

## Transtorno do espectro do autismo e idade dos genitores: estudo de caso-controle no Brasil

Autism spectrum disorder and parents' age: a case-control study in Brazil

Trastorno del espectro de autismo y edad de los progenitores: estudio de caso-control en Brasil

Fernanda Alves Maia <sup>1</sup>  
Maria Tereza Carvalho Almeida <sup>1</sup>  
Maria Rachel Alves <sup>1</sup>  
Laura Vicuña Santos Bandeira <sup>1</sup>  
Victor Bruno da Silva <sup>1</sup>  
Nathália Ferreira Nunes <sup>1</sup>  
Leila Cristina Gonçalves Cardoso <sup>1</sup>  
Marise Fagundes Silveira <sup>1</sup>

doi: 10.1590/0102-311X00109917

### Resumo

O transtorno do espectro do autismo (TEA) tem se tornado um problema de saúde pública, com grande impacto familiar, social e econômico. O objetivo deste trabalho foi estimar a associação entre o TEA e a idade dos genitores no momento do parto. Realizou-se um estudo de caso-controle constituído por 243 indivíduos com o TEA (casos) e 886 neurotípicos (controles). Foi aplicado um questionário semiestruturado e realizada a regressão logística múltipla. Associações entre o TEA e as idades paterna (em anos) entre 25 e 34 (OR = 1,65; IC95%: 1,01-2,71), 35 e 44 (OR = 1,62; IC95%: 0,96-2,73) e  $\geq 45$  (OR = 2,44; IC95%: 1,14-5,00); e materna entre 25 e 34 (OR = 2,38; IC95%: 1,54-3,37) e  $\geq 35$  (OR = 2,09; IC95%: 1,29-3,39) foram significativas quando avaliadas em modelos independentes. Porém, quando incluídas em um mesmo modelo apenas as idades maternas entre 25 e 34 (OR = 2,27; IC95%: 1,45-3,55) e  $\geq 35$  (OR = 2,15; IC95%: 1,21-3,83) se mantiveram associadas. A magnitude da associação foi maior quando ambos os genitores apresentavam idades avançadas (OR = 4,87; IC95%: 1,71-13,80). Os resultados encontrados podem ter importantes implicações para a psiquiatria clínica e a saúde pública, pois a idade dos genitores, no momento do parto, tem aumentado. Deve-se enfatizar a prevenção da idade reprodutiva tardia e o rastreamento e o acompanhamento das crianças geradas por estes casais.

Transtorno Autístico; Gravidez; Idade Materna; Idade Paterna

### Correspondência

F. A. Maia  
Rua Treze A 249, Montes Claros, MG 39400-000, Brasil.  
falvesmaia@gmail.com

<sup>1</sup> Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, Brasil.



## Introdução

O transtorno do espectro do autismo (TEA) afeta o processamento da informação no cérebro, levando a sintomas que incluem prejuízos na interação social e na comunicação, interesse restrito e comportamento repetitivo que são tipicamente detectáveis na primeira infância <sup>1</sup>. O TEA tem se tornado um sério problema de saúde pública com grande impacto econômico, familiar e social. Os gastos públicos com esse transtorno foram estimados, para o ano de 2012, em £ 34 bilhões no Reino Unido; e US\$ 3,2 milhões a 126 bilhões nos Estados Unidos, Austrália e Canadá <sup>2</sup>.

O TEA é definido pela interação entre vários genes e fatores ambientais <sup>3,4,5,6,7</sup>. Estudos com gêmeos monozigóticos têm apontado uma taxa de concordância incompleta <sup>3,8,9</sup>, o que reforça a contribuição de fatores ambientais na etiologia do TEA <sup>6</sup>. E estudos moleculares têm destacado a epigenética no desenvolvimento cerebral como um processo potencialmente causador desse transtorno <sup>6,10</sup>.

O papel dos fatores ambientais na determinação do TEA é consistente com a heterogeneidade clínica, característica marcante desse transtorno, e sugere uma explicação para o aumento dos casos nas últimas décadas <sup>7</sup>. O TEA passou de 4 a 5 casos por 10 mil nascimentos na década de 1960 para cerca de 40 a 60 casos a cada 10 mil no ano de 2009 <sup>11</sup>. Em um estudo desenvolvido com crianças norte-americanas, no ano de 2014, observou-se uma prevalência de 1 para 59 indivíduos <sup>12</sup>.

Observou-se, também, ao longo dos anos, aumento na média de idade dos genitores na gravidez <sup>13,14,15,16</sup>. Assim, a idade dos genitores tem sido estudada como um potencial fator de risco para o TEA em seus descendentes. Entretanto, os resultados são inconsistentes, apesar das meta-análises publicadas sobre a idade do pai <sup>17</sup>, a idade da mãe <sup>18</sup> e ambas as idades <sup>19</sup>. Alguns trabalhos apontam ainda que tanto a idade paterna quanto a materna <sup>14,15,16,20,21,22,23,24,25,26,27,28</sup>, apenas a idade paterna <sup>17,29,30,31,32,33,34</sup>, ou apenas a idade materna <sup>35,36</sup> são consideradas fatores de risco para o TEA. Além disso, Larsson et al. <sup>37</sup> não encontraram associação entre a idade dos genitores e o TEA.

É pertinente ressaltar que os principais estudos foram conduzidos predominantemente em países de alta renda (Estados Unidos <sup>14,15,20,22</sup>, Dinamarca <sup>24,28</sup>, Noruega <sup>28</sup>, Israel <sup>29</sup>, Austrália <sup>28</sup>, Suécia <sup>16,17,31</sup>, Reino Unido <sup>31</sup> e Japão <sup>30</sup>) e nenhum foi realizado na América do Sul. Nesse sentido, este trabalho teve como objetivo estimar, em uma população brasileira, a magnitude da associação entre o TEA e a idade dos genitores no momento do parto.

## Metodologia

### Tipo e local do estudo

Este é um recorte de um estudo de caso-controle, intitulado *Transtorno do Espectro do Autismo em Montes Claros: Um Estudo de Caso-controle*, que investigou as associações entre o TEA e os fatores pré, peri e pós-natais.

O cenário deste estudo foi a cidade de Montes Claros, localizada no norte do Estado de Minas Gerais, Brasil.

### Tamanho amostral

Na perspectiva de estimar razão de chances (OR) = 1,9 <sup>26,34</sup> e probabilidade 0,18 de exposição entre os controles <sup>38</sup>, planejou-se o cálculo do tamanho amostral para estudo de caso e controle independente <sup>39</sup>. Neste estudo, estava prevista análise de vários fatores de exposição, então, considerou-se valores referentes ao fator de exposição idade materna no parto  $\geq 35$  anos, por ter fornecido o maior tamanho amostral dentre os demais testados (sexo masculino, idade materna e idade paterna). Definiu-se um poder do estudo de 80%, nível de significância de 0,05 e quatro controles por caso. Para compensar possíveis perdas, aumentou-se 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.

### **Seleção dos casos**

Foram realizadas buscas nos cadastros da Secretaria Municipal de Saúde e nos planos de saúde. Identificaram-se oito clínicas (seis com atendimento particular e/ou por convênio médico e duas públicas) especializadas no atendimento a pessoas com o TEA e a Associação Norte-mineira de Apoio ao Autista (ANDA). As clínicas identificadas, assim como a ANDA, foram visitadas e sensibilizadas sobre a importância social e científica do trabalho. Todas concordaram em participar e forneceram uma lista contendo o nome da pessoa (independentemente da idade) com o laudo médico para o TEA, nome da mãe e telefone de contato, totalizando 398 mães.

Constituíram critérios de inclusão no grupo caso indivíduos que possuíam laudo médico com diagnóstico do TEA, confirmado pelos profissionais (fonoaudiólogos, psicólogos e médicos) que os atendiam nas referidas instituições, e cujas mães responderam positivamente à pergunta do instrumento de coleta de dados “Seu filho tem diagnóstico do TEA?”.

Após três tentativas de contato via telefone com as 398 mães, 332 atenderam a ligação e 304 concordaram em agendar uma visita para maiores esclarecimentos sobre o trabalho, e destas, 278 aceitaram participar. Entretanto, após a aplicação do instrumento identificaram-se 25 mães que não responderam positivamente à pergunta sobre o diagnóstico do TEA. Assim, após os critérios de inclusão, o grupo caso compreendeu 253 pessoas com idades entre 2 e 15 anos, o que de acordo com a Organização Mundial da Saúde – OMS (2006 e 2007) compreende a faixa etária de crianças e adolescentes. Participaram deste estudo crianças e adolescentes que residiam na cidade de Montes Claros, e também em outras cidades da macrorregião norte de Minas Gerais, tais como Bocaiúva, Pirapora, Janaúba, Januária, Salinas, entre outras. Esse fato se deu por se tratar de clínicas e associação de referência em atendimento ao TEA na região.

### **Seleção dos controles**

O grupo controle foi constituído por crianças e adolescentes neurotípicos, que não apresentavam sinais do TEA, matriculadas em 63 escolas regulares da rede pública, filantrópica e privada de Montes Claros. As escolas onde os controles foram selecionados foram as mesmas dos casos. Entretanto, no grupo caso havia crianças com idades de até quatro anos ( $n = 14$ ) que não estavam frequentando a escola, assim, para seus respectivos controles, identificou-se em unidades da Estratégia Saúde da Família (ESF) crianças neurotípicas que não estavam inseridas em ambiente escolar ( $n = 66$ ) com esta mesma faixa etária. 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. Ressalta-se que, intencionalmente, a variável sexo não foi considerada na seleção dos controles por haver interesse em verificar a sua distribuição nesta população, pois ainda não há estudos publicados com este dado em população brasileira.

Foram realizadas visitas aos diretores dessas escolas para sensibilizá-los quanto à importância do trabalho. As crianças e adolescentes foram indicados pelos gestores e foram excluídos do estudo aqueles que apresentavam laudo médico para TEA e os que os educadores suspeitavam de algum transtorno psiquiátrico. As mães dessas crianças e adolescentes foram contatadas pelos pesquisadores por meio de duas estratégias, conforme exigência da escola: carta-convite informando o propósito e importância do estudo, ou em reuniões regulares na escola. As mães que devolveram a carta-convite assinada foram contatadas, via telefone, para agendamento de uma visita e esclarecimento sobre o estudo. Assim, foram incluídos no grupo controle um total de 1.006 crianças e adolescentes neurotípicos.

Para fazer o rastreamento de crianças do grupo controle com sinais do TEA foi aplicado o *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-chat), instrumento composto por 23 perguntas com opção de respostas “sim” ou “não”, e destas, seis são específicas para o TEA<sup>40</sup>. Por se tratar de um instrumento para o rastreamento de crianças com 18 a 24 meses de idade, as mães foram orientadas a respondê-lo considerando os filhos nesta faixa etária. As crianças e adolescentes cujas mães responderam como positivas duas das seis questões do M-chat específicas para o TEA foram considerados com sinais do TEA e excluídos do estudo. Essas mães estão sendo orientadas a encaminhar seus filhos a profissionais habilitados, para uma melhor investigação.

Foram excluídos, de ambos os grupos, crianças e adolescentes que apresentaram outras comorbidades associadas ao TEA, tais como síndrome de Down, síndrome de Rett, síndrome do X frágil.

As comorbidades podem constituir fator de confusão, podendo interferir nos resultados dos fatores associados ao TEA.

### **Instrumento de coleta de dados**

O instrumento de coleta dos dados foi elaborado valendo-se de uma revisão da literatura realizada nas bases de dados LILACS, MEDLINE e PubMed, nos anos de 2000 a 2014. Utilizaram-se, como descritores de assunto, “pregnancy”, “prenatal”, “perinatal”, “postnatal” e “neonatal”. Após a leitura de todos os estudos incluídos, 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.

O instrumento foi revisado por uma equipe multiprofissional de especialistas em TEA, composta por três fonoaudiólogas, uma psicopedagoga, uma neuropediatra, uma pediatra, uma homeopata, uma psicóloga, uma bióloga e uma farmacêutica. Em seguida, foi pré-testado em dez mães de crianças com diagnóstico do TEA e em 100 mães de crianças neurotípicas da população em geral. Os questionários aplicados nesse pré-teste não foram incluídos no estudo.

Esse instrumento foi aplicado por uma equipe de estudantes graduandos dos cursos de medicina, enfermagem e engenharia, participantes de um programa de iniciação científica. A equipe recebeu previamente um treinamento para padronizar e uniformizar a realização desse procedimento.

Após correções, esse instrumento foi aplicado ao grupo caso no período de agosto de 2015 a janeiro de 2016, e ao grupo controle, de fevereiro a setembro de 2016. A aplicação aconteceu de forma presencial e individual, em local e horário combinados de acordo com a disponibilidade das mães.

### **Análises dos dados**

Inicialmente, foram realizadas análises descritivas de todas as variáveis investigadas por meio de suas distribuições de frequência, de acordo com os grupos caso e controle.

Nas análises bivariada e múltipla, as variáveis independentes “idades materna e paterna no momento do parto” foram consideradas como exposição principal do estudo. As faixas etárias materna e paterna foram categorizadas em intervalos de dez anos. Foi criada outra variável “idade dos genitores” em que foram incluídos grupos combinados segundo idades dos genitores: Grupo 1, caracterizado por genitores jovens (ambos com idade  $\leq 25$  anos); Grupo 2, um dos genitores jovem e o outro com idade intermediária (mãe com idade entre 25 e 34 e pai com idade entre 25 e 44 anos); Grupo 3, ambos os genitores com idade intermediária; Grupo 4, um dos genitores com idade avançada (mãe  $\geq 35$  e pai  $\geq 45$ ); e Grupo 5, ambos os genitores com idade avançada (Tabela 1).

As variáveis de confusão consideradas no presente trabalho foram: características socioeconômicas e demográficas dos genitores (nível de escolaridade, classe socioeconômica, cor da pele materna, atividade ocupacional com exposição a produto tóxico, tabagismo materno e paridade) e características da criança (sexo, idade, ordem de nascimento, peso ao nascer e prematuridade).

O nível de escolaridade dos genitores foi categorizado em Ensino Fundamental, Médio e Superior. A classe socioeconômica (A ou B, C, D ou E) foi avaliada segundo o *Critério de Classificação Econômica*

**Tabela 1**

Classificação das idades paternas e maternas de acordo com grupos combinados por faixa etária.

Idade materna (anos)	Idade paterna (anos)		
	< 25	25-44	$\geq 45$
< 25	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 4
25-34	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
$\geq 35$	Grupo 4	Grupo 4	Grupo 5

*Brasil* 41. A cor da pele materna foi autodeclarada pela mãe e agrupada em branca e não branca. A atividade ocupacional, com exposição dos genitores a produto tóxico, foi considerada quando houve exposição antes e/ou durante a gravidez. Mãe tabagista foi definida quando usou qualquer tipo de cigarro durante a gestação, independentemente do número de cigarros consumidos. Paridade correspondeu ao número de filhos nascidos vivos ou mortos. O peso ao nascer foi definido pela primeira medição após o nascimento, sendo normal aquele igual ou superior a 2.500g. Foi considerada prematura a criança que nasceu com idade gestacional inferior a 37 semanas.

As análises bivariadas foram conduzidas usando-se o teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) para variáveis categóricas, e o teste de Mann-Whitney para as variáveis numéricas, sendo que as variáveis que apresentaram nível descritivo (valor de p) menor que 0,20 foram selecionadas para o modelo múltiplo. Foi realizado, ainda, o teste de correlação de Spearman entre a idade (em anos) dos genitores no momento do parto. Na análise múltipla, usou-se o modelo de regressão logística com procedimento passo a passo (*stepwise backward*), adotando-se nível de significância de  $\alpha = 0,05$ . A magnitude da associação entre o desfecho e as variáveis independentes foi estimada pela OR bruta e ajustada, com respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%). Foram também construídos os gráficos (diagrama de dispersão) das OR brutas, segundo idades paterna e materna no momento do parto.

Foram ajustados quatro modelos múltiplos: Modelo 1, incluindo apenas a idade paterna; Modelo 2, apenas a idade materna; Modelo 3, ambas as idades, paterna e materna; e Modelo 4, grupos combinados de idades dos genitores. Todos os modelos foram ajustados pelas demais variáveis de confusão.

Para avaliar a qualidade de ajuste dos modelos, utilizaram-se as seguintes estatísticas: teste Hosmer & Lemeshow e pseudo  $R^2$  Nagelkerke. Todos os dados foram analisados usando-se o programa estatístico IBM SPSS, versão 23.0 (IBM Corp., Armonk, Estados Unidos).

### **Aspectos éticos**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros, sob o parecer nº 534.000/14. Após o esclarecimento sobre os objetivos, responsabilidades e procedimentos do trabalho, as mães que aceitaram participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### **Resultados**

O grupo caso compreendeu 253 crianças e adolescentes com o TEA, e o grupo controle 1.006 sem diagnóstico deste transtorno. Foram excluídas, do grupo caso, duas crianças com síndrome de Down, uma com síndrome de Rett e duas com síndrome do X frágil; e do grupo controle, 120 com sinais do TEA, conferindo uma razão entre os grupos de 1 por 3,6. Assim, a amostra final foi constituída por 1.134 crianças e adolescentes, sendo 248 com diagnóstico do TEA (grupo caso) e 886 neurotípicos, sem sinais do TEA (grupo controle).

A média de idades das crianças e adolescentes nos dois grupos foi semelhante ( $p = 0,398$ ), com 6,4 anos ( $\pm 3,5$ ) (grupo caso) e 6,6 ( $\pm 3,4$ ) (grupo controle). A distribuição da faixa etária foi uniforme entre os grupos ( $p = 0,305$ ): sendo que 48,6% do grupo caso e 42,5% do grupo controle estavam na faixa etária de dois a cinco anos; 36% do grupo caso e 43% do grupo controle na faixa etária de seis a 10 anos; e 15,4% do grupo caso e 14,5% do grupo controle estavam na faixa etária de 11 a 15 anos. Os grupos também foram semelhantes em relação à classe social ( $p = 0,320$ ): 57,1% das famílias pertenciam às classes sociais A ou B (56,2% do grupo controle e 60,1% do grupo caso); 38,9% pertenciam à classe C (40% do grupo controle e 35,1% do grupo caso); e 4% pertenciam às classes D ou E (3,8% do grupo controle e 4,8% do grupo caso). Os grupos, caso e controle, apresentaram, ainda, distribuição semelhante quanto ao tipo de escola que frequentavam ( $p = 0,561$ ). Constatou-se que 67,3% dos casos e 64,7% dos controles estudavam em escolas públicas ou filantrópicas.

A idade dos pais, no momento do parto, considerando ambos os grupos, variou de 14 a 68 anos, com média de 32,1 ( $\pm 7,5$ ). Cinquenta e sete (5%) pais tinham idade igual ou superior a 45 anos. A idade das mães, também considerando ambos os grupos, variou de 14 a 44 anos, com média de 28,2 ( $\pm 6,8$ ). Duzentas e duas (17,8%) mães tinham idade igual ou superior a 35 anos. A média de idade, no

momento do parto, tanto do pai ( $33,1 \pm 7,1$  grupo caso;  $31,9 \pm 7,6$  grupo controle;  $p = 0,014$ ) quanto da mãe ( $29,7 \pm 5,6$  grupo caso;  $27,8 \pm 6,6$  grupo controle;  $p = 0,000$ ) foi maior no grupo caso quando comparada à do grupo controle.

Na análise bivariada, observaram-se associações positivas entre o TEA e as idades paterna e materna no momento do parto: as OR brutas aumentaram com o aumento das idades (Figura 1). Quanto à faixa etária paterna, no momento do parto, as chances de crianças e adolescentes do grupo caso serem filhos de pais com idades de 25 a 34 anos foram de 1,65 vez; de serem filhos de pais com idades de 35 a 44 anos foram de 1,82 vez; e de serem filhos de pais com idades  $\geq 45$  anos foram de 2,46 em relação àquelas observadas entre crianças e adolescentes do grupo controle. Quanto à faixa etária materna, no momento do parto, as chances de crianças e adolescentes do grupo caso serem filhos de mães com idades de 25 a 34 anos foram de 2,15; e de serem filhos de mães com idades  $\geq 35$  anos foram de 2,27 quando comparadas com as do grupo controle. Constatou-se, também, que as chances aumentaram para 2,87 quando pelo menos um dos genitores tinha idade avançada (pai  $\geq 45$  e mãe  $\geq 35$ ), e para 4,22 quando ambos os genitores tinham idades avançadas (Tabela 2).

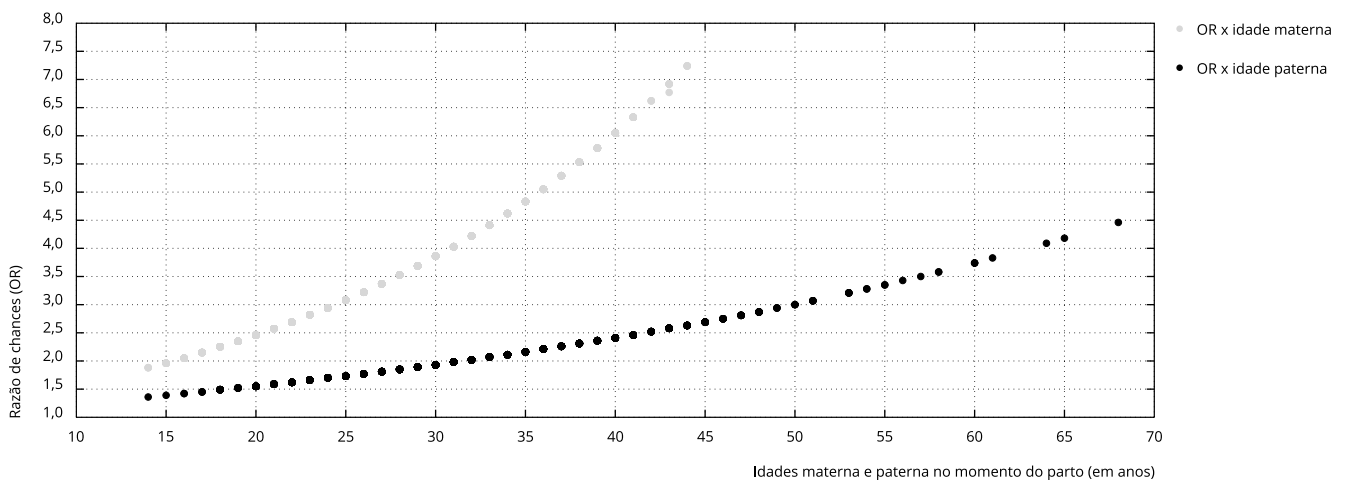
Ainda na análise bivariada, verificou-se que as variáveis escolaridade do pai ( $p = 0,000$ ), escolaridade da mãe ( $p = 0,030$ ), cor da pele materna ( $p = 0,001$ ), atividade com produto tóxico paterna ( $p = 0,000$ ) e materna ( $p = 0,001$ ), paridade ( $p = 0,028$ ), sexo da criança ( $p = 0,000$ ), ordem de nascimento ( $p = 0,023$ ), peso ao nascer ( $p = 0,018$ ) e prematuridade ( $p = 0,039$ ) mostraram associação, no nível de 0,20, com o desfecho (Tabela 2). Essas variáveis foram selecionadas para análise múltipla.

Na análise múltipla, observou-se associação positiva e significativa entre o TEA e idades paterna (Modelo 1) e materna (Modelo 2) no momento do parto. Entretanto, quando essas duas variáveis foram incluídas no Modelo 3, apenas a idade materna no momento do parto se manteve associada ao TEA. Nesse modelo, não foi verificada a existência de interação e multicolinearidade entre as idades paterna e materna, entretanto foi observada forte correlação ( $r = 0,601$ ;  $p = 0,000$ ) entre as mesmas. A associação com o TEA também permaneceu positiva e significativa nos grupos combinados de idade dos genitores, e foi maior a cada grupo avaliado, exceto para o Grupo 4 (Modelo 4). Nesse modelo, a magnitude da associação foi maior (OR = 4,87) no Grupo 5, em que ambos os genitores tinham idades avançadas no momento do parto (Tabela 3).

Todos os modelos da análise múltipla foram ajustados pelas seguintes variáveis de confusão: cor da pele materna, atividade ocupacional com produto tóxico paterna e materna, sexo da criança e

## Figura 1

Representação gráfica da razão de chances em função das idades paterna e materna no momento do parto.



**Tabela 2**

Distribuições dos grupos controle e caso segundo características socioeconômicas e demográficas dos pais e das crianças. Montes Claros, Minas Gerais, Brasil, 2015/2016.

<b>Variáveis</b>	<b>Controle (n = 886) n (%)</b>	<b>Caso (n = 248) n (%)</b>	<b>OR<sub>bruta</sub> (IC95%)</b>
<b>Características socioeconômicas e demográficas dos pais</b>			
Idade paterna (anos)			
< 25	156 (17,6)	27 (10,9)	Referência
25-34	439 (49,5)	125 (50,4)	1,65 (1,05-2,59)
35-44	251 (28,3)	79 (31,9)	1,82 (1,13-2,94)
≥ 45	40 (4,5)	17 (6,9)	2,46 (1,22-4,94)
Idade materna (anos)			
< 25	293 (33,1)	46 (18,5)	Referência
25-34	437 (49,3)	148 (59,7)	2,15 (1,50-3,09)
≥ 35	156 (17,6)	54 (21,8)	2,27 (1,46-3,54)
Idade dos genitores			
Grupo 1	135 (15,2)	16 (6,9)	Referência
Grupo 2	177 (20,0)	39 (15,7)	1,86 (1,00-3,47)
Grupo 3	403 (45,5)	132 (53,2)	2,76 (1,59-4,81)
Grupo 4	153 (17,3)	52 (21,0)	2,87 (1,56-5,26)
Grupo 5	18 (2,0)	9 (3,6)	4,22 (1,63-10,95)
Escolaridade paterna			
Ensino Fundamental	251 (29,7)	53 (22,3)	Referência
Ensino Médio	433 (51,2)	113 (47,5)	1,24 (0,86-1,77)
Ensino Superior	162 (19,1)	72 (30,2)	2,11 (1,40-3,16)
Escolaridade materna			
Ensino Fundamental	143 (16,2)	33 (13,3)	Referência
Ensino Médio	450 (50,9)	106 (42,7)	1,02 (0,66-1,58)
Ensino Superior	291 (32,9)	109 (44,0)	1,62 (1,05-2,52)
Cor da pele materna			
Não branca	716 (82,8)	180 (73,2)	Referência
Branca	149 (17,2)	66 (26,8)	1,76 (1,26-2,46)
Atividade ocupacional paterna com produto tóxico			
Não	798 (94,2)	214 (87,3)	Referência
Sim	49 (5,8)	31 (12,7)	2,40 (1,47-3,79)
Atividade ocupacional materna com produto tóxico			
Não	751 (88,2)	198 (80,2)	Referência
Sim	100 (11,8)	49 (19,8)	1,86 (1,28-2,71)
Tabagismo materno			
Não	845 (97,1)	239 (97,6)	Referência
Sim	25 (2,9)	6 (2,4)	0,85 (0,34-2,09)
Paridade			
3 ou mais filhos	238 (27,8)	51 (20,8)	Referência
1 ou 2 filhos	617 (72,2)	194 (79,2)	1,47 (1,04-2,07)
<b>Características da criança</b>			
Sexo			
Feminino	449 (49,3)	201 (81,0)	Referência
Masculino	437 (49,3)	47 (19,0)	4,16 (2,95-5,87)
Ser primogênito			
Não	444 (51,3)	104 (43,0)	Referência
Sim	422 (48,7)	138 (57,0)	1,40 (1,05-1,86)
Peso ao nascer (gramas)			
≥ 2.500	759 (89,2)	204 (83,6)	Referência
< 2.500	92 (10,8)	40 (16,4)	1,62 (1,08-2,42)
Prematuridade (< 37 semanas)			
Não	731 (86,8)	194 (81,5)	Referência
Sim	111 (13,2)	44 (18,5)	1,50 (1,02-2,19)

IC95%: intervalo de 95% de confiança; OR: razão de chances.

**Tabela 3**

Modelos de regressão múltipla dos fatores associados ao transtorno do espectro do autismo. Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

Variáveis	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
	OR <sub>ajustada</sub> (IC95%)	OR <sub>ajustada</sub> (IC95%)	OR <sub>ajustada</sub> (IC95%)	OR <sub>ajustada</sub> (IC95%)
<b>Características socioeconômicas e demográficas dos pais</b>				
Idade paterna (anos)				
< 25	Referência		Referência	
25-34	1,65 (1,01-2,71)		1,06 (0,61-1,85)	
35-44	1,62 (0,96-2,73)		0,92 (0,49-1,71)	
≥ 45	2,44 (1,14-5,22)		1,34 (0,57-3,11)	
Idade materna (anos)				
< 25		Referência	Referência	
25-34		2,38 (1,54-3,37)	2,27 (1,45-3,55)	
≥ 35		2,09 (1,29-3,39)	2,15 (1,21-3,83)	
Idade dos pais				
Grupo 1				Referência
Grupo 2				2,03 (1,03-4,00)
Grupo 3				3,01 (1,64-5,52)
Grupo 4				2,67 (1,37-5,22)
Grupo 5				4,87 (1,71-13,8)
Cor da pele materna (autodeclarada)				
Não branca	Referência	Referência	Referência	Referência
Branca	1,78 (1,23-2,57)	1,75 (1,21-2,54)	1,78 (1,23-2,59)	1,74 (1,20-2,52)
Atividade ocupacional paterna com produto tóxico (antes ou durante a gestação)				
Não	Referência	Referência	Referência	Referência
Sim	1,78 (1,18-2,70)	1,80 (1,19-2,73)	1,81 (1,19-2,75)	1,79 (1,19-2,73)
Atividade ocupacional materna com produto tóxico (antes ou durante a gestação)				
Não	Referência	Referência	Referência	Referência
Sim	2,29 (1,35-3,90)	2,24 (1,31-3,83)	2,24 (1,31-3,84)	2,24 (1,31-3,83)
<b>Características da criança</b>				
Sexo da criança				
Feminino	Referência	Referência	Referência	Referência
Masculino	4,07 (2,85-5,83)	4,08 (2,85-5,84)	4,10 (2,86-5,87)	4,08 (2,85-5,84)
Peso da criança (gramas)				
≥ 2.500	Referência	Referência	Referência	Referência
< 2.500	1,67 (1,08-2,59)	1,70 (1,10-2,65)	1,67 (1,07-2,60)	1,67 (1,08-2,60)

IC95%: intervalo de 95% de confiança; OR: razão de chances.

peso da criança ao nascer. Nesses modelos, verificou-se, também, que crianças e adolescentes com o TEA apresentam maior chance de ter mães com cor da pele branca, genitores que trabalharam com produto tóxico, de serem do sexo masculino e de terem nascido com peso inferior a 2.500g, quando comparados com o grupo controle (Tabela 3).



## Discussão

Associações entre o TEA e as idades paterna e materna foram significativas quando avaliadas em modelos independentes. Porém, quando incluídas em um mesmo modelo apenas a idade materna se manteve associada. A magnitude da associação foi maior quando ambos os genitores apresentavam idades avançadas.

Os resultados mostraram semelhança entre os grupos no que se referiu à média de idade, à faixa etária e à classe social. Verificou-se, ainda, que crianças e adolescentes com o TEA apresentaram maior chance de ter mães com cor da pele branca, genitores que trabalharam com produto tóxico e de ter nascido com peso inferior a 2.500g, quando comparados com o grupo controle. Observou-se, ainda, que crianças e adolescentes com o TEA apresentaram uma chance 4,16 vezes de ser do sexo masculino.

No momento do parto, a média de idades paterna e materna foi de 32,1 e 28,2 anos, respectivamente, considerando ambos os grupos. Resultado semelhante foi encontrado em outros estudos<sup>20,25</sup>. Indring et al.<sup>16</sup> e Rahbar et al.<sup>36</sup> encontraram média de idade superior. No presente estudo, a média de idade, no momento do parto, tanto do pai como da mãe foi significativamente maior no grupo caso quando comparada à do grupo controle, com uma diferença de um a dois anos. Alguns estudos encontraram resultado similar<sup>14,29,32,35</sup>, e outros observaram diferença maior do que três anos<sup>22,36</sup>.

Associações positivas entre o TEA e as idades paterna e materna foram observadas na análise bivariada. E quando essas idades foram analisadas como uma variável contínua, as OR brutas aumentaram com o aumento das idades paterna e materna (Figura 1). No entanto, o incremento na idade materna foi maior. Por exemplo, na idade de 35 anos, a OR materna foi 5,1 e a OR paterna foi 2,3. Grether et al.<sup>15</sup> também observaram uma tendência linear dentro das idades maternas de 20 a 39 anos e paternas de 20 a 59. Esses<sup>15</sup> e outros autores<sup>14,20</sup> ainda verificaram que o risco do TEA aumentou significativamente a cada incremento de dez anos nas idades materna e paterna. Entretanto, outros estudos<sup>29,30,32</sup> verificaram um maior risco do TEA apenas para cada incremento de dez anos na idade paterna.

Associações positivas entre o TEA e as idades paterna e materna também foram observadas na análise múltipla, quando as idades paterna (Modelo 1) e materna (Modelo 2) foram avaliadas de forma independente. No entanto, quando essas duas variáveis foram incluídas no mesmo modelo (Modelo 3), apenas a idade materna se manteve associada ao TEA, o que está de acordo com os achados do estudo realizado por Glasson et al.<sup>35</sup> e Rahbar et al.<sup>36</sup> que também adotaram o modelo de regressão logística múltipla. Ressalta-se que Rahbar et al.<sup>36</sup> ainda realizaram análises múltiplas utilizando o Modelo Geral Linear (MGLM) e observaram que tanto a idade avançada da mãe quanto a do pai foram significativamente associadas ao TEA.

Entretanto, o presente estudo encontrou resultado divergente de outros, em que tanto a idade paterna como a materna<sup>14,15,16,20,21,22,23,24,25,26,27,28</sup>, ou apenas a idade paterna<sup>17,29,30,31,32,33,34</sup>, estavam associadas ao maior risco do TEA nos descendentes. Também divergiu daquele que não encontrou associação entre as idades dos genitores e o TEA<sup>37</sup>. Apesar de vários desses estudos mostrarem que o efeito da idade materna desapareceu após o ajuste pela idade paterna, alguns autores sugeriram que a idade materna não deve ser ignorada como fator de risco para o TEA nos descendentes<sup>16,20,22,25,29</sup>.

Neste trabalho, foi encontrada forte correlação entre as idades paterna e materna ( $r = 0,601$ ;  $p = 0,000$ ), sugerindo que pode ter ocorrido uma distorção das medidas de efeito por estas duas variáveis manterem entre si uma relação linear. Assim, optou-se por realizar uma análise de grupos combinados de idades dos genitores (Modelo 4). A associação com o TEA permaneceu positiva e significativa em todos os grupos, porém a magnitude da associação foi maior (OR = 4,87) no Grupo 5, em que ambos os genitores tinham idades avançada (Tabela 3). Sandin et al.<sup>28</sup> e Byars & Boomsma<sup>27</sup> também verificaram que o risco de ter filhos com o TEA foi maior quando as idades de ambos os genitores eram avançadas. Entretanto, Parner et al.<sup>24</sup> verificaram que, quando um dos genitores tem idade inferior a 35 anos, o risco do TEA aumentou com o aumento da faixa etária do outro genitor.

Várias explicações têm sido relatadas para justificar a possível relação do TEA com o aumento das idades paterna e materna, dentre elas, destacam-se a mutação *de novo*<sup>4,27,42,43,44</sup> e a epigenética<sup>3,5,6,7,10,45</sup>. Além disso, complicações na gravidez e no parto, que são mais comuns em mulheres com idades avançadas, também podem estar relacionadas com o TEA<sup>35,37</sup>.

A taxa de mutação germinativa, especialmente em homens com idade avançada, é maior do que em mulheres <sup>27,42,43,44</sup>. Em contraste, a oogênese e a espermatogênese ocorrem continuamente ao longo da vida reprodutiva com um maior número de divisões celulares <sup>27,46</sup>, fator que aumenta a probabilidade de erros de replicação na linhagem germinativa, o que pode levar ao aumento da taxa de mutação *de novo* em espermatozoides <sup>42,44</sup>. Assim, há um aumento na chance de a criança receber uma mutação deletéria, o que pode levar ao desenvolvimento do TEA <sup>42</sup>.

Entretanto, a taxa de mutações *de novo* pode aumentar com o avanço tanto da idade paterna como da materna. Nos espermatozoides, as mutações se acumulam linearmente com o aumento da idade <sup>27,42,44</sup> e, nos oócitos, as mutações também se acumulam, porém de forma não linear, acelerada com a idade e a uma taxa mais baixa <sup>44</sup>.

Para Byars & Boomsma <sup>27</sup>, o fato de as mutações se acumularem linearmente no espermatozoide, com o aumento da idade, não confirma uma ligação direta genótipo-fenótipo entre estas mutações e o TEA. O aumento do risco também não pode ser explicado apenas por um acúmulo de mutações pontuais ou outras alterações genômicas dos pais <sup>24,28</sup>. No entanto, não se pode descartar a possibilidade de que alterações genômicas espontâneas possam ter importância em combinação com outros fatores <sup>24</sup>.

Mecanismos epigenéticos são hereditários <sup>5</sup> e estavelmente mantidos após exposições ambientais, e proporcionam uma interface importante entre os fatores de risco genético e ambiental em desordens complexas como o TEA <sup>5</sup>. Ao contrário das mutações, os padrões epigenéticos, tais como metilação do DNA, podem ser interrompidos ou silenciados por diversos fatores ambientais e/ou endógenos <sup>45,46</sup>.

As células germinativas femininas são relativamente quiescentes <sup>44</sup>, o que pode implicar maior exposição cumulativa nestas células quando comparadas às masculinas. Mudanças ambientais podem causar alterações nas modificações epigenéticas durante a oogênese <sup>45</sup>. De acordo com Markunas et al. <sup>47</sup>, o avanço da idade materna pode produzir mudanças duradouras nas características epigenéticas do DNA, que podem influenciar a saúde da prole, e um ambiente alterado no útero pode afetar o restabelecimento de marcas de metilação do DNA, o que pode explicar a associação significativa entre a idade materna avançada e a metilação do DNA alterada.

Os diferentes resultados observados na literatura sobre a associação entre o TEA e a idade dos genitores podem ser explicados pelas diferenças metodológicas adotadas nos trabalhos, tais como desenho do estudo, tamanho da amostra, covariáveis ajustadas, ano considerado no estudo, definição de casos do TEA e critérios de inclusão. Além disso, em alguns estudos os dados faltantes sobre as idades materna e/ou paterna e/ou de outras variáveis podem ter contribuído.

Este trabalho apresentou algumas limitações, dentre elas a fonte dos dados, constituída por meio de relatos das mães, o que pode ter contribuído para o viés de memória. 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 pôde-se verificar coerência entre os relatos das mães e os documentos. Entretanto, muitas não apresentaram os documentos solicitados.

Outra limitação foi o fato de o diagnóstico dos membros do grupo caso ter sido realizado por diferentes equipes, não sendo possível verificar o critério utilizado para o diagnóstico nem a classificação dentro do espectro com maior ou menor grau de comprometimento. Porém, de acordo com a *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5), não existe uma subclassificação, e todos os indivíduos diagnosticados fazem parte do espectro. Ressalta-se que todos os casos incluídos neste estudo estavam em acompanhamento por equipe de profissionais habilitados e especializados em TEA, o que permitiu assegurar que eles apresentavam o transtorno. A utilização do M-chat para rastrear crianças com idades superiores a 36 meses constituiu outra limitação deste estudo devido ao viés de memória. Entretanto, sem as intervenções apropriadas, a criança que tem os sinais específicos do TEA não os perde ao longo tempo, assim, espera-se que os sinais persistam mesmo com o aumento da idade.

Outro aspecto relevante diz respeito à ausência de informações sobre os traços autísticos dos genitores, cujas características, especialmente deficits sociais, têm sido descritas em pais de crianças com este transtorno <sup>48</sup>, fato que poderia justificar a maternidade e/ou paternidade em idades mais avançadas.

Vale ressaltar que este é o primeiro estudo sobre o TEA e idade dos genitores realizado na América do Sul com uma dimensão amostral dessa magnitude (248 casos e 886 controles), cujos principais

pontos fortes incluem uma lista abrangente de possíveis fatores de confusão identificados na literatura; questionário aplicado por uma equipe treinada e habilitada a prestar esclarecimentos; 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

Associações entre o TEA e as idades paterna e materna, no momento do parto, foram significativas quando estas idades foram avaliadas de forma independente. Porém, apenas a idade materna se manteve associada ao TEA quando essas duas variáveis foram incluídas no mesmo modelo. Observou-se, ainda, que a magnitude da associação com o TEA foi maior quando ambos os genitores apresentavam idades avançadas.

Os resultados encontrados podem ter importantes implicações tanto para a Psiquiatria Clínica quanto para a Saúde Pública, pois, nas últimas décadas, observa-se um aumento na média de idade dos genitores na gravidez. Deve-se enfatizar a importância da prevenção da idade reprodutiva tardia e realizar o rastreamento e o acompanhamento das crianças geradas por casais em idades avançadas.

## Colaboradores

F. A. Maia e M. F. Silveira participaram de todas as fases do estudo, coleta, análise e interpretação de dados, redação e revisão crítica do texto. M. T. C. Almeida, M. R. Alves e L. V. S. Bandeira contribuíram na análise e interpretação de dados e redação do texto. V. B. Silva, N. F. Nunes e L. C. G. Cardoso participaram da coleta e interpretação dos dados e redação do artigo.

## Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (Fapemig); ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes); à Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes); à Liliane, Ana Clara, Érick, Maria Letícia, Michelle, Victória, Anna Júlia, Amanda, Franciele e Isabela; aos membros do grupo de pesquisa TEA\_COMVIVER; à Associação Nortemineira de Apoio ao Autista (ANDA). Às mães e aos gestores das escolas.

## Referências

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
2. Crafa D, Warfa N. Maternal migration and autism risk: systematic analysis. *Int Rev Psychiatry* 2015; 27:64-71.
3. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:1095-102.
4. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey J, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature* 2012; 485:237-41.
5. LaSalle JM. Epigenomic strategies at the interface of genetic and environmental risk factors for autism. *J Human Genet* 2013; 58:396-401.
6. Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, Kermarrec S, Cohen D, Bronsard G, et al. Gene x environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Front Psychiatry* 2014; 5:53.

7. Keil KP, Lein PJ. DNA methylation: a mechanism linking environmental chemical exposures to risk of autism spectrum disorders? *Environ Epigenet* 2016; 2:dvv012.
8. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995; 25:63-77.
9. Nordenbaek C, Jorgensen M, Kyvik KO, Bilenberg N. A Danish population-based twin study on autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014; 23:35-43.
10. Loke YJ, Hannan AJ, Craig JM. The role of epigenetic change in autism spectrum disorders. *Front Neurol* 2015; 6:107.
11. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res* 2009; 65:591-8.
12. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years – autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ* 2018; 67:1-23.
13. Bray I, Gunnell D, Davey Smith G. Advanced paternal age: how old is too old? *J Epidemiol Community Health* 2006; 60:851-3.
14. Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, Lee LC, Cunniff CM, Daniels JL, et al. Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol* 2008; 168:1268-76.
15. Grether JK, Rosen NJ, Smith KS, Croen LA. Investigation of shifts in autism reporting in the California Department of Developmental Services. *J Autism Dev Disord* 2009; 39:1412-9.
16. Idring S, Magnusson C, Lundberg M, Ek M, Rai D, Svensson AC, et al. Parental age and the risk of autism spectrum disorders: findings from a Swedish population-based cohort. *Int J Epidemiol* 2014; 43:107-15.
17. Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Mol Psychiatry* 2011; 16:1203-12.
18. Sandin S, Hultman CM, Kolevzon A, Gross R, MacCabe JH, Reichenberg A. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51:477-86.e1.
19. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 135:29-41.
20. Croen LA, Najjar DV, Fireman B, Grether JK. Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161:334-40.
21. Ben Itzhak E, Lahat E, Zachor DA. Advanced parental ages and low birth weight in autism spectrum disorders: rates and effect on functioning. *Res Dev Disabil* 2011; 32:1776-81.
22. Shelton JF, Tancredi DJ, Hertz-Picciotto I. Independent and dependent contributions of advanced maternal and paternal ages to autism risk. *Autism Res* 2010; 3:30-9.
23. Shimada T, Kitamoto A, Todokoro A, Ishii-Takahashi A, Kuwabara H, Kim S-Y, et al. Parental age and assisted reproductive technology in autism spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorder, and Tourette syndrome in a Japanese population. *Res Autism Spectr Disord* 2012; 6:500-7.
24. Parner ET, Baron-Cohen S, Lauritsen MB, Jørgensen M, Schieve LA, Yeargin-Allsopp M, et al. Parental age and autism spectrum disorders. *Ann Epidemiol* 2012; 22:143-50.
25. Lampi KM, Hinkka-Yli-Salomaki S, Lehti V, Helenius H, Gissler M, Brown AS, et al. Parental age and risk of autism spectrum disorders in a Finnish national birth cohort. *J Autism Dev Disord* 2013; 43:2526-35.
26. 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; 19:1783-90.
27. 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; 2016:286-98.
28. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, Hultman C, Surén P, Susser E, et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol Psychiatry* 2016; 21:693-700.
29. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S, et al. Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:1026-32.
30. Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Miyachi T, Tsujii M, Nakamura K, Takagai S, et al. Paternal age at birth and high-functioning autistic-spectrum disorder in offspring. *Br J Psychiatry* 2008; 193:316-21.
31. Lundstrom S, Haworth CM, Carlstrom E, Gillberg C, Mill J, Råstam M, et al. Trajectories leading to autism spectrum disorders are affected by paternal age: findings from two nationally representative twin studies. *J Child Psychol Psychiatry* 2010; 51:850-6.
32. Sasanfar R, Haddad SA, Tolouei A, Ghadami M, Yu D, Santangelo SL. Paternal age increases the risk for autism in an Iranian population sample. *Mol Autism* 2010; 1:2.
33. van Balkom ID, Bresnahan M, Vuijk PJ, Hubert J, Susser E, Hoek HW. Paternal age and risk of autism in an ethnically diverse, non-industrialized setting: Aruba. *PLoS One* 2012; 7:e45090.
34. Budi LPR, Sitaresmi MN, Windiani IGAT. Paternal and maternal age at pregnancy and autism spectrum disorders in offspring. *Paediatr Indones* 2015; 55:345-51.

35. Glasson EJ, Bower C, Petterson B, de Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:618-27.
36. Rahbar MH, Samms-Vaughan M, Loveland KA, Pearson DA, Bressler J, Chen Z, et al. Maternal and paternal age are jointly associated with childhood autism in Jamaica. *J Autism Dev Disord* 2012; 42:1928-38.
37. 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; 161:916-25.
38. Xavier RB, Jannotti CB, Silva KS, Martins AC. Risco reprodutivo e renda familiar: análise do perfil de gestantes. *Ciênc Saúde Coletiva* 2013; 18:1161-71.
39. Lwanga SK, Lemeshow S. Determinación del tamaño de las muestras en los estudios sanitarios: manual práctico. Geneva: Organización Mundial de la Salud; 1991.
40. 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; 31:131-44.
41. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério Brasil 2015 e atualização da distribuição de classes para 2016. Brasília: Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa; 2016.
42. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature* 2012; 488:471-5.
43. Geier DA, Kern JK, Sykes LK, Geier MR. Examining genotypic variation in autism spectrum disorder and its relationship to parental age and phenotype. *Appl Clin Genet* 2016; 9:121-9.
44. 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.
45. Ge ZJ, Schatten H, Zhang CL, Sun QY. Oocyte ageing and epigenetics. *Reproduction* 2015; 149:R103-14.
46. Sharma R, Agarwal A, Rohra VK, Assidi M, Abu-Elmagd M, Turki RF. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod Biol Endocrinol* 2015; 13:35.
47. Markunas CA, Wilcox AJ, Xu Z, Joubert BR, Harlid S, Panduri V, et al. Maternal age at delivery is associated with an epigenetic signature in both newborns and adults. *PLoS One* 2016; 11:e0156361.
48. Piven J, Palmer P, Jacobi D, Childress D, Arndt S. Broader autism phenotype: evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry* 1997; 154:185-90.

## Abstract

Autism spectrum disorder (ASD) has become a public health problem with major family, social, and economic impacts. This study aimed to estimate the association between ASD and parents' age at the time of their child's birth. A case-control study was performed, consisting of 243 individuals with ASD (cases) and 886 neurotypical controls. A semi-structured questionnaire was applied, following by multiple logistic regression. Associations between ASD and paternal age (in years) from 25 to 34 (OR = 1.65; 95%CI: 1.01-2.71), 35 to 44 (OR = 1.62; 95%CI: 0.96-2.73), and  $\geq 45$  (OR = 2.44; 95%CI: 1.14-5.00); and maternal age from 25 to 34 (OR = 2.38; 95%CI: 1.54-3.37) and  $\geq 35$  (OR = 2.09; 95%CI: 1.29-3.39) were significant when assessed in independent models. However, when included in a single model, only maternal age from 25 to 34 (OR = 2.27; 95%CI: 1.45-3.55) and  $\geq 35$  years (OR = 2.15; 95%CI: 1.21-3.83) remained associated with ASD. The association was stronger when both parents were older (OR = 4.87; 95%CI: 1.71-13.80). The results have important implications for clinical psychiatry and public health, since parents' age at childbirth has increased. Emphasis is needed on the prevention of late child-bearing and screening and follow-up of children born to these couples.

Autistic Disorder; Pregnancy; Maternal Age; Paternal Age

## Resumen

El trastorno del espectro del autismo (TEA) se ha convertido en un problema de salud pública, con un gran impacto familiar, social y económico. El objetivo de este trabajo fue estimar la asociación entre el TEA y la edad de los progenitores en el momento del parto. Se realizó un estudio de caso-control constituido por 243 individuos con TEA (casos) y 886 neurotípicos (controles). Se aplicó un cuestionario semiestructurado y se realizó una regresión logística múltiple. Las asociaciones entre el TEA y las edades paterna (en años) entre 25 y 34 (OR = 1,65; IC95%: 1,01-2,71), 35 y 44 (OR = 1,62; IC95%: 0,96-2,73) y  $\geq 45$  (OR = 2,44; IC95%: 1,14-5,00); y materna entre 25 y 34 (OR = 2,38; IC95%: 1,54-3,37) y  $\geq 35$  (OR = 2,09; IC95%: 1,29-3,39) fueron significativas cuando se evaluaron en modelos independientes. No obstante, cuando se incluían en un mismo modelo, sólo las edades maternas entre 25 y 34 (OR = 2,27; IC95%: 1,45-3,55) y  $\geq 35$  (OR = 2,15; IC95%: 1,21-3,83) se mantuvieron asociadas. La magnitud de la asociación fue mayor cuando ambos progenitores presentaban edades avanzadas (OR = 4,87; IC95%: 1,71-13,80). Los resultados encontrados pueden tener importantes implicaciones para la psiquiatría clínica y la salud pública, puesto que la edad de los progenitores, en el momento del parto, ha aumentado. Se debe enfatizar la prevención de la edad reproductiva tardía y el rastreo, así como el seguimiento, de los niños generados por estas parejas.

Trastorno Autístico; Embarazo; Edad Materna; Edad Paterna

---

Recebido em 28/Jun/2017

Versão final reapresentada em 25/Mar/2018

Aprovado em 06/Abr/2018