol.** v. 172, n.1–2, p. 198–205, 2006.

MORTON, W. A.; STOCKTON, G. "Methylphenidate abuse and psychiatric side effects." *Prim Care Companion.* **J Clin Psychiatry.** v. 2, n. 5, p.159-64, 2000.

MURRAY, M. L. et al. Os tratamentos farmacológicos prescritos para pessoas com autismo espectro desordem (ASD) em cuidados de saúde primários. **Psicofarmacologia (Berl),** v. 231, n. 6, p. 1011-21, 2014.

NADEEM, A. et al. Oxidative and inflammatory mediators are upregulated in neutrophils of autistic children: Role of IL-17A receptor signaling. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.** v. 90, p. 204-11, 2019.

NADEEM, A. et al. Toll-like receptor 4 signaling is associated with upregulated NADPH oxidase expression in peripheral T cells of children with autism. **Brain Behav Immun.** v. 61, p. 146-54, 2017.

- NG, F.; BERK, M.; DEAN, O.; BUSH, A. I. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. **Int J Neuropsychopharmacol** v. 11, p. 851–76, 2008.
- NICKELS, K. C. et al. Stimulant medication treatment of target behaviors in children with autism: a population-based study. **J Dev Behav Pediatr**. v. 29, p. 75-81, 2008.
- NIKOLOV, R.; JONKER, J.; SCAHILL, L. Autismo: tratamentos psicofarmacológicos e áreas de interesse para desenvolvimentos futuros. **Rev Bras Psiquiatr.**, v.28, Supl I, p. 39-46, 2006.
- NIKVARZ, N. et al. Comparing Efficacy and Side Effects of Memantine vs. Risperidone in the Treatment of Autistic Disorder. **Pharmacopsychiatry**. v. 50, n. 1, p.19-25, 2017.
- NUNOMURA, A.; MOREIRA, P. I.; LEE, H. G.; ZHU, X.; CASTELLANI, R. J.; SMITH, M. A.; PERRY, G. Neuronal death and survival under oxidative stress in Alzheimer and Parkinson diseases. **Neurol Disord Drug Targets**, v. 6, p. 411–23, 2007.
- OHTAKE, Y. et al. Enabling a prelinguistic communicator with autism to use picture card as a strategy for repairing listener misunderstandings: A case study. **Education and Training in Autism and Developmental Disabilities**, v. 45, n.3, p.410-21, 2010.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde: CID-10**. v. 3, 2008. Disponível em: <[www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10](http://www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10)>. Acesso em: 12 nov. 2016.
- PARDO, C. A.; VARGAS, D. L.; ZIMMERMAN, A. W. Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. **Int Rev Psychiatry**. v. 17, n. 6, p. 485-95, 2005.
- PEARSON, D. A. et al. Effects of Extended Release Methylphenidate Treatment on Ratings of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Associated Behavior in Children with Autism Spectrum Disorders and ADHD Symptoms. **Journal of child and adolescent psychopharmacology**, v. 23, n. 5, p. 337-51, 2013.
- PEREIRA, O. C.; BERNARDI, M. M.; GERARDIN, D. C. Could neonatal testosterone PERLUIGI, M. et al. Redox proteomics in aging rat brain: involvement of mitochondrial reduced glutathione status and mitochondrial protein oxidation in the aging process. **J Neurosci Res**. v. 88, p. 3498–07, 2010.
- PERSICO, A. M.; BOURGERON, T. Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues. **Trends Neurosci** v. 29, 349–58, 2006.
- PINBOROUGH-ZIMMERMAN, J. et al. Communication disorders: prevalence and comorbid intellectual disability, autism, and emotional/behavioral disorders. **Am J Speech Lang Pathol**. v.16, n. 4, p. 359-67, 2007.
- POSEY, D. J. et al. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. **Arch Gen Psychiat**. v. 62, p. 1266-74, 2005.

QUINTANA, H. et al. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. **J Autism Dev Disord.** v. 25, n. 3, p. 283-94, 1995.

RANSOHOFF, R. M.; KIVISÄKK, P.; KIDD, G. Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system. **Nature Reviews Immunology**, v. 3, p. 569-81, 2003.

RASMUSSEN, L. et al. Use of Psychotropic Drugs among Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders in Denmark: A Nationwide Drug Utilization Study. **J Clin Med.** v. 10, n. 7, p. 339, 2018.

RAWAL, N.; LEE, Y. J.; PAIK, W. K.; KIM, S. Studies on NG-methylarginine derivatives in myelin basic protein from developing and mutant mouse brain. **Biochem J.** v. 287, p. 929–35, 1992.

REED, M. C.; THOMAS, R. L.; PAVISIC, J.; JAMES, S. J.; ULRICH, C. M.; NIJHOUT, H. F. A mathematical model of glutathione metabolism. **Theor Biol Med Model** v. 28, p. 8-10, 2008.

RELLINI et al. Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Behavior Checklist (ABC) correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism. **J Autism Develop Dis.** v.34, n. 6, p. 703-8, 2004.

replacement prevent alterations induced by prenatal stress in male rats? **Life Sciences**, v. 78, n. 24, p. 2767-2771, 2006.

ROSSIGNOL, D. A. Novel and emerging treatments for autism spectrum disorders: a systematic review. **Ann Clin Psychiatry.** v. 21, n. 4, p. 213-36, 2009.

RUSSELL, G.; STEER, C.; GOLDING, J. Social and demographic factors that influence the diagnosis of autistic spectrum disorders. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.** v. 46, p. 1283-93, 2011.

SAJDEL-SULKOWSKA, E. M.; LIPINSKI, B.; WINDOM, H.; AUDHYA, T.; MCGINNIS, W. Oxidative stress in autism: elevated cerebellar 3-nitrotyrosine levels. **Am J Biochem Biotechnol** v. 4, p. 73–84, 2008.

SAJDEL-SULKOWSKA, E. M.; XU, M.; KOIBUCHI, N. Increase in cerebellar neurotrophin-3 and oxidative stress markers in autism. **Cerebellum** v. 8, p. 366–72, 2009.

SAJDEL-SULKOWSKA, E. M.; XU, M.; MCGINNIS, W.; KOIBUCHI, N. Brain regionspecific changes in oxidative stress and neurotrophin levels in autism spectrum disorders (ASD). **Cerebellum** v. 10, p. 43–8, 2011.

SAMATA, R. S.; XENIA, G.; FRANK, I. T. Autism Spectrum disorder classification, diagnosis and therapy. **Pharmacol Ther.** v. 190, p. 91-104, 2018.

SAMUELSSON, A. M. et al. Prenatal exposure to interleukin-6 results in inflammatory neurodegeneration in hippocampus with NMDA/GABA (A) dysregulation and impaired spatial learning. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.**, v. 290, p. 1345–56, 2006.

- SANDIN, S. et al. The familial risk of autism. **JAMA**. v. 311, n. 17, p. 1770-77, 2014.
- SCAHILL, et al. Leckman JF, Schultz RT, Katsoyich L, Peterson BS. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. **Neurology**. v. 60, n. 7, p. 1130-5, 2003.
- SCHENDEL, D. E. et al. The study to explore early development (SEED): a multisite epidemiologic study of autism by the centers for autism and developmental disabilities research and epidemiology (CADDRE) network. **J. Autism Dev. Disord.** v.42, p. 2121– 40, 2012.
- SCHOPLER, E. et al. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). **J Autism Dev Disord.** v. 10, p. 91-103, 1980.
- SCHOPLER, E.; REICHLER, R. J.; RENNER, B. R. The Childhood Autism Rating Scale (CARS). **Psychopharmacology Bull.** v. 21, p.1053, 1985.
- SCHOPLER, E.; REICHLER, R.; RENNER, B. R. The Childhood Autism Rating Scale (CARS). 10 ed. Los Angeles, CA: **Western Psychological Services**; 1988.
- SOLITO, E.; SASTRE, M. Microglia Function in Alzheimer's Disease. **Front Pharmacol.**; v. 3, n. 4, p. 1-10, 2012.
- SPENCER, S.J.; MOUIHATE, A.; GALIC, M.A.; ELLIS, S.L., PITTMAN, Q. J. Neonatal immune challenge does not affect body weight regulation in rats. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.**, v. 293, p.581–89, 2007.
- SPENCER, W. A.; JEYABALAN, J.; KICHAMBRE, S.; GUPTA, R. C. Oxidatively generated DNA damage after Cu (II) catalysis of dopamine and related catecholamine neurotransmitters and neurotoxins: role of reactive oxygen species. **Free Radic Biol Med.** v. 50, p. 139–47, 2011.
- SRIRAM, U. et al. Methamphetamine induces trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) expression in human T lymphocytes: role in immunomodulation. **J Leukoc Biol.** v. 99, n. 1, p. 213-23, 2016.
- STINGLER, K. A. et al. A naturalistic retrospective analysis of psychostimulants in pervasive developmental disorders. **J Child Adolesc Psychopharmacol.** v. 14, p. 49-59, 2004.
- STURMAN, N.; DECKX, L.; VAN DRIEL, M. L. Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. **Cochrane Database Syst Rev.** v. 11, n. 11, p. 1-152, 2017.
- SULTANA, R.; PERLUIGI, M.; BUTTERFIELD, D. A. Protein oxidation and lipid peroxidation in brain of subjects with Alzheimer's disease: insight into mechanism of neurodegeneration from redox proteomics. **Antioxid Redox Signaling** v. 8, p. 2021–37, 2010.
- SUTOKO, S. et al. Distinct Methylphenidate-Evoked Response Measured Using Functional Near-Infrared Spectroscopy During Go/No-Go Task as a Supporting Differential Diagnostic Tool Between Attention-

Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder Comorbid Children. **Front Hum Neurosci.** v. 13, n. 7, 2019.

THEOHARIDES, T. C.; KEMPURAJ, D.; REDWOOD, L. Autism: an emerging neuroimmune disorder in search of therapy. **Expert Opin Pharmacother** v. 10, p. 2127–143, 2009.

THEOHARIDES, T. C.; KEMPURAJ, D.; REDWOOD, L. Autism: na emerging 'neuroimmune disorder' in search of therapy. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 10, n. 13, p. 2127-2143, 2009.

TSALUCHIDU, S.; COCCHI, M.; TONELLO, L.; PURI, B. K. Fatty acids and oxidative stress in psychiatric disorders. **BMC Psychiatry**, v. 8, p. 1–5, 2008.

U.S. Department of Commerce (2013). *US Census Bureau Income Current Population Survey*. (<http://www.census.gov/hhes/www/cpstables/032013/hhinc/toc.htm>) Acessado em: 30 de agosto de 2019.

STURMAN, N.; DECKX, L.; VAN DRIEL M. L. Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. **Cochrane Database Syst Rev.** v. 11, n. 11, 2017.

VALAYI, S.; EFTEKHARIAN, M. M.; TAHERI, M.; ALIKHANI, M. Y. Evaluation of antibodies to cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in patients with autismspectrum disorder. **Hum Antibodies.** v. 26, n. 3, p.165-69, 2017.

VALICENTI-MCDERMOTT, M. et al. Frequency of gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders and association with family history of autoimmune disease. **J. Dev. Behav. Pediatr.** v. 27, p. 128–36, 2006.

VALKO, M.; MORRIS, H.; CRONIN, M. T. Metals, toxicity and oxidative stress. **Curr Med Chem** v. 12, p. 1161–1208, 2005.

VARGAS, D. L. et al. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. **Ann Neurol.** v. 57, n. 1, p. 67-81, 2005.

VITRIOL, C.; FARBER, B. Stimulant medication in certain childhood disorders. **Am J Psychiatry**. v. 138, n. 11, p. 1517-8, 1981.

WAHL, R.U. Could oxytocin administration during labor contribute to autism and related behavioral disorders? A look at the literature. **Med Hypotheses.** V. 63, n.3, p. 456-60, 2004.

WALKER, L.; SILLS, G. J. Inflammation and Epilepsy: The Foundations for a New Therapeutic Approach in Epilepsy? **Epilepsy Curr.** v. 12, n. 1, p. 8–12, 2012.

WANG, X.; ROUSSET, C. I.; HAGBERG, H.; MALLARD, C. Lipopolysaccharide-induced inflammation and perinatal brain injury. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, v. 11, n. 5, p. 343-53, 2006.

WILLIAMS, K. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). **Cochrane Database Syst Rev.** v. 4, n. 8, p. 1-19, 2010.

WILLIAMS, M. T. et al. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine administration on postnatal day 11 in rats increases pituitary-adrenal output and reduces striatal and hippocampal serotonin without altering SERT activity. **Brain Res.** v. 1039, n.1-2, p. 97-107, 2005.

WINK, L. K. et al. Emerging drugs for the treatment of symptoms associated with autism spectrum disorders. **Expert Opin Emerg Drugs**, v. 15, n. 3, p. 481-494, 2010.

XIAO, T. et al. Response inhibition impairment in high functioning autism and attention deficit hyperactivity disorder: evidence from near-infrared spectroscopy data. **PLoS One**, v. 3, p. 105-109, 2012.

YENKOYAN, K.; HARUTYUNYAN, H.; HARUTYUNYAN, A. A certain role of SOD / CAT imbalance in the pathogenesis of autism spectrum disorders. **Free Radic Biol Med.** v. 123, p. 85-95, 2018.

ZANGROSSI, H., FILE, S. E. Behavioral consequences in animal tests of anxiety and exploration of exposure to cat odor. **Brain Research Bulletin**, v. 29, n. 3-4, p. 381-388, 1992.

ZANON, R. B.; BACKES, B.; BOSA, C. A. Identificação dos primeiros sintomas do autismo pelos pais. **Psic. Teor. e Pesq.** v. 30, n.1, 2014.

ZARREI, M. et al. Copy number variation in fetal alcohol spectrum disorder. **Biochem Cell Biol.** v. 96, n. 2, p. 161-66, 2018.

ZERBO, O. et al. Association Between Influenza Infection and Vaccination During Pregnancy and Risk of Autism Spectrum Disorder. **JAMA Pediatr.** v. 171, n. 1, p.1-7, 2017.



## ANEXO – A Childhood Autism Rating Scale

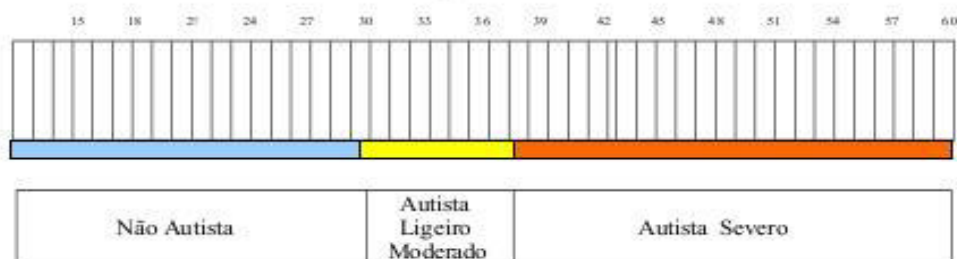
### C A R S ( CHILDHOOD AUTISM RATING SCALE )

de: Eric Schopler, Robert J. Reichler e Barbara Rochen Renner  
Hospital Pediátrico de Coimbra – Centro de Desenvolvimento da Criança

“ Escala comportamental composta por 15 itens, desenvolvida para identificar crianças com síndrome autista, permitindo ainda uma classificação clínica da sua gravidade desde ligeiro a moderado e severo”.

ESCALA DE COTAÇÃO			
DOMÍNIOS		PONTUAÇÃO	OBSERVAÇÕES
I	Relação com pessoas	1 - 1,5 - 2 - 2,5 - 3 - 3,5 - 4	
II	Imitação		
III	Resposta emocional		
IV	Uso corporal		
V	Uso de objectos		
VI	Adaptação à mudança		
VII	Resposta visual		
VIII	Resposta auditiva – ao som		
IX	Resposta ao paladar, olfacto e tacto		
X	Medo ou ansiedade		
XI	Comunicação verbal		
XII	Comunicação não verbal		
XIII	Nível de actividade		
XIV	Nível e consistência da resposta intelectual		
XV	Impressão global		
Cotação Total:			

### COTAÇÃO TOTAL



Aluno: \_\_\_\_\_  
 Data de Nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_. Idade: \_\_\_\_ anos.  
 Pré-escolar : \_\_\_\_ ano 1.º Ciclo do E. Básico: \_\_\_\_ ano  
 Instituição/ Escola: \_\_\_\_\_  
 Data de observação: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.  
 O Técnico: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE A – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) como participante da pesquisa: “PERFIL CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO E AVALIAÇÃO SÉRICA DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE ESPECTRO AUTISTA SOB O TRATAMENTO DE METILFENIDATO ”.

Neste estudo será aplicado um formulário composto por 41 questões sobre a mãe e a criança que leva aproximadamente 10 minutos realização, além da oferta de um medicamento (Ritalina), um repositor da flora intestinal (Lactobacilos reuteri) e/ou um medicamento sem efeito chamado de placebo; durante 12 semanas (3 meses), seguida do acompanhamento e coleta de 10 mL de sangue e amostras de fezes para análises. Os riscos envolvidos são equivalentes a maior que o mínimo, como no caso da coleta de sangue e uma das consequências é o surgimento de pequenas lesões, mas esse tipo de risco será amenizado através da aplicação da técnica de coleta correta.

Este estudo trará benefícios relacionados à disponibilidade de informações e análises clínicas que expõem o estado geral de saúde da criança, assim facilitando a identificação de fatores de risco para um futuro adoecimento do participante.

Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre qualquer dúvida e estará livre para participar ou recusar-se. O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não causará qualquer dano ou modificação na forma em que é atendido (a) pelo pesquisador e você não será identificado em nenhuma publicação.

Os resultados estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do responsável por você. Os dados coletados durante a pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos e, após esse tempo, serão destruídos. Este termo de assentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você.

Eu, \_\_\_\_\_, portador (a) do documento de Identidade (R.g.): \_\_\_\_\_, fui informado (a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer

momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar, se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma via deste Termo de assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Fortaleza, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_.

\_\_\_\_ Assinatura do responsável legal

\_\_\_\_ Assinatura do (a) pesquisador (a)

Endereço do responsável pela pesquisa:

<b>Nome: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Danielle Macêdo Gaspar</b>
<b>Instituição: Universidade Federal do Ceará</b>
<b>Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo.</b>
<b>Telefones para contato: (85) 9 987- 4788/ 3366-8346</b>
<b>ATENÇÃO:</b> Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8344. (Horário: 08:00 -12:00 horas de segunda a sexta-feira).
O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos

## APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

O participante \_\_\_\_\_ idade \_\_\_\_\_, neste ato representado por: \_\_\_\_\_ com grau de parentesco: \_\_\_\_\_ está sendo convidado a participar de um estudo denominado: ” PERFIL CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO E AVALIAÇÃO SÉRICA DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE ESPECTRO AUTISTA SOB O TRATAMENTO DE METILFENIDATO”.

Neste estudo será aplicado um formulário composto por 41 questões sobre a mãe e a criança que leva aproximadamente 10 minutos realização, além da oferta de um medicamento (Ritalina), um repositores da flora intestinal (*Lactobacilos reuteri*) e/ou um medicamento sem efeito chamado de placebo; durante 12 semanas (3 meses), seguida do acompanhamento e coleta de 10 mL de sangue e amostras de fezes para análises. Os riscos envolvidos são equivalentes a maior que o mínimo, como no caso da coleta de sangue e uma das consequências é o surgimento de pequenas lesões, mas esse tipo de risco será amenizado através da aplicação da técnica de coleta correta.

Este estudo trará benefícios relacionados à disponibilidade de informações e análises clínicas que expõem o estado geral de saúde da criança, assim facilitando a identificação de fatores de risco para um futuro adoecimento do participante. O uso do *Lactobacilos reuteri*, oferece benefícios relacionados ao reestabelecimento da flora intestinal, pois é um probiótico, ou seja, não é um medicamento e não possui contra indicações. O uso do Metilfenidato (Ritalina) que também será disponibilizado durante o estudo não oferecerá riscos à saúde, pois somente será ofertado às crianças que possuam indicativo e prescrição médica, bem como a dose indicada será apontada pelo psiquiatra que o acompanha na instituição.

Você não irá arcar com nenhum custo, nem receberá qualquer recurso financeiro, bem como está ciente que a qualquer momento durante a pesquisa poderá encerrar sua participação. A sua participação é voluntária e ao recusar participar não haverá qualquer mudança na forma em que é atendido (a) pelo pesquisador.

Os resultados estarão à disposição quando finalizado o estudo e o nome ou o material que indique a participação dos envolvidos não será liberado sem a permissão do seu responsável. As informações utilizadas na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos e, após esse tempo, serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-

se impresso em duas vias, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida ao representante legal.

Eu, \_\_\_\_\_, portador (a) do documento de Identidade (**R.G.**) \_\_\_\_\_, fui informado (a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei pedir novas informações. Declaro que concordo em participar desse estudo e recebi uma via deste Termo de consentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Fortaleza, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável legal

\_\_\_\_\_  
Assinatura do (a) pesquisador (a)

Endereço do responsável pela pesquisa:

<b>Nome: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Danielle Macêdo Gaspar</b>
<b>Instituição: Universidade Federal do Ceará</b>
<b>Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo.</b>
<b>Telefones para contato: (85) 9 987- 4788/ 3366-8346</b>
<b>ATENÇÃO:</b> Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8344. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira).

O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres

## **APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PÚBLICO ALVO)**

O(a) Sr(a). está sendo convidado(a) a participar, na qualidade de juiz, de uma pesquisa intitulada “*AValiação de Fatores Epidemiológicos, Comportamentais e Estresse Oxidativo no Tratamento com Metilfenidato no Transtorno de Espectro Autista*” a ser desenvolvida por Amaurilio Oliveira Nogueira, sob orientação do Prof. Dr. Gislei Frota Aragão vinculado ao Curso de Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará (UFC); cujo objetivo é construir uma cartilha para auxiliar os professores do ensino fundamental no processo de inclusão de pais e cuidados de crianças com TEA. Nessa perspectiva, será elaborada uma cartilha com roteiro e figuras para orientar os professores, logo, esse material precisa ser submetido a um processo de avaliação denominado validade de conteúdo, de modo a conferir maior credibilidade ao mesmo. Você receberá um questionário de caracterização dos juízes e uma versão do material elaborado, bem como um formulário contendo os critérios que deverão ser analisados no material. Os riscos da pesquisa serão mínimos como: desconforto, constrangimentos que serão amenizados pelo o entrevistador. Asseguro-lhe total sigilo dos dados coletados e o direito de retirar da pesquisa, em qualquer momento se assim desejar, sem que isso traga prejuízo para você. Os benefícios do estudo serão indiretos, pois as informações coletadas serão utilizadas para a construção de uma cartilha com orientações sobre o autismo direcionado aos professores da escola pública. Os dados desse estudo serão usados exclusivamente com fins científicos. Você não será pago nem terá despesas para participar deste estudo. Espero contar com sua colaboração, pois ela é muito importante para que seja possível contribuir com o trabalho dos docentes com alunos autistas. Este termo de consentimento será elaborado para você em duas vias, uma para você e outra para os arquivos do projeto. Caso tenha dúvidas entre em contato com a pesquisadora Amaurilio Oliveira Nogueira pelo telefone (85) 996270136, residente a rua cavalo marinho, 40 mucuripe. E-mail: [amaurilionogueira@gmail.com](mailto:amaurilionogueira@gmail.com). O Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual do Ceará também poderá ser consultado sobre o projeto por meio do telefone (85) 3101-9600. Ou com o Comitê de Ética da UFC.

### **TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que após convenientemente esclarecido(a) pelo(a) pesquisador(a) compreendi para que

serve o estudo e qual o procedimento a que serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro para participar do estudo.

Fortaleza, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Assinatura do participante

---

Assinatura do pesquisador

## APÊNDICE D – QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO (JUÍZES-ESPECIALISTAS) E CARTILHA

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome da Tecnologia Educativa: “Elaboração de tecnologia assistiva para inclusão de crianças com transtorno do espectro autista em ambiente escolar”

### Parte I- IDENTIFICAÇÃO DOS JUÍZES ESPECIALISTAS

Nº \_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ Sexo: ( ) M ( ) F Estado civil \_\_\_\_

Área de formação \_\_\_\_ Tempo de formação \_\_\_\_

Função/cargo \_\_\_\_

Titulação: ( ) Graduação ( ) Especialização ( ) Mestrado ( ) Doutorado

Especificar a área: \_\_\_\_

Atua na escola: Sim ( ) Não ( )

Se sim: tempo de atuação na escola: \_\_\_\_

Leciona: Ensino infantil ( ) Ensino fundamental ( ) ensino médio ( )

Cursos na área da educação: inclusiva nos últimos cinco anos: Sim ( ) Não ( )

Se sim, citar os cursos:

---



---

### PARTE II- INSTRUÇÕES

Leia minuciosamente a Cartilha. Em seguida analise o instrumento educativo marcando um X em um dos números que estão na frente de cada afirmação. Dê a sua opinião de acordo com a abreviação que melhor represente o grau em cada critério abaixo:

Valoração

1 Inadequado    2 Parcialmente adequado    3 Não se aplica

4-Adequado    5 Totalmente adequado

Para as opções 1, 2 e 3 descreva o motivo pelo qual considerou esse item no espaço destinado. Não existem respostas corretas ou incorretas. O que importa é a sua opinião. Por favor, responda a todos os itens.



**OBJETIVOS** – Referem-se aos propósitos, metas ou fins que se deseja atingir com a utilização da Cartilha

1.1 As informações/conteúdos são ou estão coerentes com as	1	2	3	4	5
1.2 As informações/conteúdos são importantes para os juízes	1	2	3	4	5
1.3 A cartilha convida e /ou instiga aos juízes	1	2	3	4	5
1.4 A cartilha pode circular no meio científico da área	1	2	3	4	5
1.5 A cartilha atende aos objetivos de educação em saúde	1	2	3	4	5

Observação:

**2-ESTRUTURA E APRESENTAÇÃO** – Refere-se a forma de apresentar as orientações.

Isto inclui sua organização geral, estrutura, estratégia de apresentação, coerência e formatação.

2.1 A cartilha é apropriado aos familiares	1	2	3	4	5
2.2 As mensagens estão apresentadas de maneira clara e educativas	1	2	3	4	5
2.3 As informações apresentadas estão cientificamente corretas	1	2	3	4	5
2.4 O material está apropriado ao nível sociocultural para professores	1	2	3	4	5
2.5 Há uma sequência lógica do conteúdo proposto	1	2	3	4	5
2.6 As informações estão bem estruturadas em concordância e ortografia	1	2	3	4	5
2.7 O estilo da redação corresponde ao nível de conhecimento dos professores	1	2	3	4	5
2.8 As informações são coerentes	1	2	3	4	5
2.9 O tamanho do título e dos tópicos estão adequados	1	2	3	4	5
2.10 As ilustrações estão expressivas e suficientes	1	2	3	4	5
2.11 O material (papel/impressão) está apropriado	1	2	3	4	5
2.12 O número de páginas está adequado	1	2	3	4	5

Observação:

**3 – RELEVÂNCIA** – Refere-se as características que avalia o grau de significação do material educativo apresentado.

3.1 O tema retrata aspectos-chave que devem ser reforçados	1	2	3	4	5
3.2 A cartilha propõe a construção do conhecimento	1	2	3	4	5
3.3 O material aborda os assuntos necessários	1	2	3	4	5
3.4 A cartilha está adequada para ser usada por qualquer professor	1	2	3	4	5

Observação:

COMENTÁRIOS GERAIS E SUGESTÕES:

## APÊNDICE E – FORMULÁRIO CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO

1. DADOS PESSOAIS	
1.1	<input type="checkbox"/> CAPSi (regional IV) <input type="checkbox"/> CAPSi (regional III)
1.2	Data da admissão
1.3	Nome do paciente (iniciais)
1.4	Número do Prontuário
1.5	Data de nascimento
1.6	Idade ____ anos ____ meses ____
1.7	Peso e estatura:
1.8	Município de moradia Fortaleza (    ) 1 Interior (cidade) (    ) 2 Distrito/município (    ) 3
1.9	Renda familiar mensal
1.10	Escolaridade da Mãe – Última Série Cursada
1.11	Número de pessoas que residem na mesma casa _____
2. HISTÓRICO CLÍNICO	
2.1	Data Início dos sintomas
2.2	Primeiro Sintoma
2.3	Primeiro atendimento
2.4	Tomou alguma medicação no primeiro atendimento(    ) sim, Não (    ) Qual medicação _____
2.5	Atualmente faz uso de metilfenidato (Ritalina ou Concerta)? 1=sim 2=não
2.6	Tomou transfusão sanguínea (    ) sim (    ) não
2.7	Idade de início dos sintomas:

<p>2.8 É usuário das seguintes substâncias:</p> <p><input type="checkbox"/> Ácido ascórbico <input type="checkbox"/> Aspartame <input type="checkbox"/> Ácido acetilsalicílico <input type="checkbox"/> Sulfametoxazol-Trimetoprima <input type="checkbox"/> Indometacina, <input type="checkbox"/> Progesterona, <input type="checkbox"/> Testosterona <input type="checkbox"/> Valproato de sódio</p>
2.9 Caso de transtorno mental na família 1=sim 2=não
2.10 Caso de Autismo na família? 1=sim 2=não, se sim qual sexo? Masc. <input type="checkbox"/> Fem. <input type="checkbox"/>
2.11 Os pais possuem grau de parentesco? 1=sim 2=não
2.12 Mãe contraiu alguma virose durante a gestação? 1=sim 2=não
2.13 A mãe contraiu alguma infecção bacteriana durante a gestação?
2.14 A mãe durante a gestação fez uso de alguma substância? Se sim, qual? _____
2.15 Caso de transtorno mental na família 1=sim 2=não
2.16 Caso de Autismo na família? 1=sim 2=não, se sim qual sexo? Masc. <input type="checkbox"/> Fem. <input type="checkbox"/>
2.17 Os pais possuem grau de parentesco? 1=sim 2=não
2.18 Mãe contraiu alguma virose durante a gestação? 1=sim 2=não Se sim em que trimestre ou semanas? _____
2.19 A mãe contraiu alguma infecção bacteriana durante a gestação? Se sim em que trimestre ou semanas? _____
2.20 A mãe durante a gestação fez uso de alguma substância? Se sim, qual? _____
2.21 Tipo de Parto: <input type="checkbox"/> Cesáreo <input type="checkbox"/> Normal

**AUTISMO? COMO SABER SE  
MEU FILHO É AUTISTA?**



**Elaboração: Amaurilio Oliveira Nogueira**

## **APRESENTAÇÃO**

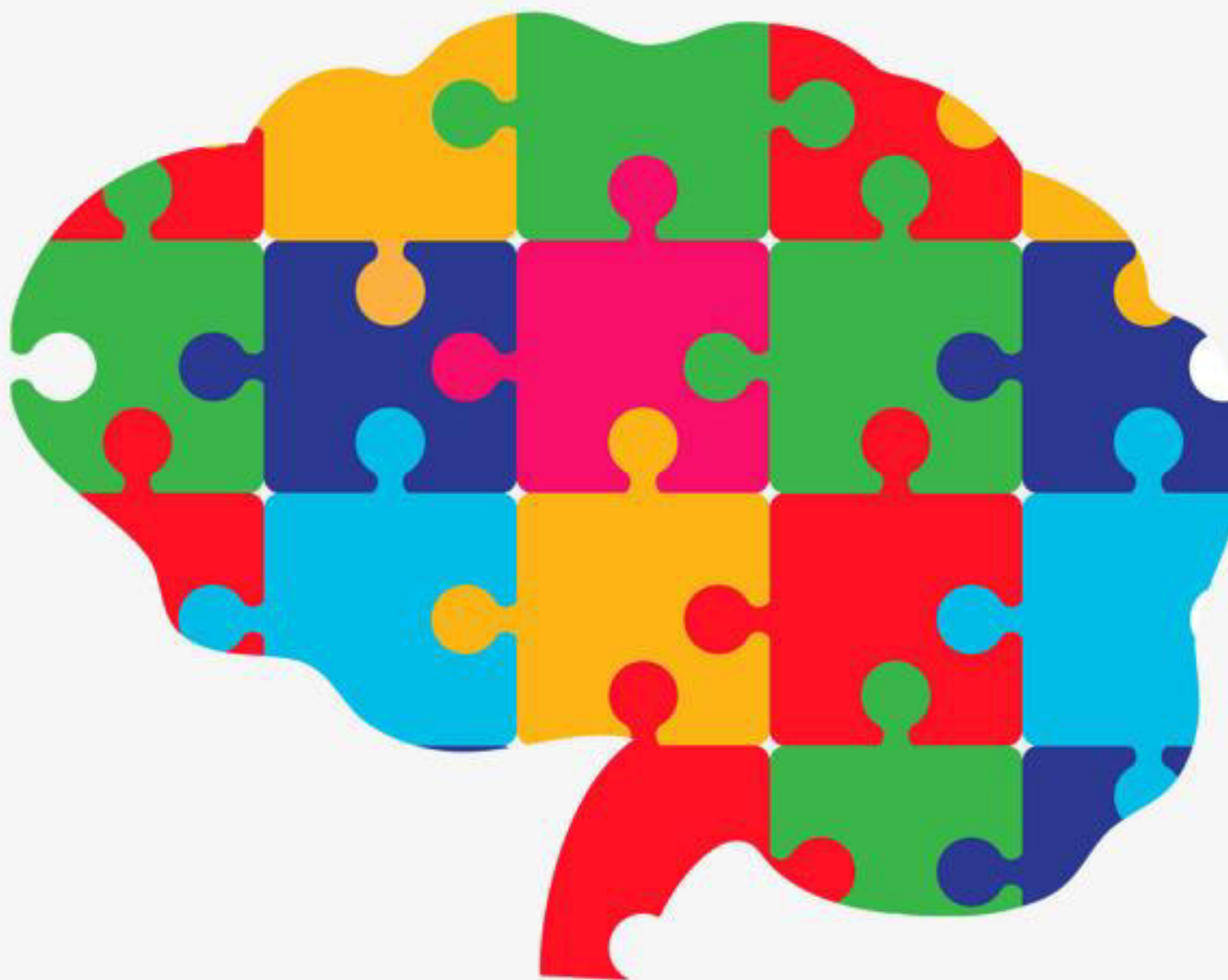
O autismo é um transtorno de desenvolvimento que geralmente aparece nos três primeiros anos de vida e compromete as habilidades de comunicação e interação social<sup>1</sup>.

Os sinais geralmente desenvolvem-se gradualmente, mas algumas crianças com autismo alcançam o marco de desenvolvimento em um ritmo normal e depois regridem<sup>2</sup>. Intervenções precoces em deficiências comportamentais, cognitivas ou da fala podem ajudar as crianças com autismo a ganhar autonomia e habilidades sociais e de comunicação<sup>3</sup>.

Nesta cartilha tem como foco principal orientar os pais e familiares sobre o autismo assim facilitando sua identificação precoce e tratamento a partir de informações



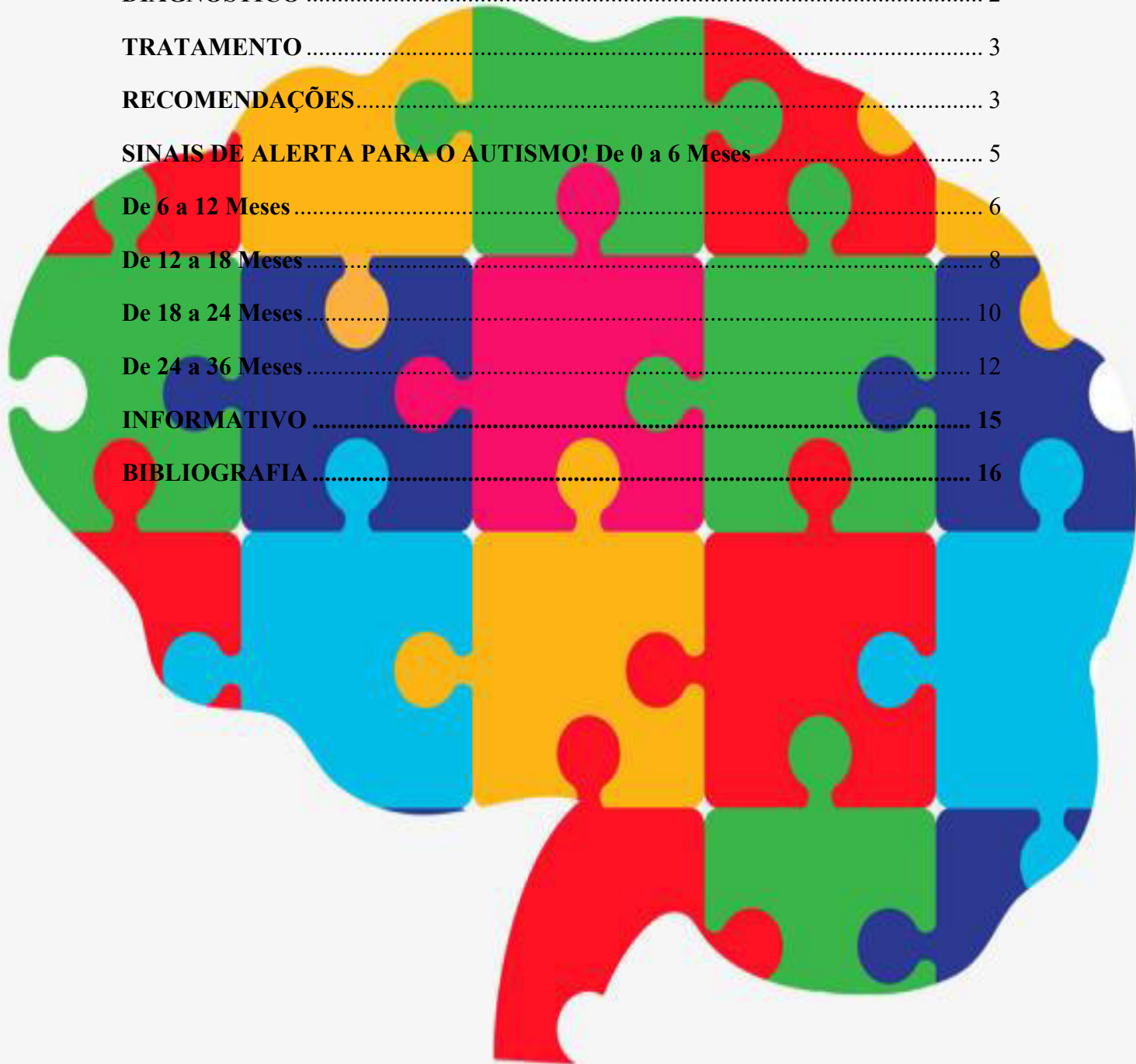
básicas sobre o autismo com orientações e dicas para um relacionamento melhor.





## SUMÁRIO

SINTOMAS.....	1
DIAGNÓSTICO .....	2
TRATAMENTO .....	3
RECOMENDAÇÕES.....	3
SINAIS DE ALERTA PARA O AUTISMO! De 0 a 6 Meses.....	5
De 6 a 12 Meses .....	6
De 12 a 18 Meses .....	8
De 18 a 24 Meses.....	10
De 24 a 36 Meses .....	12
INFORMATIVO .....	15
BIBLIOGRAFIA.....	16





# O QUE É O AUTISMO?



Autismo é um transtorno global do desenvolvimento marcado por três características fundamentais: Inabilidade para interagir socialmente; Dificuldade no domínio da linguagem para comunicar-se ou lidar com jogos simbólicos; Padrão de comportamento restritivo e repetitivo. O grau de comprometimento é de intensidade variável: vai desde quadros mais leves, como a síndrome de Asperger (na qual não há comprometimento da fala e da inteligência), até formas graves em que o paciente se mostra incapaz de manter qualquer tipo de contato interpessoal e é portador de comportamento agressivo e retardo mental.

## SINTOMAS

O autismo acomete pessoas de todas as classes sociais e etnias, mais os meninos do que as meninas. Os sintomas podem aparecer nos primeiros meses de vida, mas dificilmente são identificados precocemente. O mais



comum é os sinais ficarem evidentes antes de a criança completar três anos. De acordo com o quadro clínico, eles podem ser divididos em 3 grupos: 1) ausência completa de qualquer contato interpessoal, incapacidade de aprender a falar, incidência de movimentos estereotipados e repetitivos, deficiência mental; 2) o portador é voltado para si mesmo, não estabelece contato visual com as pessoas nem com o ambiente; consegue falar, mas não usa a fala como ferramenta de comunicação (chega a repetir frases inteiras fora do contexto) e tem comprometimento da compreensão; 3) domínio da linguagem, inteligência normal ou até superior, menor dificuldade de interação social que permite aos portadores levar vida próxima do normal.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é essencialmente clínico. Leva em conta o comprometimento e o histórico do paciente e norteia-se pelos critérios estabelecidos por DSM-IV (Manual de Diagnóstico e Estatística da Sociedade Norte-



Americana de Psiquiatria) e pelo CID-10 (Classificação Internacional de Doenças da OMS).

## TRATAMENTO

Até o momento, autismo é um distúrbio crônico, mas que conta com esquemas de tratamento que devem ser introduzidos tão logo seja feito o diagnóstico e aplicados por equipe multidisciplinar. Não existe tratamento padrão que possa ser utilizado. Cada paciente exige acompanhamento individual, de acordo com suas necessidades e deficiências.

## RECOMENDAÇÕES

Ter em casa uma pessoa com formas graves de autismo pode representar um fator de desequilíbrio para





toda a família. Por isso, todos os envolvidos precisam de atendimento e orientação especializados; É fundamental descobrir um meio ou técnica, não importa quais, que possibilitem estabelecer algum tipo de comunicação com o autista; Autistas têm dificuldade de lidar com mudanças, por menores que sejam; por isso é importante manter o seu mundo organizado e dentro da rotina; Apesar de a tendência atual ser a inclusão de alunos com deficiência em escolas regulares, as limitações que o distúrbio provoca devem ser respeitadas. Há casos em que o melhor é procurar uma instituição que ofereça atendimento mais individualizado; autistas de bom rendimento podem apresentar desempenho em determinadas áreas do conhecimento com características de genialidade.





## SINAIS DE ALERTA PARA O AUTISMO! De 0 a 6 Meses

**Interação Social:** Por volta dos 3 meses de idade crianças passam a acompanhar e a buscar o olhar de seu cuidador. A criança com TEA pode não fazer isto ou fazer com frequência menor.

**Linguagem:** Em torno dos 6 meses de idade é possível observar que as crianças prestam mais atenção em pessoas do que em objetos ou brinquedos. A criança com TEA pode prestar mais atenção em objetos. Desde o começo, a criança parece ter atenção à melodia da fala humana. Após os 3 meses, ela já identifica a fala de seu cuidador, mostrando reações corporais. Para sons ambientais, apresenta expressões, por exemplo, de “susto”, choro, tremor.

A criança com TEA pode ignorar ou apresentar pouca resposta aos sons de fala. A criança com TEA pode tender ao silêncio e/ou a gritos aleatórios.



**Brincadeiras:** As crianças olham para o objeto e o exploram de diferentes formas (sacodem, atiram, batem, etc.). A ausência ou raridade desses comportamentos exploratórios pode ser um indicador de TEA.

**Alimentação:** A amamentação é um momento privilegiado de atenção por parte da criança aos gestos, expressões faciais e fala de seu cuidador. A criança com TEA pode apresentar dificuldades nestes aspectos.

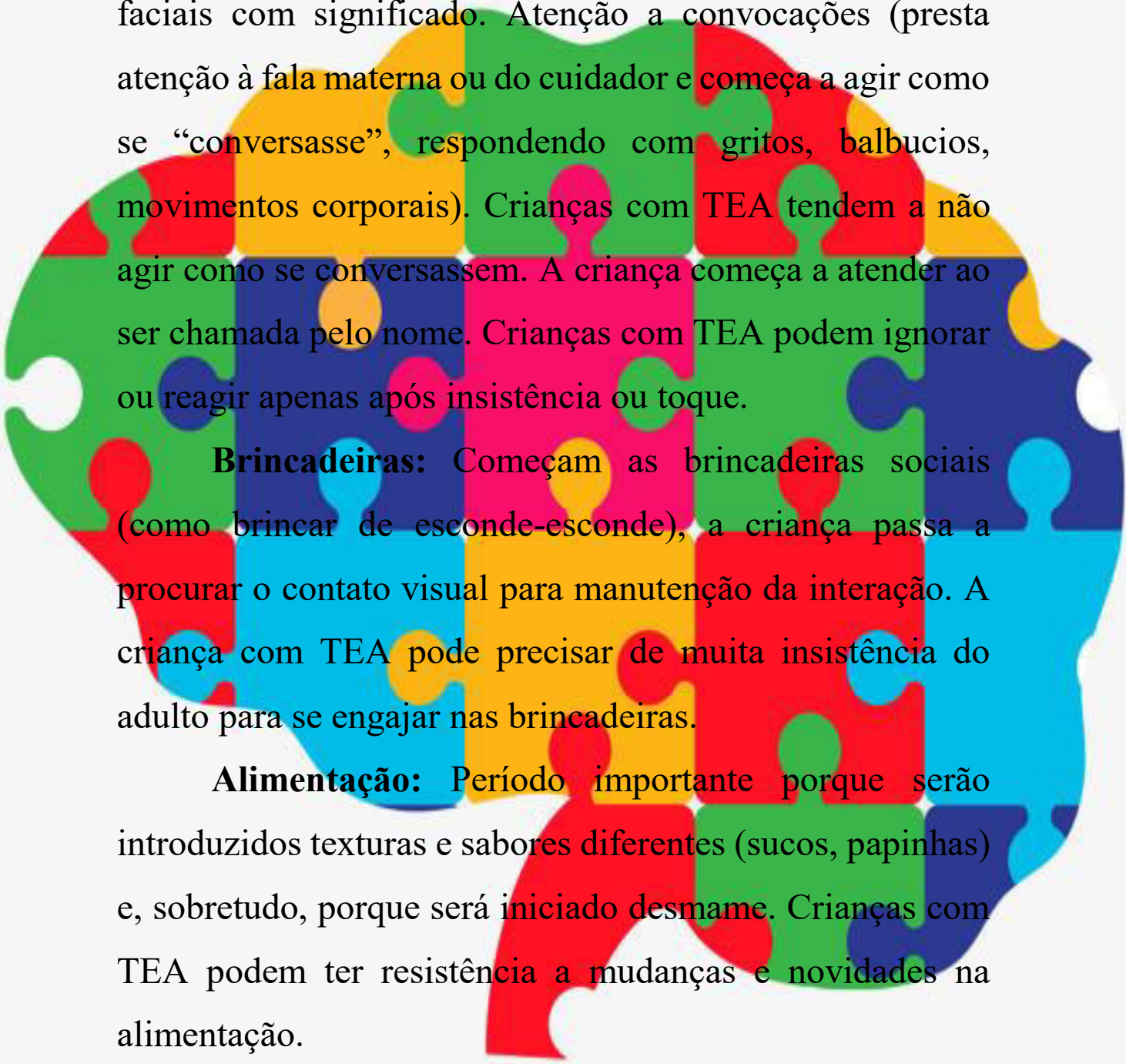
### De 6 a 12 Meses

**Interação Social:** Começam a apresentar comportamentos antecipatórios (ex.: estender os braços e fazer contato visual para “pedir” colo) e imitativos (ex.: gesto de beijo). Crianças com TEA podem apresentar dificuldades nesses comportamentos.

**Linguagem:** Choro bastante diferenciado e gritos menos aleatórios. Crianças com TEA podem gritar muito e manter seu choro indiferenciado, criando uma dificuldade








para seu cuidador entender suas necessidades. Balbucio se diferenciando; risadas e sorrisos. Crianças com TEA tendem ao silêncio e a não manifestar amplas expressões faciais com significado. Atenção a convocações (presta atenção à fala materna ou do cuidador e começa a agir como se “conversasse”, respondendo com gritos, balbucios, movimentos corporais). Crianças com TEA tendem a não agir como se conversassem. A criança começa a atender ao ser chamada pelo nome. Crianças com TEA podem ignorar ou reagir apenas após insistência ou toque.

**Brincadeiras:** Começam as brincadeiras sociais (como brincar de esconde-esconde), a criança passa a procurar o contato visual para manutenção da interação. A criança com TEA pode precisar de muita insistência do adulto para se engajar nas brincadeiras.

**Alimentação:** Período importante porque serão introduzidos texturas e sabores diferentes (sucos, papinhas) e, sobretudo, porque será iniciado desmame. Crianças com TEA podem ter resistência a mudanças e novidades na alimentação.



## De 12 a 18 Meses

**Interação Social:** Aos 15-18 meses as crianças apontam (com o dedo indicador) para mostrar coisas que despertam a sua curiosidade. Geralmente, o gesto é acompanhado por contato visual e, às vezes, sorrisos e vocalizações (sons). Ao invés de apontar elas podem “mostrar” as coisas de outra forma (ex.: colocando-as no colo da pessoa ou em frente aos seus olhos). A ausência ou raridade deste gesto de atenção/compartilhamento pode ser um dos principais indicadores de TEA.

**Linguagem:** Surgem as primeiras palavras (em repetição) e, por volta do 18º mês, os primeiros esboços de frases (em repetição a fala de outras pessoas). Crianças com TEA podem não apresentar as primeiras palavras nesta faixa de idade. A criança desenvolve mais amplamente a fala, com um uso gradativamente mais apropriado do vocabulário e da gramática. Há um progressivo descolamento de usos “congelados” (situações do cotidiano muito repetidas) para um movimento mais livre na fala.





Crianças com TEA podem não apresentar este descolamento; sua fala pode parecer muito adequada, mas porque está em repetição, sem autonomia.

**Brincadeiras:** Aos 12 meses a brincadeira exploratória é ampla e variada. A criança gosta de descobrir os diferentes atributos (textura, cheiro, etc.) e funções dos objetos (sons, luzes, movimentos, etc.). A criança com TEA tende a explorar menos objetos e, muitas vezes, fixa-se em algumas de suas partes, sem explorar as funções (ex.: passar mais tempo girando a roda de um carrinho do que empurrando-o). O jogo do faz-de-conta emerge por volta dos 15 meses e deve estar presente de forma mais clara aos 18 meses de idade. Em geral isso não ocorre no TEA.

**Alimentação:** A criança gosta de descobrir as novidades na alimentação, embora possa resistir um pouco no início. Crianças com TEA podem ser muito resistentes à introdução de novos alimentos na dieta.



## De 18 a 24 Meses



**Interação Social:** Há interesse em pegar objetos oferecidos pelo seu parceiro cuidador. Olham para o objeto e para quem o oferece. Crianças com TEA podem não se interessar e não tentar pegar objetos estendidos por pessoas ou fazê-lo somente após muita insistência. A criança já segue o apontar ou o olhar do outro, em várias situações. Crianças com TEA podem não seguir o apontar ou o olhar dos outros; podem não olhar para o alvo ou olhar apenas para o dedo de quem está apontando. Além disso, não alterna seu olhar entre a pessoa que aponta e o objeto que está sendo apontado. A criança, em geral, tem a iniciativa espontânea de mostrar ou levar objetos de seu interesse a seu cuidador. Nos casos de TEA, a criança, em geral, só mostra ou dá algo para alguém se isso reverter em satisfação de alguma necessidade imediata (abrir uma caixa, por exemplo, para que ela pegue um brinquedo em que tenha interesse imediato: uso instrumental do parceiro).

**Linguagem:** Por volta dos 24 meses: surgem os “erros”, mostrando o descolamento geral do processo de




repetição da fala do outro, em direção a uma fala mais autônoma, mesmo que sem domínio das regras e convenções (por isso aparecem os “erros”). Crianças com TEA tendem a ecolalia. Os gestos começam a ser amplamente usados na comunicação. Crianças com TEA costumam utilizar menos gestos e/ou a utilizá-los aleatoriamente. Respostas gestuais, como acenar com a cabeça para “sim” e “não”, também podem estar ausentes nessas crianças entre os 18 e 24 meses.

**Brincadeiras:** Por volta de 18 meses, bebês costumam produzir o cotidiano por meio de um brinquedo ou brincadeira; descobrem a função social dos brinquedos (ex. fazer o animalzinho “andar” e produzir sons). A criança com TEA pode ficar fixada em algum atributo do objeto, como a roda que gira ou uma saliência em que passa os dedos, não brincando apropriadamente com o que o brinquedo representa. As crianças usam brinquedos para imitar ações dos adultos (dar a mamadeira a uma boneca; dar “comidinha” usando uma colher, “falar” ao telefone, etc.) de forma frequente e variada. Em crianças com TEA este tipo de brincadeira está ausente ou é rara.







**Alimentação:** Período importante porque, em geral, é feito 1) o desmame; 2) começa a passagem dos alimentos líquidos/pastosos, frios/mornos para alimentos sólidos/semisólidos, frios/quentes/mornos, doces/salgados/amargos; variados em quantidade; oferecidos em vigília, fora da situação de criança deitada ou no colo; 3) começa a introdução da cena alimentar: mesa/cadeira/utensílios (prato, talheres, copo) e a interação familiar/social. Crianças com TEA podem resistir às mudanças, podem apresentar recusa alimentar ou insistir em algum tipo de alimento mantendo, por exemplo, a textura, a cor, a consistência, etc. Podem, sobretudo, resistir a participar da cena alimentar.

### De 24 a 36 Meses

**Interação Social:** Os gestos (olhar, apontar, etc.) são acompanhados pelo intenso aumento na capacidade de comentar e/ou perguntar sobre os objetos e situações que estão sendo compartilhadas. A iniciativa da criança em apontar, mostrar e dar objetos para compartilhá-los com o



adulto aumenta em frequência. No caso de TEA, os gestos e comentários em resposta ao adulto tendem a aparecer isoladamente ou após muita insistência. As iniciativas são raras, sendo um dos principais sinais de alerta de TEA.

**Linguagem:** A fala está mais desenvolvida, mas ainda há repetição da fala do adulto em várias ocasiões, com utilização dentro da situação de comunicação. Crianças com TEA podem ter repetição da fala da outra pessoa sem relação com a situação de comunicação. Começa a contar pequenas histórias; a relatar eventos próximos já acontecidos; a comentar sobre eventos futuros, sempre em situações de diálogo (com adulto sustentando o discurso). Crianças com TEA podem apresentar dificuldades ou desinteresse em narrativas referentes ao cotidiano.

**Brincadeiras:** A criança nas brincadeiras usa um objeto “fingindo” que é outro (um bloco de madeira pode ser um carrinho, uma caneta pode ser um avião, etc.). A criança brinca imitando os papéis dos adultos (de “casinha”, de “médico”, etc.), construindo cenas ou histórias. Ela própria ou seus bonecos são os personagens. Crianças com TEA raramente apresentam este tipo de brincadeira ou o



fazem de forma bastante repetitiva e pouco criativa. A criança gosta de brincar perto de outras crianças (ainda que não necessariamente com elas) e demonstra interesse por elas (aproximar-se, tocar e se deixar tocar, etc.). A ausência dessas ações pode indicar sinais de TEA; as crianças podem se afastar, ignorar ou limitar-se a observar brevemente outras crianças à distância.

**Alimentação:** A criança já participa das cenas alimentares cotidianas: café da manhã, almoço e jantar; é capaz de estabelecer separação dos alimentos pelo tipo de refeição ou situação (comida de lanche, festa, almoço de domingo, etc.); início do manuseio adequado dos talheres; alimentação contida ao longo do dia (retirada das mamadeiras noturnas). Crianças com TEA podem ter dificuldade com este esquema alimentar: permanecer na mamadeira; apresentar recusa alimentar; não participar das cenas alimentares; não se adequar aos “horários” de alimentação; pode querer comer a qualquer hora e vários tipos de alimento ao mesmo tempo; pode passar por longos períodos sem comer; pode só comer quando a comida é dada na boca ou só comer sozinha, etc.





## INFORMATIVO



Em sua cidade, para obtenção do diagnóstico confiável de uma criança com autismo, devemos encaminhá-la para os pediatras particulares ou da rede pública nas unidades básicas de saúde. O ideal seria a criança ser atendida por um neuropediatra. A atuação dos profissionais desta área engloba não somente o tratamento, mas principalmente o acompanhamento e prevenção de uma série de problemas que possam comprometer o bom desenvolvimento físico, mental e emocional das crianças. Além da elucidação e orientação de familiares em relação a possíveis comprometimentos apresentados pela criança, cabe também ao especialista a coordenação de equipe de profissionais quando se fizer necessária (fisioterapeutas, fonoaudiólogas, terapeutas ocupacionais, psicólogos, etc.). As principais doenças atendidas pelo Neuropediatra são descritas abaixo: Malformações cerebrais e medulares; Infecções congênitas; Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor; Crises convulsivas (Epilepsia); Hiperatividade; Déficit de atenção; Cefaléia (dor de



cabeça); Transtornos na aprendizagem; Distúrbios de movimento; Infecções do Sistema nervoso (p.e. meningites); Paralisia Cerebral; Alterações na forma e volume do crânio; Deficiência mental; Autismo infantil; Perdas de consciência; Doenças Neuromusculares; Transtornos de comportamento e conduta.

## BIBLIOGRAFIA

**Catherine Maurice**, Behavioral Intervention for Young Children with Autism: A Manual for Parents and Professionals (Austin, Texas: PRO-ED, 1996).

**Lynn M. Hamilton**, Facing Autism (Colorado Springs, Colorado: WaterBrook Press, 2000).

**Uta Frith**, Autism Explaining The Enigma (Cambridge, Massachussets: Blackwell, 1989).

**José Salomão Schwartzman**, Autismo Infantil (Brasília: CORDE, 1994).

**S. E. Bryson; B. S. Clarck; I. M. Smith**, First Report of a Canadian epidemiological study of autistic syndromes (J. Child Psychol. Psychiatr.; v. 29, n.4, p. 433-45, 1988).

**Shirley Cohen**, Targeting Autism (University of California Press, 1998).

**Lisa Lewis**, Special Diets for Special Kids (Arlington, Tex.: Future Horizons, Inc., 1988).

**Uta Frith**, Autism and Asperger Syndrome (Cambridge University Press, 1991).

**Susan Thompson Moore**, Síndrome de Asperger e a Escola Fundamental - soluções práticas para dificuldades acadêmicas e sociais (Associação Mais 1, 2005).







UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ



**GENIT**  
GRUPO DE ESTUDOS EM NEUROINFLAMAÇÃO  
E NEUROTOXICOLOGIA

