



## HISTÓRIA FAMILIAR DE CÂNCER E TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE

Marise Fagundes Silveira<sup>1</sup>  
Fernanda Alves Maia<sup>1</sup>  
Maria Rachel Alves<sup>1</sup>  
Victor Bruno Da Silva<sup>1</sup>  
Ana Júlia Soares Oliveira<sup>1</sup>  
Laura Vicuña Santos Bandeira<sup>1</sup>

**Resumo: Objetivo:** investigar a associação entre a história familiar do câncer e o Transtorno do Espectro do Autismo. **Método:** Realizou-se um estudo de caso-controle constituído por 243 indivíduos com o Transtorno do Espectro do Autismo (casos) e 886 neurotípicos (controles). Foi aplicado um questionário semiestruturado e realizada a regressão logística múltipla. **Resultados:** Observou-se que, tanto na análise bivariada (*odds ratio* - 1,97; Intervalo de confiança de 95%: 1,47-2,63) quanto na análise múltipla (*odds ratio* - 1,53; Intervalo de confiança de 95%: 1,11-2,11), as crianças/adolescentes com o Transtorno do Espectro do Autismo são mais propensas a ter história familiar do câncer, quando comparadas às crianças adolescentes sem o Transtorno do Espectro do Autismo. **Conclusão:** Esses resultados podem ser de utilidade clínica e de saúde pública, e indivíduos diagnosticados com Transtorno do Espectro do Autismo devem ser rastreados com mais frequência para cânceres para os quais possam ter uma suscetibilidade genética.

**Descritores:** Câncer; Transtorno Autístico; Transtorno do Espectro Autista; Estudos de Casos e Controles; Neoplasias.

---

Autor para correspondência: Marise Fagundes Silveira  
E-mail: [ciaestatistica@yahoo.com.br](mailto:ciaestatistica@yahoo.com.br)

1- Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES.

## INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma disfunção do neurodesenvolvimento, caracterizado por vários estágios de gravidade, levando a sintomas que incluem prejuízos na interação social e na comunicação, interesse restrito e comportamento repetitivo.<sup>1-3</sup>

A etiologia do TEA é definida pela interação entre vários genes (poligênica) e fatores ambientais,<sup>1-2</sup> caracterizando um transtorno de herança multifatorial.<sup>1</sup> A ampla variabilidade fenotípica do TEA pode refletir a interação entre genes e ambiente, mas também a interação de múltiplos genes dentro do genoma de um indivíduo, e combinações distintas de genes em diferentes indivíduos.<sup>1</sup>

Fatores genéticos representam cerca de 35 a 40% dentre as causas conhecidas para o TEA, enquanto que 60 a 65% estão relacionados a fatores ambientais pré-natais, perinatais e pós-natais.<sup>3</sup>

O TEA está entre as dez principais causas de incapacidade em todo o mundo em crianças entre 5 e 9 anos de idade,<sup>4</sup> isso pode ser explicado pela ligação entre o TEA e outros problemas de saúde, incluindo o câncer.<sup>5-6</sup>

Estudos sobre as bases genéticas do TEA podem fornecer informações sobre possíveis ligações entre esse transtorno e o câncer, uma vez que essas duas condições podem compartilhar alterações genéticas ou epigenéticas e alterações na via de desenvolvimento metabólico.<sup>7</sup> Pesquisas recentes revelaram que o TEA e o câncer podem compartilhar fatores genéticos<sup>5-6,8-10</sup> e familiares.

Apesar de alguns estudos apontarem uma relação entre o TEA e o câncer, ainda são escassos os estudos analisaram a associação entre esse transtorno e a história de câncer na família (HFC), sendo que nenhum foi realizado na América Latina. Assim, devido à prevalência e o impacto social de

ambas as condições, o presente estudo teve como objetivo investigar a associação entre a HFC e o TEA em uma população de crianças/adolescentes do norte de Minas Gerais.

## MÉTODO

Trata-se de um recorte de um estudo de caso-controle realizado na cidade de Montes Claros, localizada no norte de Minas Gerais – Brasil, intitulado ‘Transtorno do Espectro do Autismo em Montes Claros: um estudo de caso-controle, que investigou as possíveis associações entre o Transtorno do Espectro autista (TEA) e fatores pré, peri e pós-natais.

Para estimar uma OR= 1,9,<sup>11-12</sup> com probabilidade 0,18 de exposição entre os controles,<sup>13</sup> optou-se pelo cálculo do tamanho amostral para estudo de caso e controle independente.<sup>14</sup> O valor considerado como fator de exposição foi a idade materna no parto maior ou igual a 35 anos, pois foi o que apresentou o maior tamanho amostral em relação aos demais testados (idade materna, idade paterna e sexo masculino). Assim, estabeleceu-se um poder do estudo de 80%, nível de significância de 0,05 e quatro controles por caso. Para amenizar possíveis perdas, o tamanho amostral foi acrescido em 10% e adotou-se  $deff=1,5$  para correção do efeito do desenho. O tamanho da amostra necessário foi definido em 213 casos e 930 controles.

As buscas dos casos foram realizadas nos cadastros da Secretaria Municipal de Saúde e nos planos de saúde. Encontrou-se um total de oito clínicas especializadas no atendimento de crianças e adolescentes com o TEA. Foram realizadas visitas nas clínicas mencionadas e na Associação Norte Mineira de Apoio ao Autista (ANDA) para sensibilização da relevância social e científica do estudo. As instituições aceitaram participar e forneceram

uma lista com o nome de crianças/adolescente com diagnóstico estabelecido do TEA, nome da mãe e contato telefônico, totalizando 398 mães. Realizou-se contato via telefone com as mães, para esclarecimento da pesquisa e agendamento de uma visita.

Foram consideradas com o TEA, as crianças/adolescentes com diagnóstico confirmado por profissionais habilitados e cuja mãe respondeu como positiva a pergunta do instrumento de coleta de dados “Seu filho tem diagnóstico do TEA?”. Assim, o grupo caso totalizou 248 crianças e adolescentes com o TEA.

O grupo controle foi composto por crianças e adolescentes sem o TEA, matriculados em 63 escolas da rede pública, filantrópica e privada de Montes Claros. As escolas em que os controles foram selecionados foram as mesmas dos casos. Buscou-se identificar os controles na mesma faixa etária dos casos (2 a 5; 6 a 10 e 11 a 15 anos) na razão de quatro controles por um caso. Porém, no grupo caso havia crianças (n=14) que não estavam frequentando a escola, assim, identificou-se seus respectivos controles, em unidades da Estratégia Saúde da Família (ESF), tais crianças/adolescentes eram neurotípicas, não apresentavam sinais de TEA e não estavam inseridas em ambiente escolar (n=66). A variável sexo, intencionalmente não foi considerada na seleção dos controles, pois existia o interesse em verificar a sua distribuição nessa população, pois ainda não há estudos publicados com esse dado em população brasileira.

Os diretores dessas escolas foram visitados para sensibilização quanto à relevância social e científica da pesquisa. Estes gestores indicaram as crianças/adolescentes e as respectivas mães foram contatadas pelos pesquisadores por meio de duas estratégias, em conformidade com as exigências da escola: Em reuniões regulares da escola ou através de carta-convite contendo informações sobre a fina-

lidade do estudo e sua relevância social e científica.

As mães que devolveram a carta-convite assinada foram contatadas, via telefone, para agendamento de uma visita e esclarecimento sobre a pesquisa. Assim, formou-se um grupo controle totalizando 1006 crianças e adolescentes sem sinais de TEA e considerados neurotípicos.

Utilizou-se o *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT), para fazer o rastreamento de crianças do grupo controle com sinais do TEA.<sup>15</sup> As crianças/adolescentes que as mães responderam como positiva três das seis questões do M-CHAT específicas para o TEA foram consideradas com sinais do TEA e excluídas do estudo. Tais mães foram orientadas a encaminhar seus filhos a profissionais habilitados para uma melhor investigação.

Foram excluídas, de ambos os grupos, crianças/adolescentes que apresentaram Síndrome de Down, Síndrome de Rett e Síndrome do X frágil na tentativa de eliminar possíveis fatores de confusão e comprometimento nos resultados dos fatores associados ao TEA.

O instrumento de coleta dos dados foi construído a partir de uma revisão de literatura. Elaborou-se um questionário semiestruturado contendo 213 questões subdivididas em oito grupos: caracterização do sujeito, características demográficas e socioeconômicas dos pais, fatores pré-natais, eventos ocorridos no parto, fatores neonatais, fatores pós-natais e fatores familiares. Neste artigo será abordado apenas a temática câncer na família e o TEA.

O instrumento foi revisado por uma equipe multidisciplinar de especialistas em TEA. Em seguida iniciou-se o pré-teste aplicando o questionário em 10 mães de crianças com diagnóstico do TEA e em 100 mães de crianças neurotípicas da população em geral. Estes não foram incluídos no estudo.

O instrumento foi aplicado por uma equipe de estudantes participantes de um programa de iniciação científica que receberam treinamento para padronização e uniformização dos procedimentos de aplicação. Aplicou-se esse instrumento às mães do grupo caso no período compreendido entre agosto de 2015 a janeiro de 2016, e às do grupo controle, de fevereiro a setembro de 2016. A aplicação foi realizada em local e horário combinados conforme a disponibilidade das mães participantes e se deu de forma presencial e individual.

As variáveis socioeconômicas e demográficas analisadas foram: sexo, idade, peso ao nascer da criança e tipo de escola da criança, idade dos pais no parto, escolaridade materna e paterna, cor de pele e tabagismo materno, paridade, classe socioeconômica, renda familiar e história familiar de câncer e grau de parentesco dos familiares.

A classe socioeconômica foi avaliada segundo o Critério de Classificação Econômica Brasil.<sup>16</sup> Optou-se por categorizar o nível de escolaridade dos genitores em ensino fundamental, médio e superior. A cor de pele materna foi agrupada em branca e não branca e autodeclarada pela mãe. Paridade correspondeu ao número de filhos nascidos vivos ou mortos. Quanto ao grau de parentesco, foi considerado de primeiro grau os parentes da linha reta pai e mãe, de segundo grau os irmãos e avós, e qualquer outro grau de parentesco foi incluído na categoria “outros graus”.

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

Para avaliar a qualidade de ajuste do modelo foi adotado o teste Hosmer & Lemeshow e a estatística pseudo  $R^2$  Nagelkerke. As análises estatísticas dos dados foram realizadas utilizando-se o software estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* - SPSS versão 23.0 (IBM - Chicago, EUA).

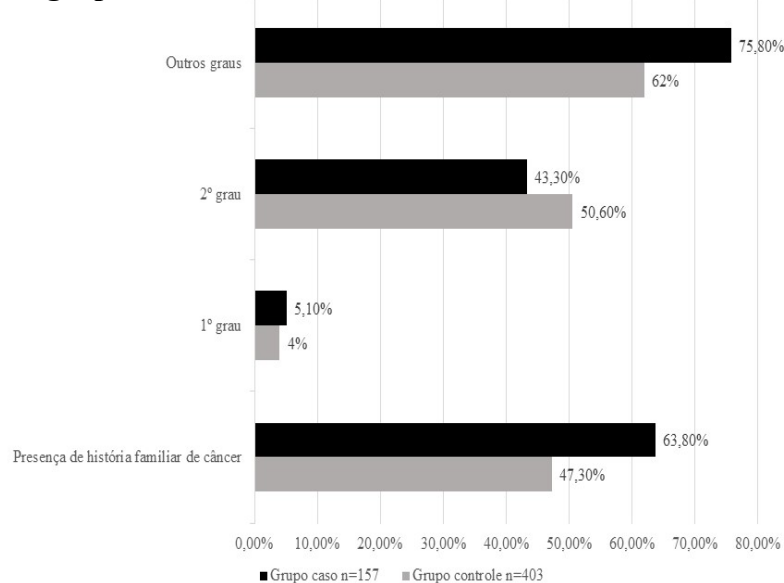
Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual de Montes Claros (parecer nº 534.000/14), e todos os responsáveis pelas crianças/adolescentes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## RESULTADOS

Foram incluídas 1134 crianças/adolescentes dos quais 248 apresentavam diagnóstico do TEA (grupo caso) e 886 não apresentavam sinais do TEA (grupo controle). A maioria da amostra era do sexo masculino, estudava em escolas públicas e/ou filantrópicas e pertencia às classes socioeconômicas B ou C. Constatou-se que havia cerca de quatro meninos para cada menina com TEA no grupo caso, e proporção de um menino para cada menina no grupo controle.

Os participantes dos grupos caso e controle foram pareados por faixa etária e tipo de escola que frequentavam e mostraram-se semelhantes em relação a essas variáveis e à classe social que pertenciam ( $p=0,115$ ). A média de idade foi de 6,4 anos (DP=3,6) no grupo caso e 6,6 anos (DP=3,4) no grupo controle ( $p=0,521$ ), com idade mínima de dois e máxima de 15 anos.

Observou-se que as crianças/adolescentes que possuíam história familiar de câncer eram mais comuns no grupo caso, que no grupo controle, apresentando associação estatisticamente significativa. O grau de parentesco dos familiares foi apresentado no Gráfico 1.

**Gráfico 1 – História familiar de câncer e graus de parentesco dos familiares das crianças/adolescentes dos grupos caso e controle. Montes Claros - MG, 2016.**

Fonte de dados: própria pesquisa

A frequência de indivíduos do grupo caso também foi significativamente maior do que os do grupo controle em relação a nascer com baixo peso. Quanto aos dados dos genitores verificou-se que, a porcentagem de mães de crianças com TEA, com idade no momento do parto maior ou igual a 25 anos, foi superior que aquela observada no grupo controle. Já a idade do pai não mostrou diferença significativa entre os grupos. Em se tratando da escolaridade, houve diferença estatisticamente significativa, com predomínio, na porcentagem de genitores do grupo caso com nível superior, e de genitores com nível fundamental no grupo controle. A

porcentagem de mães que autodeclaram ter cor de pele branca foi significativamente maior no grupo caso. As mães do grupo caso são mais propensas a terem apenas um filho. Não houve diferença entre os grupos em relação ao hábito tabagista das mães. Observou-se ainda que a porcentagem de famílias das crianças/adolescentes com TEA que recebiam mais de seis salários mínimos foi significativamente maior quando comparadas às do grupo controle. Entretanto, o percentual de famílias com renda menor que dois salários mínimos foi significativamente maior no grupo controle (Tabela 1).

**Tabela 1 - Distribuição dos casos e controle segundo história familiar de câncer, características das crianças e dos genitores, Montes Claros -MG, 2016.**

| Variáveis                          | Grupo caso<br>n (%)<br>n=248 | Grupo controle<br>n (%)<br>n=886 | Total*<br>n (%) | p-valor**        |
|------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|-----------------|------------------|
| <b>História familiar de câncer</b> |                              |                                  |                 |                  |
| Sim                                | 157 (63,8)                   | 403 (47,3)                       | 560 (51,0)      | <b>&lt;0,001</b> |
| Não                                | 89 (36,2)                    | 449 (52,7)                       | 538 (49,0)      |                  |
| <b>Dados das crianças</b>          |                              |                                  |                 |                  |
| <b>Sexo</b>                        |                              |                                  |                 |                  |
| Masculino                          | 201 (81,0)                   | 449 (50,7)                       | 650 (57,3)      | <b>&lt;0,001</b> |
| Feminino                           | 47 (19,0)                    | 437 (49,3)                       | 484 (42,7)      |                  |

Continuação da tabela 1.

| Variáveis                                      | Grupo caso<br>n (%)<br>n=248 | Grupo controle<br>n (%)<br>n=886 | Total*<br>n (%) | p-valor**        |
|--|------------------------------|----------------------------------|-----------------|------------------|
| <b>Baixo peso ao nascer (&lt;2.500 gramas)</b> |                              |                                  |                 |                  |
| Sim  | 157 (63,8)                   | 403 (47,3)                       | 560 (51,0)      | <b>&lt;0,001</b> |
| Não  | 208(83,9)                    | 793(89,5)                        | 1001(88,3)      |                  |
| <b>Dados da mãe</b>                            |                              |                                  |                 |                  |
| <b>Idade (parto)</b>                           |                              |                                  |                 |                  |
| ≥35  | 53(21,4)                     | 149(16,8)                        | 202(17,8)       | <b>&lt;0,001</b> |
| 25 a 34  | 149(60,1)                    | 443(50,0)                        | 592(52,2)       | <b>&lt;0,001</b> |
| < 25   | 46(18,5)                     | 294(32,0)                        | 340(30,0)       |                  |
| <b>Escolaridade</b>                            |                              |                                  |                 |                  |
| Ensino Superior                                | 109(44,0)                    | 291(32,9)                        | 400 (35,3)      | <b>0,006</b>     |
| Ensino Médio                                   | 106(42,7)                    | 450(50,9)                        | 556 (49,1)      |                  |
| Ensino Fundamental                             | 33(13,3)                     | 143(16,2)                        | 176 (15,5)      |                  |
| <b>Cor de pele (autodeclarada)</b>             |                              |                                  |                 |                  |
| Branca   | 66(26,6)                     | 149(16,8)                        | 66 (26,6)       | <b>0,001</b>     |
| Não branca                                     | 182(73,4)                    | 737(83,2)                        | 182 (73,4)      |                  |
| <b>Paridade</b>                                |                              |                                  |                 |                  |
| 1  | 90(36,7)                     | 245(28,7)                        | 335(30,5)       | <b>0,015</b>     |
| > 1  | 155(63,3)                    | 610(71,3)                        | 765(69,5)       |                  |
| <b>Tabagismo</b>                               |                              |                                  |                 |                  |
| Não  | 239 (97,6)                   | 845 (97,1)                       | 1084 (97,2)     | <b>0,721</b>     |
| Sim  | 6 (2,4)                      | 25 (2,9)                         | 31 (2,8)        |                  |
| <b>Dados do pai</b>                            |                              |                                  |                 |                  |
| <b>Idade (parto)</b>                           |                              |                                  |                 |                  |
| <35  | 152(61,3)                    | 595(67,2)                        | 747(65,9)       | <b>0,085</b>     |
| ≥35  | 96(38,7)                     | 291(32,8)                        | 387(34,1)       |                  |
| <b>Escolaridade</b>                            |                              |                                  |                 |                  |
| Ensino Superior                                | 72(30,3)                     | 162(19,1)                        | 72 (30,3)       | <b>0,001</b>     |
| Ensino Médio                                   | 113(47,5)                    | 433(51,2)                        | 113 (47,5)      |                  |
| Ensino Fundamental                             | 53(22,3)                     | 252(29,7)                        | 53 (22,3)       |                  |
| <b>Renda Familiar***</b>                       |                              |                                  |                 |                  |
| > 6 salários mínimos                           | 55(22,2)                     | 134(15,1)                        | 189 (16,7)      | <b>0,031</b>     |
| 2-6 salários mínimos                           | 97(39,1)                     | 373(42,1)                        | 470 (41,4)      |                  |
| < 2 salários mínimos                           | 96(38,7)                     | 379(42,8)                        | 475 (41,9)      |                  |

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

\*\*Teste Qui-quadrado

\*\*\*Salário mínimo vigente: R\$ 880,00.

\*\*\*\*Fonte de dados: própria pesquisa

Após análise de regressão logística múltipla ajustada para história familiar do TEA, sexo, baixo peso ao nascer, paridade, idade e cor da pele da mãe, a variável história familiar de câncer manteve associação positiva e significativa com o TEA (OR= 1,53; IC95%:1,11-2,11) (Tabela 2).



**Tabela 2 - Odds ratio bruta e ajustada, com respectivos intervalos de 95% de confiança, para o Transtorno do Espectro do Autismo segundo história familiar de câncer, características das crianças e dos genitores. Montes Claros - MG, 2016.**

| Variáveis                              | ORb (IC95%)      | p-valor* | ORa (IC95%)      | p-valor* |
|--|------------------|----------|------------------|----------|
| <b>História familiar de câncer</b>     |                  |          |                  |          |
| Sim                                    | 1,97 (1,47-2,63) | <0,001   | 1,53 (1,11-2,11) | 0,010    |
| Não                                    | 1,00             |          | 1,00             |          |
| <b>Dados das crianças</b>              |                  |          |                  |          |
| <b>Sexo</b>                            |                  |          |                  |          |
| Masculino                              | 4,16 (2,65-5,87) | <0,001   | 3,91 (2,72-5,62) | <0,001   |
| Feminino                               | 1,00             |          | 1,00             |          |
| <b>Baixo peso ao nascer</b>            |                  |          |                  |          |
| Sim                                    | 1,66 (1,11-2,48) | 0,013    | 1,88 (1,21-2,94) | 0,005    |
| Não                                    | 1,00             |          | 1,00             |          |
| <b>Dados da mãe</b>                    |                  |          |                  |          |
| <b>Idade (parto)</b>                   |                  |          |                  |          |
| ≥35                                    | 2,27 (1,46-3,54) | <0,001   | 2,07 (2,27-3,40) | 0,004    |
| 25-34                                  | 2,15 (1,50-3,09) | <0,001   | 2,07 (1,40-3,06) | <0,001   |
| < 25                                   | 1,00             |          | 1,00             |          |
| <b>Cor de pele mãe (autodeclarada)</b> |                  |          |                  |          |
| Branca                                 | 1,79(1,29-2,50)  | 0,001    | 1,58 (1,08-2,30) | 0,018    |
| Não branca                             | 1,00             |          | 1,00             |          |
| <b>Paridade</b>                        |                  |          |                  |          |
| 1                                      | 1,45 (1,07-1,95) | <0,001   | 1,76 (1,20-2,59) | 0,004    |
| > 1                                    | 1,00             |          | 1,00             |          |

ORb= Odds bruta; ORa= Odds ratio ajustada; IC: Intervalo de confiança. Ajustado por história familiar do TEA.

\*Teste qui-quadrado.

X<sup>2</sup>HL = 10,63 (p=0,224); Pseudo R<sup>2</sup>N =0,208; -2 logV =972,02.

HL= teste Hosmer-Lemeshow; N= Nagelkerke; V= Verossimilhança.

Fonte de dados: própria pesquisa

## DISCUSSÃO

Nos últimos anos, alguns estudos têm chamado atenção para a possível relação entre o câncer e o TEA.<sup>5-6,8-10</sup> O que, a princípio, causou estranheza por serem condições que aparentemente não apresentavam fatores em comum. Entretanto, dado ao alto grau de heterogeneidade genética, clínica e etiológica observada tanto no TEA como no câncer, tem-se encontrado relação entre ambas condições. Essa observação é intrigante, mas não inteiramente nova. Muitos genes importantes para

para o neurodesenvolvimento também estão implicados como potenciais condutores de doença neoplásica.<sup>6</sup>

Neste estudo de caso-controle que investigou a HFC e o TEA, em uma população brasileira, observou-se que, tanto na análise bivariada quanto na análise múltipla, as crianças/adolescentes com o TEA são mais propensas a ter HFC, quando comparadas às crianças adolescentes sem o TEA. A HFC, no grupo caso, foi mais comum em parentes de primeiro grau (pai e/ou mãe) e em qualquer outro grau de parentesco (primos, tios, bisavôs, etc.), exceto em parentes de segundo grau (irmãs/irmãos e avôs/

avós).

Resultados semelhantes foram encontrado por Ingudomnukul *et al.*<sup>17</sup> que encontraram que mulheres e crianças com o TEA tiveram uma maior incidência de ter um ou mais parentes próximos com câncer. Esses autores ainda verificaram que mães de crianças com o TEA também apresentavam uma maior HFC em comparação com controles. Além disso, mães de crianças com o TEA demonstraram ter aproximadamente 50% mais chances de morrer de câncer do que aquelas de descendentes sem o TEA.<sup>18</sup>

Kao *et al.*<sup>19</sup> verificaram associações epidemiológicas entre a prevalência do TEA e a incidência de câncer, e apontaram que pode haver uma associação entre o TEA e formas específicas de câncer. Darbro *et al.*<sup>6</sup> verificaram que pessoas com o TEA apresentaram um aumento na variação rara de codificação dos oncogenes, mas diminuíram as taxas de câncer em comparação com os controles. E essas diferenças foram mais evidentes entre as pessoas mais jovens, com idade de 0 a 14 anos, com uma taxa quase 10 vezes menor de neoplasias.<sup>6</sup> Esse fato pode explicar os achados do presente estudo que apontaram maior porcentagem de HFC em relação ao grau de parentesco, exceto no segundo grau, uma vez que foi o grupo com maior número de pessoas com idade mais avançada.

Existem aproximadamente 800 genes relacionados ao TEA e 3500 genes associados ao câncer, destes, aproximadamente 138 genes são comuns entre o TEA e o câncer.<sup>8</sup> Esses genes, observados tanto no TEA como câncer, são amplamente expressos e estão envolvidos em uma variedade de atividades biológicas,<sup>9</sup> tais como, processos relacionados ao sistema imunológico, à inflamação, à disfunção mitocondrial,<sup>10</sup> e às vias de transdução de sinal que envolve processos metabólicos.<sup>8</sup> Assim, é razoável esperar que diferentes subgrupos de indivíduos com o TEA apresentem diferentes padrões de associação com o câncer.<sup>10</sup>

Além dos fatores genéticos, outros mecanismos podem estar envolvidos com o câncer, como os efeitos pré-natais sobre os reservatórios de células-tronco,<sup>20</sup> e sobre os níveis hormonais no desenvolvimento de cânceres.<sup>7</sup>

Em relação aos fatores prenatais, no final dos anos 90, Baron-Cohen desenvolveu uma teoria para explicar o autismo, “teoria empolando-sistemizadora”, segundo a qual haveria diferenças psicológicas típicas entre os sexos. Nessa teoria, a hipótese é de que o cérebro feminino é mais desenvolvido para a empatia, enquanto o masculino para a sistematização. Neste contexto, o TEA representaria uma forma extrema de “cérebro masculino” com falta de empatia, associada a uma capacidade de sistematização total ou superior. A teoria do “cérebro extremamente masculino (*extreme male brain* - EMB) sugere que o TEA faz parte de um contínuo relacionado às diferenças de sexo e que sua causa pode ser a hipermerilização no nível biológico.<sup>21</sup>

Essas teorias postulam que o aumento dos sinais de proliferação celular, devido a níveis aumentados de esteróides sexuais ou defeitos de *imprinting*, pode desregular o crescimento e desencadear malignidade em células mitóticas, enquanto que em células pós-mitóticas, como neurônios, afetam outras propriedades de crescimento (neurodesenvolvimento).<sup>6</sup> Assim, pode prever uma incidência maior de câncer no TEA, em parte devido ao crescimento aumentado (que modula o risco de câncer) e, em parte, aos efeitos da desregulação do gene impresso na evolução somática do câncer.<sup>7</sup> O neurodesenvolvimento e a oncogênese são processos que ocorrem em múltiplos estágios, e é possível que a sinalização através das mesmas vias de proliferação celular possa ter efeitos diferentes dependendo do tempo embriológico, bem como do tipo celular e do estado mitótico.<sup>6</sup>

A teoria do “cérebro extremamente masculino” também poderia explicar outro achado em nosso estudo, que crianças/adolescentes com o TEA



apresentaram uma chance de aproximadamente de quatro vezes de ser do sexo masculino. Proporção de quatro crianças do sexo masculino para uma do sexo feminino também foram encontrados em outras regiões do mundo.<sup>22-25</sup>

Verificou-se, ainda, que crianças/adolescentes com o TEA apresentaram maior chance de ter nascido com peso inferior a 2.500g, de ter mães com idade superior a 24 anos, cor da pele branca e ter apenas um filho.

Várias explicações têm sido relatadas para justificar a possível relação do TEA com o aumento da idade materna, dentre elas, destacam-se a mutação de novo<sup>26-27</sup> e a epigenética.<sup>1</sup> Conforme descrito anteriormente, alterações epigenéticas também podem estar relacionados ao câncer.<sup>7</sup> Além disso, complicações na gestação e no parto ainda podem ter relação com o TEA.<sup>23-25</sup> Essas complicações são mais evidentes em mulheres mais velhas, visto que, à medida que o corpo feminino envelhece, suas funções tornam-se críticas para a concepção saudável, para o desenvolvimento fetal e o desenvolvimento pós-natal.<sup>28</sup>

Entre as limitações deste estudo, pode-se pontuar a possibilidade de viés de memória na resposta das mães, contudo para amenizar essa limitação, foi solicitado às mães o cartão de pré-natal e a caderneta de vacina no momento da entrevista, visando à confirmação dos dados, e verificou-se coerência entre os relatos das mães e os documentos. Outra limitação foi o fato de o diagnóstico do TEA das crianças/adolescentes não ter sido realizado pela equipe de pesquisadores da presente pesquisa, impossibilitando verificar o critério adotado. Vale ressaltar que todos os indivíduos incluídos no grupo caso estavam em acompanhamento de profissionais habilitados e especializados em TEA, o que permitiu assegurar que eles apresentavam o transtorno. Outro aspecto relevante diz respeito à

ausência de informações sobre o tipo de câncer que os familiares apresentavam, impossibilitando a verificação de qual tipo de câncer seria mais comum em familiares de crianças/adolescentes com o TEA.

Vale ressaltar que este é o primeiro estudo sobre a HFC e o TEA realizado na América Latina com uma dimensão amostral dessa magnitude (248 casos e 886 controles), cujos principais pontos fortes incluem aproximadamente quatro controles por caso; e seleção aleatória de controles representativos da população em geral, com rastreamento de possíveis crianças com sinais do TEA.

## CONCLUSÃO

Verificamos que crianças/adolescentes com o TEA tem maior chance de ter familiares com HFC. Esses achados estão de acordo com Wen et al.<sup>9</sup> que sugeriram que genes associados ao TEA podem contribuir não apenas para as características centrais do TEA, mas também para a vulnerabilidade a outros problemas crônicos e sistêmicos, como o câncer.

Embora as evidências científicas apontem para a presença de associações entre o TEA e o câncer, mais estudos populacionais e moleculares são necessários para investigar a conexão de outros fatores genéticos e familiares que contribuem para o TEA e o câncer. Esses estudos podem ser de utilidade clínica e de saúde pública, e indivíduos diagnosticados com TEA devem ser rastreados com mais frequência para cânceres para os quais possam ter uma suscetibilidade genética.

## REFERENCIAS

1. Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, Kermarrec S, Cohen D, Bronsard G, *et al.* Gene × Environment

- interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Front Psychiatry*. 2014;5:53.
2. Keil KP, Lein PJ. DNA methylation: a mechanism linking environmental chemical exposures to risk of autism spectrum disorders? *Environmental epigenetics* 2016;2(1).
  3. Froehlich-Santino W, Londono Tobon A, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, *et al.* Prenatal and perinatal risk factors in a twin study of autism spectrum disorders. *J Psychiatr Res*. 2014;54:100-8.
  4. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1151-1210.
  5. Chiang HL, Liu CJ, Hu YW, Chen SC, Hu LY, Shen CC, *et al.* Risk of cancer in children, adolescents, and young adults with autistic disorder. *J Pediatr*. 2015 Feb;166(2):418-23.e1.
  6. Darbro BW, Singh R, Zimmerman MB, Mahajan VB, Bassuk AG. Autism linked to increased oncogene mutations but decreased Cancer rate. *PLoS One*. 2016;11(3):e0149041.
  7. Crespi B. Autism and cancer risk. *Autism Res*. 2011;4(4):302-10.
  8. Gabrielli AP, Manzardo AM, Butler MG. GeneAnalytics Pathways and Profiling of Shared Autism and Cancer Genes. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5).
  9. Wen Y, Alshikho MJ, Herbert MR. Pathway Network Analyses for Autism Reveal Multisystem Involvement, Major Overlaps with Other Diseases and Convergence upon MAPK and Calcium Signaling. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153329.
  10. Forés-Martos J, Catalá-López F, Sánchez-Valle J, Ibáñez K, Tejero H, Palma-Gudiel H, *et al.* Transcriptomic metaanalyses of autistic brains reveals shared gene expression and biological pathway abnormalities with cancer. *Mol Autism*. 2019;10:17.
  11. Quinlan CA, McVeigh KH, Driver CR, Govind P, Karpati A. Parental Age and Autism Spectrum Disorders Among New York City Children 0-36 Months of Age. *Matern Child Health J*. 2015;19(8):1783-90.
  12. Budi LPR, Sitaresmi MN, Windiani IGAT. Paternal and maternal age at pregnancy and autism spectrum disorders in offspring. *Paediatr Indones*. 2015; 55(6):345-51.
  13. Xavier RB, Jannotti CB, Silva KSd, Martins AdC. Risco reprodutivo e renda familiar: análise do perfil de gestantes. *Ciência & Saúde Coletiva* 2013;18:1161-71.
  14. Lwanga SK, Lemeshow S, World Health Organization (WHO). *Determinación del tamaño de las muestras en los estudios sanitarios: manual práctico*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1991. 92p.
  15. Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2001;31(2):131-44.
  16. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa - ABEP. *Critério Brasil 2015 e atualização da distribuição de classes para 2016*. Brasília: ABEP; 2016.
  17. Ingudomnukul E, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Knickmeyer R. Elevated rates of testosterone-related disorders in women with autism spectrum conditions. *Horm Behav*. 2007;51(5):597-604.
  18. Fairthorne J, Hammond G, Bourke J, Jacoby P, Leonard H. Early mortality and primary causes of death in mothers of children with intellectual disability or autism spectrum disorder: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2014;9(12):e113430.
  19. Kao HT, Buka SL, Kelsey KT, Gruber DF, Porton B. The correlation between rates of cancer and autism: an exploratory ecological investigation. *PLoS One*. 2010;5(2):e9372.
  20. Baik I, Devito WJ, Ballen K, Becker PS, Okulicz

W, Liu Q, et al. Association of fetal hormone levels with stem cell potential: evidence for early life roots of human cancer. *Cancer Res.* 2005 Jan 1;65(1):358-63.

21. Baron-Cohen S. The extreme male brain theory of autism. *Trends Cogn Sci.* 2002 Jun 1;6(6):248-254.

22. Hadjkacem I, Ayadi H, Turki M, Yaich S, Khemekhem K, Walha A, et al. Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder. *J Pediatr.* 2016;92(6):595-601.

23. Maramara LA, He W, Ming X. Pre- and perinatal risk factors for autism spectrum disorder in a New Jersey cohort. *J Child Neurol.* 2014;29(12):1645-51.

24. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *J Autism Dev Disord.* 2011;41(7):891-902.

25. Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Agerbo E, et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol.* 2005;161(10):916-25.

26. Byars SG, Boomsma JJ. Opposite differential risks for autism and schizophrenia based on maternal age, paternal age, and parental age differences. *Evol Med Public Health.* 2016;2016(1):286-98.

27. Wong WS, Solomon BD, Bodian DL, Kothiyal P, Eley G, Huddleston KC, et al. New observations on maternal age effect on germline de novo mutations. *Nat Commun.* 2016;7:10486.

28. Myrskylä M, Fenelon A. Maternal age and offspring adult health: evidence from the health and retirement study. *Demography.* 2012;49(4):1231-57.