



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE
NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

XAVIER PALHINHAS MOREIRA FERREIRA

***AUTISMO E MARCADORES PRECOSES DO
DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR OLIVEIRA**

OUTUBRO/2014

Autismo e marcadores precoces do desenvolvimento
psicomotor

Autism and early markers of psychomotor development

Xavier Palhinhas Moreira Ferreira¹

Guiomar Gonçalves de Oliveira²

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo do Serviço do Centro de Desenvolvimento da Criança e Centro de Investigação e Formação Clínica, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Clínica Universitária de Pediatria Faculdade de Medicina Universidade de Coimbra.

Correspondência: xavier.pm.ferreira@gmail.com

Resumo

O autismo¹ é uma patologia complexa e crónica do neurodesenvolvimento, que se manifesta precocemente na infância por alterações da interação social, comunicação e comportamento repetitivo. De realçar que, não estão ainda disponíveis biomarcadores específicos, pelo que o diagnóstico e a perspectiva de prognóstico se baseiam exclusivamente na avaliação clínica. Não existe terapia curativa porém, o tratamento tem por base a planificação educativa e comportamental ajustada a cada perfil clínico.

O objetivo deste estudo é verificar quais são os marcadores precoces do desenvolvimento psicomotor, colhidos de um modo sistemático em indivíduos com autismo, que se correlacionam significativamente com a gravidade da clínica central do autismo, com o nível de desenvolvimento/intelectual e com a função adaptativa, permitindo logo de início traçar o perfil evolutivo e ajustar a intervenção caso a caso.

Procedeu-se ao estudo retrospectivo de uma população de 1572 indivíduos com o diagnóstico de autismo seguidos na Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Foram analisados seis marcadores precoces do neurodesenvolvimento: “idade de aquisição da marcha”, “idade de aquisição das primeiras palavras”, “idade de aquisição das primeiras frases”, “idade de aquisição do controlo de esfíncter vesical diurno”, “idade de aquisição do controlo de esfíncter vesical noturno” e “idade de início das primeiras queixas”. Por sua vez, tais marcadores foram correlacionados com a gravidade do autismo medida através da *Childhood Autism Rating Scale (CARS)*, com as cotações nas escalas de avaliação do desenvolvimento psicomotor de Ruth Griffiths: obtenção de quocientes de desenvolvimento global (QDG) e

¹ Neste artigo o termo autismo é utilizado como sinónimo de perturbação do espectro do autismo.

parcelares [linguagem (QDL), óculo-motor (QDOM), pessoal-social (QDPS) e realização (QDR)], e com a avaliação do comportamento ou função adaptativa - *Vineland Adaptive Behaviour Scale*. Posteriormente a amostra de 1572 indivíduos foi dividida em três subgrupos de gravidade clínica (ligeiro, médio e grave) segundo a CARS e pesquisaram-se diferenças significativas entre os três subgrupos respetivamente aos seis marcadores estudados. Adicionalmente, num subgrupo de 228 indivíduos foi feita uma reavaliação do perfil do desenvolvimento psicomotor na idade escolar, sendo os valores obtidos correlacionados com os referidos marcadores.

O marcador “idade de aquisição das primeiras frases” foi, de entre os seis, aquele que se correlacionou mais fortemente com as variáveis da clínica autista, quocientes de desenvolvimento/inteligência e comportamento ou função adaptativa. O subgrupo de maior gravidade foi aquele que teve idades de aquisição dos marcadores do neurodesenvolvimento mais tardias e idades de manifestação das primeiras queixas mais precoces.

Este estudo vem mostrar a utilidade dos marcadores precoces do desenvolvimento psicomotor em idade pré-escolar, como preditores da clínica autista, cognição e comportamento adaptativo, contribuindo deste modo, para a elaboração de planos de intervenção adequados e específicos para cada caso.

Abstract

Autism is a complex neurodevelopmental and chronic disease that manifests early in childhood by changes in social interaction, communication and repetitive behavior. In fact, specific biomarkers are not yet available, so the perspective of diagnosis and prognosis are

based exclusively on clinical judgment. There is no curative therapy however the treatment is based on educational and behavioral planning tailored to each clinical profile.

The objective of this study is to determine what are the early markers of psychomotor development collected in a systematic way in individuals with autism that correlate significantly with the severity of central symptoms of autism, with the development/intellectual level and the adaptive function, allowing early on to trace the evolutionary profile and adjust the intervention in each case.

We proceeded to the retrospective study of a population of 1572 individuals diagnosed with autism followed by the Neurodevelopment and Autism Unit in Children's Hospital of University Hospital Center of Coimbra. Six early neurodevelopmental markers were analyzed: "age of acquisition of walking", "age of acquisition of first words", "age of acquisition of the first phrases", "age of acquisition of daytime urinary sphincter control", "age of acquisition of nocturnal bladder sphincter control" and "age of onset of the first complaints". Then, these markers were correlated with the severity of autism as measured by the Childhood Autism Rating Scale (CARS), with quotes on the scales of evaluation of psychomotor development of Ruth Griffiths: obtaining global quotients (QDG) and partial quotients [language (QDL), oculomotor (QDOM), personal-social (QDPS), achievement (QDR)] and with the evaluation of behavior or adaptive function - Vineland Adaptive Behaviour Scale. Subsequently the sample of 1572 individuals was divided into three subgroups of clinical severity (light, medium and severe) according to the CARS and researched if are significant differences among the three subgroups on relation with the six studied markers. Additionally, in a subgroup of 228 individuals a reassessment of psychomotor development profile was made on scholar age and the results obtained were compared with the studied markers.

"Age of acquisition of the first phrases" was among the six markers which had the strongest correlation with the variables of autistic severity, developmental/intelligence quotients and adaptive behavior or function. The higher severity subgroup was the one who had later ages of acquisition of neurodevelopment markers and earlier manifestation of complaints.

This study shows the utility of the early markers of psychomotor development at preschool age, as predictors of autism severity, cognition and adaptive behavior, contributing to the development of appropriate action plans, specific to each case.

Palavras-chave

Autismo; Marcadores precoces do neurodesenvolvimento; História natural da doença autista; Prognóstico clínico.

Key-words

Autism; Early neurodevelopmental markers; Natural history of autistic disorder; Clinical prognosis.

Introdução

A denominação autismo foi utilizada pela primeira vez por Eugen Bleuler na segunda década do século XX (1), recorrendo ao termo grego "*autós*" (2), que significa "o próprio ou por si próprio"(3) denunciando o défice na interação social como a sintomatologia central. Foi descrito como entidade clínica por Leo Kanner em 1943 (4) e Hans Asperger, um ano depois (2),(5). O autismo é atualmente considerado uma patologia crónica e complexa do

neurodesenvolvimento, resultante de disfunção cerebral de etiologia heterogénea com base genética e multifatorial sendo, porém, desconhecida em cerca de 80% dos casos (6). Da semiologia típica que o caracteriza faz parte a dificuldade na interação social, na comunicação verbal e não verbal, bem como um padrão de comportamento que se destaca por interesses e atividades restritas e repetitivas. Trata-se de um distúrbio de gravidade clínica variável e por isso denominado na *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 (DSM-5)* (American Psychiatric Association 2013) (7) como perturbação do espectro do autismo (PEA). Frequentemente, ao quadro semiológico primário associam-se outros sintomas de disfunção neurológica, como o défice intelectual (36,8%, (8)), a epilepsia (até 26%, (9)), as alterações sensoriais (95%, (10)) e o comportamento disruptivo (23,3%, (11)) (7),(12), de entre outras comorbilidades (13). Manifesta-se precocemente na infância, sendo considerado uma das patologias do neurodesenvolvimento mais frequentes, com uma prevalência estimada em Portugal de cerca de uma em cada mil crianças de idade escolar (14),(15).

Trata-se de uma doença crónica com grande implicação na funcionalidade diária do individuo cujo tratamento atual se baseia na intervenção educativa e comportamental intensiva de forma individualizada (5),(12),(14),(16),(17),(18). Não se dispendo de biomarcadores, o diagnóstico mantém-se exclusivamente baseado na clínica e o prognóstico (19), para além da gravidade intrínseca de cada caso, também está dependente da precocidade da identificação dos casos e da intervenção específica (14),(20),(21),(22).

Nos quadros de autismo, identificar um modelo de neurodesenvolvimento em idades precoces, que nos permita prever o perfil evolutivo (19),(23) em termos funcionais mas também de gravidade, e conseqüentemente as necessidades de cada criança bem como da respetiva família, é de toda a utilidade clínica para que a intervenção e a expectativa de futuro seja adaptada a cada indivíduo.

Tratando-se o autismo de uma perturbação secundária a disfunção neurológica (5), e de manifestação precoce na infância, partimos da convicção de que quanto mais tardias forem as aquisições chave do desenvolvimento psicomotor e mais precoces as manifestações clínicas, maior gravidade terá o quadro clínico do autismo e menor será a capacidade intelectual e funcional dos indivíduos.

Com base nesta hipótese desenhamos este estudo com o objetivo de verificar se os marcadores precoces do desenvolvimento psicomotor estudados e a precocidade das primeiras queixas se associam com a gravidade do autismo, com o nível desenvolvimental/ intelectual e com a função adaptativa de uma larga população com autismo, seguida de um modo longitudinal no Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Material e Métodos

Fazem parte do estudo 1572 indivíduos com o diagnóstico de autismo seguidos na Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. O diagnóstico confirmado por uma equipa multidisciplinar especializada em Patologias do Neurodesenvolvimento baseou-se num dos instrumentos considerados de *gold standard* para o efeito: a entrevista semi estruturada - *Autism Diagnostic InterviewTM-Revised* (ADI-R) (14),(24),(25) e no parecer clínico. Analisou-se a dificuldade da relação social através da cotação da área da interação social da ADI-R (escala de 0 a 30), quanto mais elevado o valor, maior a gravidade.

A classificação da gravidade da clínica autista de um modo global foi possível com a aplicação da escala *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) (26),(27) (escala de 15 a 60) quanto mais elevado for o valor, maior será a gravidade.

Criaram-se três subgrupos de gravidade da clínica típica de autismo de acordo com a cotação da escala CARS (ligeiro: <30 , moderado: $\geq 30 \leq 36$, grave: ≥ 37).

A avaliação do quociente de desenvolvimento/intelectual global (QDG) e das subáreas que o compõem: linguagem (QDL), óculo-motora (QDOM), pessoal-social (QDPS) e realização (QDR) foi obtida após a aplicação da escala de desenvolvimento de Ruth Griffiths, (28) por psicólogas experientes em autismo e outras patologias do neurodesenvolvimento.

Num subgrupo de 228 sujeitos dispunha-se de dois momentos de avaliação destes parâmetros: na idade pré-escolar e escolar. O valor normal do QDG e subáreas é de 100 ± 15 ; quanto mais elevada a cotação, melhor o nível desenvolvimental/intelectual.

A função adaptativa ou comportamento adaptativo (atividades da vida diária) foi avaliada com o instrumento *Vineland Adaptive Behaviour Scale* (29),(30),(31), através da cotação padrão do nível global e das subáreas que o compõem: comunicação, socialização e autonomia. O valor normal da cotação padrão da escala é de 100 ± 15 ; quanto mais elevada a cotação, melhor o nível funcional adaptativo do indivíduo.

Para além desta avaliação multimodal que por rotina se efetua em todos os doentes é colhida, por pediatra do neurodesenvolvimento, uma história clínica detalhada, sistematizada e armazenada em base de dados digital.

Para além das variáveis referentes ao diagnóstico e gravidade clínicos e das diferentes subáreas do QDG e do comportamento adaptativo, foram recolhidos dados relativos a marcadores precoces de aquisições chave do neurodesenvolvimento referidos pelos pais (em meses de idade): idade de aquisição da marcha (primeiros passos sem apoio), idade de aquisição das primeiras palavras com significado para além de mãe e pai, idade de aquisição das primeiras frases (compostas de duas ou mais palavras, uma delas verbo, utilizadas funcionalmente no dia a dia), idade de aquisição do controlo de esfíncter vesical diurno e

noturno. Também foi analisada a precocidade da manifestação clínica através da variável idade de início (em meses) das primeiras queixas manifestadas pelos pais ou educadores.

Foi utilizado o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, Chicago, IL, EUA), versão para *Microsoft Windows*® para efetuar a análise estatística.

Recorreu-se ao teste Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors para testar a distribuição normal das diferentes variáveis e como a maioria evidenciou desvio à normalidade optou-se por utilizar estatística não paramétrica. Para análise da associação linear entre duas variáveis quantitativas recorreu-se ao coeficiente de correlação de Spearman. Considerou-se o nível de significância (α) = 0,05 ($p < 0,05$). Por fim, para analisar diferenças significativas entre os três subgrupos de gravidade foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Mann-Whitney, no caso de o primeiro rejeitar a hipótese nula.

Resultados

A população composta por 1572 indivíduos, 1280 (81,4%) do género masculino e 292 (18,6%) do feminino (relação de 4,4/1,0) está caracterizada na tabela 1.

Tabela 1 - Caracterização da população (N= 1572)

	Nº	Mediana	Amplitude interquartil (IQR)
Idade avaliação CARS (anos)	1169	2,5	1
Cotação CARS	1162	34	10
Idade avaliação ADI-R (anos)	1224	4,8	4
Cotação ADI-R - Interação social	1367	20	11
Idade primeira avaliação QD (anos)	1104	5,1	3,8
QDG	1275	68	42
QDL	1099	49	48

QDOM	1101	65	41
QDPS	1101	63	40
QDR	1101	73	48
Idade reavaliação QD (anos)	228	7,3	1,8
QDG reavaliação (reav)	227	79	39
QDL reav	227	76	51
QDOM reav	226	84	42
QDPS reav	227	71	32
QDR reav	227	84	38
Idade avaliação comportamento adaptativo (anos)	1348	9,3	6,5
Comportamento adaptativo global	725	59	26
Comportamento adaptativo autonomia	726	62	25
Comportamento adaptativo comunicação	726	62	33
Comportamento adaptativo socialização	726	66	22
Idade primeiras queixas (meses)	1341	24	12
Idade de aquisição da marcha (meses)	1477	14	6
Idade de aquisição primeiras palavras (meses)	1309	24	22
Idade de aquisição das primeiras frases (meses)	1007	40	18
Idade de aquisição do controle esfíncter vesical diurno (meses)	949	36	18
Idade de aquisição do controle esfíncter vesical noturno (meses)	750	36	12

A avaliação com a escala CARS ocorreu em mediana (M) aos 2,5 anos de idade com amplitude interquartil (IQR) de 1,0 e a cotação obtida foi de 34,0-10,0 (M-IQR). A gravidade clínica da interação social através da ADI-R foi avaliada com (M-IQR: 4,8-4,0) anos de idade e a cotação foi (M-IQR: 20,0-11,0). A avaliação do desenvolvimento psicomotor (DPM) com vista à obtenção dos quocientes de desenvolvimento (QD) da população foi obtida aos (M-IQR: 5,1-3,8) anos de idade. O QDG mostrou uma (M-IQR: 68,0-42,0), enquanto que os de L, OM, PS e R mostraram valores de M-IQR de (49,0-48,0), (65,0-41,0), (63,0-40,0) e (73,0-48,0), respetivamente. No subgrupo com dois momentos de avaliação do QD (idade pré-escolar e escolar N=228), a primeira foi em mediana aos 4,0 anos (IQR=1,4) e a segunda aos 7,3 anos (IQR=1,8). Os QDG, L, OM, PS e R da primeira avaliação apresentados em M-IQR foram de (78,0-36,8), (56,0-49,0), (73,0-30,0), (74,0-29,0) e (88,0-32,0), respetivamente. Já os QDG, L, OM, PS e R da segunda avaliação apresentados em M-IQR foram de (79,0-39,0), (76,0-51,0), (84,0-42,0), (71,0-32,0) e (84,0-38,0), respetivamente. Relativamente à função adaptativa, esta foi avaliada na população aos (M-IQR: 9,3-6,5) anos de idade e evidenciou uma cotação padrão de (M-IQR: 59,0-26,0), enquanto que as subáreas autonomia, comunicação e socialização mostraram M-IQR de (62,0-25,0), (62,0-33,0) e (66,0-22,0), respetivamente.

A idade de aquisição da marcha foi de (M-IQR: 14,0-6,0) meses de idade. Na linguagem as primeiras palavras e as primeiras frases surgiram aos (M-IQR: 24,0-22,0) e (M-IQR:40,0-18,0) meses, respetivamente. Por sua vez, o controlo de esfíncteres vesical diurno e noturno surgiu aos M-IQR (36,0-18,0) e (36,0-12,0) meses, respetivamente. Por fim, as primeiras queixas surgiram aos M-IQR (24,0-12,0) meses.

Correlações

Os autores optaram por apenas apresentar os módulos de coeficiente de correlação de Spearman superiores a 0,3. É possível consultar os outros valores na tabela 4, em anexo.

O marcador precoce de neurodesenvolvimento “idade de aquisição da marcha”, correlacionou-se significativamente ($p < 0,05$) com todas as variáveis de avaliação da clínica autista, QD e comportamento ou função adaptativa, contudo os valores mais elevados em módulo do coeficiente de correlação de Spearman foram obtidos com os QDG (-0,331), QDOM (-0,328), QDR (-0,347) onde se verificou uma associação moderada negativa.

A “idade de aquisição das primeiras palavras”, correlacionou-se significativamente ($p < 0,05$) com todas as variáveis de avaliação da clínica autista, QD e comportamento ou função adaptativa, contudo nenhuma correlação superou o valor de 0,3 de coeficiente de correlação de Spearman em módulo.

Já a “idade de aquisição das primeiras frases”, correlacionou-se significativamente ($p < 0,05$) com todas as variáveis de avaliação da clínica autista, QD e comportamento ou função adaptativa. Os módulos de coeficiente de correlação de Spearman foram superiores a 0,3 com associação negativa com o QDG (-0,352), o QDL (-0,422) e o comportamento adaptativo: comunicação (-0,409), socialização (-0,307) e global (-0,374). Verificou-se uma associação positiva com a gravidade clínica mensurada pela interação social da ADI-R (0,332) e pela escala CARS (0,302).

No subgrupo em que dispomos da avaliação do QD na idade escolar destaca-se uma associação negativa forte entre a idade de aquisição das primeiras frases e o QD na idade escolar nomeadamente: QDG reav (-0,523), QDL reav (-0,607), QDOM reav (-0,421), QDPS reav (-0,465) e o QDR reav (-0,382).

Relativamente à “idade de aquisição do controlo de esfíncter vesical diurno”, esta correlacionou-se significativamente ($p < 0,05$) com todas as variáveis de avaliação da gravidade da clínica autista, QD e comportamento ou função adaptativa contudo os valores mais elevados em módulo do coeficiente de correlação de Spearman foram obtidos numa associação negativa com as variáveis QDOM (-0,311) e QDPS (-0,305).

A “idade de aquisição do controlo de esfíncter vesical noturno”, correlacionou-se significativamente ($p < 0,05$) com todas as variáveis de avaliação da clínica autista, QD e comportamento ou função adaptativa, exceto com QDOM reav ($p = 0,077$), QDPS reav ($p = 0,060$) e QDR reav ($p = 0,154$). Porém, não foi obtido nenhum módulo do valor do coeficiente de correlação de Spearman superior a 0,3.

Por fim, a “idade das primeiras queixas”, correlacionou-se significativamente ($p < 0,05$) com todas as variáveis de avaliação da gravidade da clínica autista, QD e comportamento ou função adaptativa, exceto com QDG reav ($p = 0,050$), QDOM reav ($p = 0,118$), QDPS reav ($p = 0,057$) e QDR reav ($p = 0,104$). Os módulos de coeficiente de correlação de Spearman superiores a 0,3 obtiveram-se numa associação negativa com a escala CARS (-0,376) e positiva com o QDG (0,335), o QDL (0,311), o QDOM (0,323) e o QDPS (0,300).

Diferenças entre subgrupos de gravidade

O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para analisar diferenças estatisticamente significativas entre os três subgrupos de gravidade de autismo da escala CARS (ligeiro, moderado e grave), no que diz respeito aos seis marcadores precoces do neurodesenvolvimento aqui estudados. Analisando os resultados, podemos inferir que em

todos os marcadores do neurodesenvolvimento estudados existe pelo menos um subgrupo de gravidade significativamente diferente dos outros dois (Tabela 2).

Tabela 2 - Teste de Kruskal-Wallis relativo aos três subgrupos de gravidade de autismo da escala CARS.

Test Statistics ^{a,b}						
	Idade Marcha	Primeiras Palavras	Primeiras Frases	Controle Esfinteres Dia	Controle Esfinteres Noite	Idade Primeiras Queixas
Chi-Square	55,588	30,745	58,876	50,988	27,056	125,687
df	2	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: CARS gravidade

Como o teste de Kruskal-Wallis rejeitou a hipótese nula, foi utilizado o teste de Mann-Whitney entre os três subgrupos de gravidade relativamente a cada marcador precoce do neurodesenvolvimento para saber se apenas um subgrupo é significativamente diferente dos outros dois ou se, pelo contrário, os três subgrupos são significativamente diferentes entre si.

Relativamente aos marcadores “idade de aquisição da marcha”, “idade de aquisição das primeiras frases” e “idade de controlo de esfíncter vesical diurno”, os subgrupos mostraram ser significativamente diferentes entre si ($p=0,00$ para todos). Analisando os *mean ranks* na tabela 3 podemos concluir que o subgrupo grave tem idades de aquisição mais tardias, seguindo-se o moderado e por fim o ligeiro que revela idades mais precoces de aquisição destas capacidades chave de maturação cerebral.

Tabela 3 - Médias dos valores ordenados de cada subgrupo (mean ranks).

Ranks			
	CARS gravidade	N	Mean Rank
Idade marcha	Ligeiro	205	430,30
	Moderado	481	517,98
	Grave	391	621,85
	Total	1077	
Primeiras Palavras	Ligeiro	201	386,60
	Moderado	460	478,43
	Grave	283	523,86
	Total	944	
Primeiras Frases	Ligeiro	187	291,95
	Moderado	395	376,87
	Grave	169	466,98
	Total	751	
Controle Esfincteres Dia	Ligeiro	159	265,29
	Moderado	348	358,47
	Grave	199	415,28
	Total	706	
Controle Esfincteres Noite	Ligeiro	134	220,95
	Moderado	277	289,64
	Grave	148	315,42
	Total	559	
Idade Primeiras Queixas	Ligeiro	194	641,76
	Moderado	442	568,94
	Grave	395	394,99
	Total	1031	

Relativamente ao marcador “idade de aquisição das primeiras palavras” os subgrupos mostraram ser significativamente diferentes entre si ($p=0,00$ nos subgrupos ligeiro e moderado e ligeiro e grave; $p=0,022$ nos subgrupos moderado e grave). Analisando os *mean ranks*, na tabela 3 podemos concluir que o subgrupo grave tem idades de aquisição mais tardias, seguindo-se o moderado e por fim o ligeiro que revela idades mais precoces de atingimento desta capacidade.

Quanto ao item “idade de controlo de esfíncter vesical noturno”, os subgrupos ligeiro e moderado e ligeiro e grave mostraram ser significativamente diferentes ($p=0,00$), já os subgrupos moderado e grave não mostraram diferenças estatisticamente significativas ($p=0,087$). Dos *mean ranks*, na tabela 3 podemos concluir que o subgrupo grave, moderado e ligeiro apresentam idades de controlo de esfíncter vesical noturno progressivamente inferiores.

Na “idade das primeiras queixas”, os subgrupos ligeiro e moderado, ligeiro e grave, moderado e grave mostraram ser significativamente diferentes ($p=0,00$ em todos). Da análise dos *mean ranks*, da tabela 3 podemos concluir que a manifestação das queixas é mais precoce no subgrupo mais grave, seguido do moderado e por fim o ligeiro.

Discussão

O autismo ou PEA é uma patologia crónica do neurodesenvolvimento cujas manifestações clínicas são muito precoces, tornando-se evidentes, na grande maioria dos casos, antes dos dois anos de idade. O quadro clínico inicial pode, por vezes, mimetizar o atraso psicomotor global contudo, existem especificidades clínicas como as dificuldades de interação e comunicação (verbal e não verbal) que, associadas a comportamento repetitivo, o permitem diferenciar das outras perturbações do neurodesenvolvimento (5).

Numa proporção significativa de casos as queixas iniciais referem-se a um atraso global nas aquisições chave do desenvolvimento psicomotor nomeadamente na capacidade linguística.

A aquisição de competências motoras que classicamente não se associavam com o desenvolvimento cognitivo, tem-se verificado recentemente que está afetada na população com autismo. Na verdade, o início da marcha independente em amostras com autismo é mais tardio do que nos seus pares com desenvolvimento típico. No estudo de Iverson e Wozniak, (32) a idade média de aquisição da marcha nas crianças com autismo foi de quase 13 meses (12,59) e no grupo controlo de 11,61 meses. No nosso trabalho, a aquisição desta capacidade ocorreu em mediana aos 14 meses. Considerando esta etapa de aquisição da capacidade motora como um indicador inespecífico de funcionamento cerebral (33),(34) e tendo em conta que o autismo tem uma apresentação clínica complexa decorrente do envolvimento de várias áreas do neurodesenvolvimento, é questionável se o atraso na aquisição da marcha se associa à clínica específica de autismo ou ao défice intelectual que frequentemente acompanha os quadros de autismo (35). Na verdade, com o nosso trabalho podemos concluir que a aquisição tardia da marcha está associada a uma menor capacidade intelectual não verbal, representada pelas áreas de realização e óculo-manual onde se verificou um coeficiente de correlação negativo de -0,347 e -0,328, respetivamente. Estes dados sugerem que as crianças com autismo e menor capacidade intelectual não verbal andam mais tarde. Outros estudos, (19),(34),(36) também encontraram uma relação forte entre a função motora, a cognição e a capacidade de interação social, embora no nosso estudo surjam apenas associações negativas fracas com a clínica de autismo CARS (0,235) ou área da interação social da ADI-R (0,121).

A idade em que as nossas crianças adquiriram as primeiras palavras revelou-se um marco com pouco valor clínico dado que a associação com as variáveis de avaliação da clínica

autista, QD e comportamento ou função adaptativa obteve apenas resultados fracos. Já a idade em que os pais registaram as primeiras frases correlacionou-se significativamente com todas as variáveis da clínica autista, cognição e comportamento adaptativo. Na verdade, o aparecimento tardio das primeiras frases associou-se a maior gravidade da clínica autista quer seja avaliada pela interação social da ADI-R (0,332) ou pela CARS (0,302). Falar tarde revelou-se um preditor moderado de menor funcionalidade no comportamento adaptativo a nível global (-0,374), de autonomia (-0,295), comunicação (-0,409) e socialização (-0,307). Em concordância com os nossos resultados, Yang e Jong (37), concluem que a ausência de discurso em crianças autistas aos seis anos, prediz uma restrição grave do comportamento adaptativo na vida adulta. Neste mesmo estudo, os autores referem ainda que as capacidades cognitivas e de comunicação em crianças autistas no início da idade escolar são as duas variáveis com maior valor prognóstico. A reforçar estes dados Howlin *et al.* (38), num estudo de seguimento com 60 indivíduos, referem que os indivíduos autistas com défices na linguagem têm pior prognóstico na vida adulta.

A idade em que se registam as primeiras frases também se revelou um importante marcador precoce da capacidade intelectual na idade pré-escolar e escolar. De facto, a associação entre a idade em que as crianças usam frases com duas palavras, e a capacidade intelectual futura, verbal e não verbal, avaliadas através do quociente de desenvolvimento global e subáreas de linguagem, visuomotricidade, capacidade pessoal-social e realização, obteve correlações negativas moderadas na idade pré-escolar e fortes na idade escolar. Pode-se concluir que o surgimento tardio das primeiras frases está associado a menor capacidade intelectual verbal e não verbal na idade pré-escolar e sobretudo na escolar, tornando-se assim uma informação muito importante na história clínica (Figuras 1 e 2). Johnson *et al.* (39)

chegaram a resultados semelhantes, numa amostra de 244 indivíduos, onde associaram problemas na aquisição da linguagem em idades precoces ao déficit cognitivo na idade adulta.

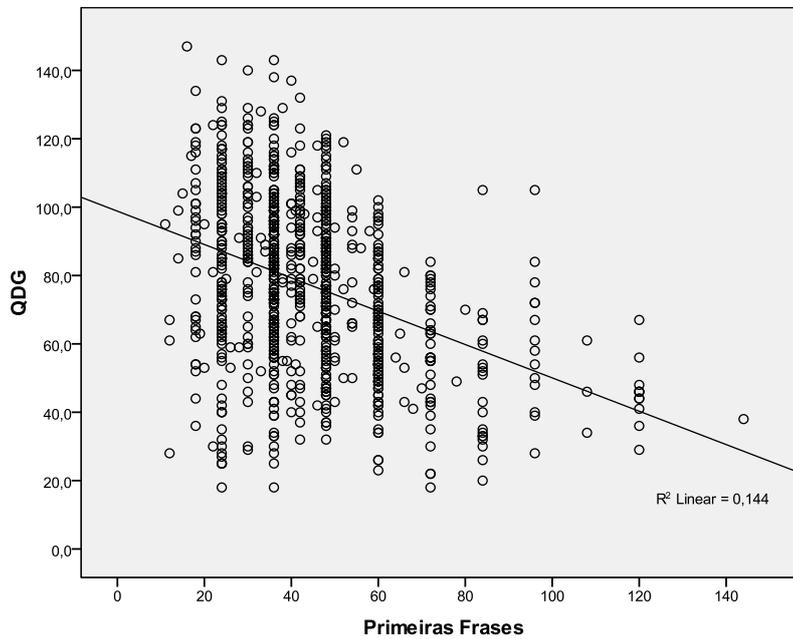


Figura 1 - Relação linear entre a idade de aquisição das primeiras frases e a primeira avaliação do QDG.

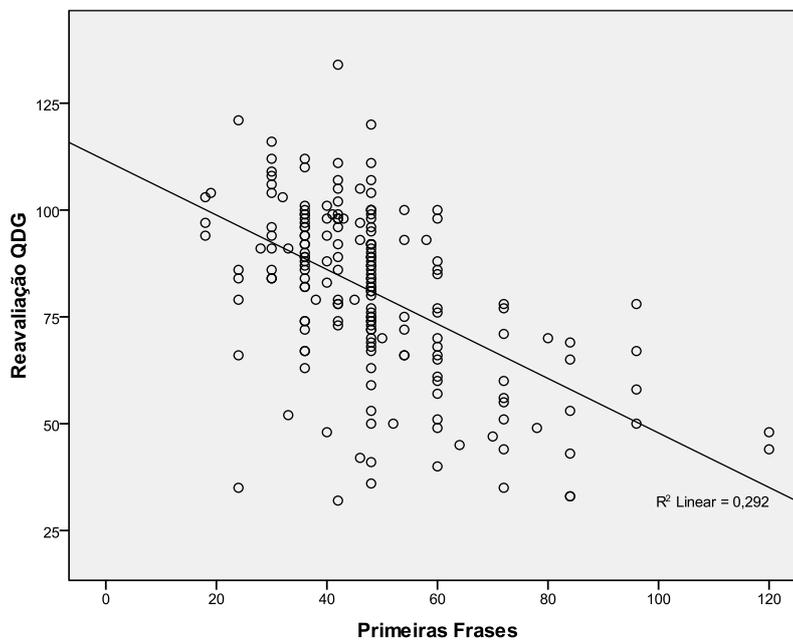


Figura 2 - Relação linear entre a idade de aquisição das primeiras frases e o QDG na idade escolar.

Também a idade de aquisição de controlo de esfíncter vesical diurno se revelou um marcador de utilidade clínica. Concluiu-se que a aquisição tardia de controlo de esfíncter vesical diurno se associa a menor nível intelectual. Em acordo com estes resultados existem alguns estudos (40),(41), que associam o sucesso na aquisição de continência de esfíncteres (vesical diurno e noturno e anal) nas crianças com autismo à capacidade intelectual.

Contrariamente ao marcador anterior, a idade de aquisição de controlo de esfíncter vesical noturno, apesar de se ter correlacionado significativamente com quase todas as variáveis estudadas, não se revelou um dado clínico de valor prognóstico para a clínica autista, cognição e comportamento adaptativo, visto que as correlações apresentaram valores em módulo fracos. Dalrymple e Ruble (41) não obtiveram coeficientes de correlação entre as variáveis estudadas, mas dividiram a amostra em subgrupos com base no nível cognitivo e de linguagem, comparando-os, relativamente à idade de aquisição do controlo de esfíncter vesical noturno. Concluíram que os indivíduos com níveis cognitivos mais baixos e menor capacidade verbal tiveram idades de aquisição desta competência significativamente mais tardias.

É de esperar, como noutros quadros patológicos do neurodesenvolvimento que as formas mais graves se manifestem mais precocemente. Assim parece ser no autismo. A idade das primeiras queixas evidenciou uma correlação negativa moderada com a gravidade global do autismo, significando que os quadros mais graves se manifestam de um modo claro e precoce passível de ser identificado pelos prestadores de cuidados.

A acrescentar ainda que, a idade em que a manifestação do autismo é evidente para os pais tem relação com a capacidade cognitiva da criança. Na verdade, verificamos existir uma correlação positiva entre a idade das primeiras queixas e os valores das variáveis QDG (0,335) e subáreas linguagem (0,311), óculo-motora (0,323) e pessoal-social (0,300) significando que

quanto mais precoce a idade de apresentação mais baixa será a capacidade cognitiva. De Giacomo (42) chegou à mesma conclusão, num estudo onde é referido que o nível cognitivo se correlaciona fortemente com a idade de apresentação das primeiras queixas. Também Baghdadli *et al.*, (43) obtiveram uma correlação estatisticamente significativa entre o nível cognitivo e a idade de manifestação dos primeiros sinais e sintomas.

Tendo em conta perfis de gravidade clínica com base na escala CARS, os três subgrupos em que dividimos a nossa população diferenciam-se de um modo significativo no que diz respeito à idade de aquisição das capacidades básicas do desenvolvimento psicomotor e na precocidade da manifestação da doença. As crianças que pertenciam ao subgrupo mais grave andaram, falaram e controlaram os esfíncteres mais tarde, acontecendo o oposto no ligeiro e, ficando o de gravidade média com idades das aquisições entre os dois extremos (Figura 3).

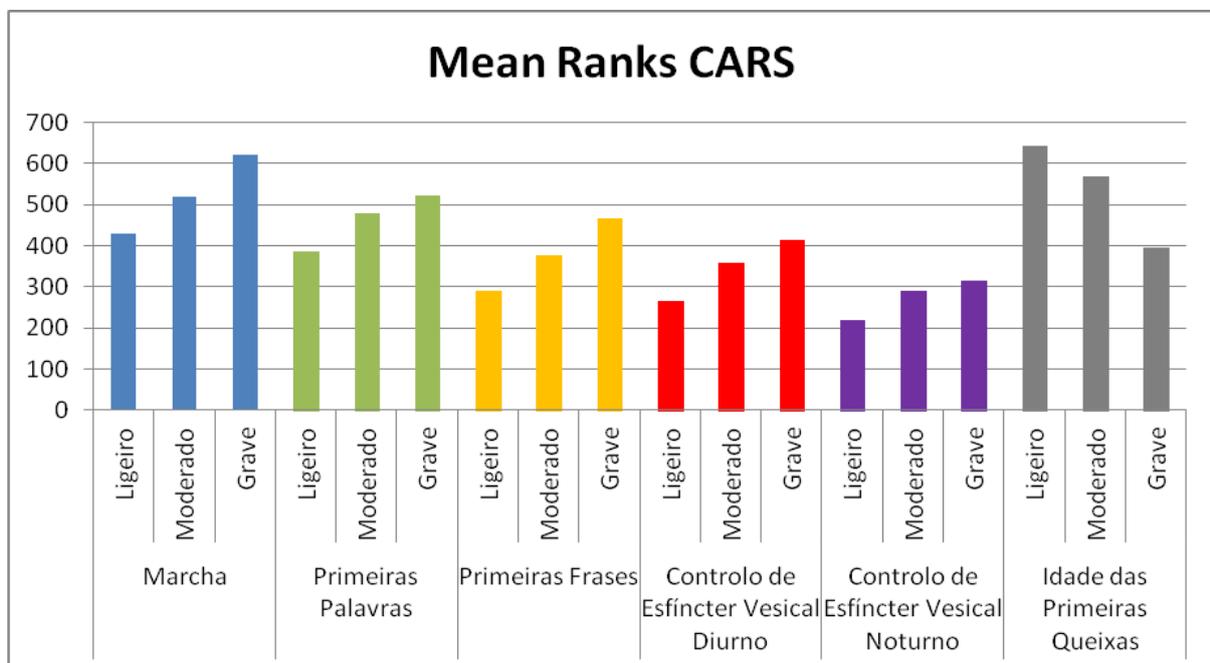


Figura 3 - Mean Ranks das idades de aquisição dos seis marcadores estudados (subgrupos divididos com base na gravidade global da clínica de autismo).

Como seria de esperar, a “idade das primeiras queixas”, foi mais precoce no subgrupo grave da CARS (idade mediana de 15 meses) e mais tardia no subgrupo ligeiro (idade mediana de 24 meses). Estes resultados são consistentes com o estudo de Baghdadli *et al.*, (43) no qual a amostra de indivíduos com autismo foi dividida em dois subgrupos: primeiras queixas antes e depois dos 18 meses, verificando-se que as primeiras queixas antes dos 18 meses se associavam a valores mais baixos do nível cognitivo e do comportamento adaptativo e superiores nas escalas de gravidade da clínica de autismo. Noutra perspetiva, (42) verificou-se que na população com autismo e défice intelectual a média de idade das primeiras queixas é significativamente menor relativamente ao grupo com nível intelectual normal.

Este estudo vem de um modo científico reforçar a utilidade dos registos clínicos cuidadosos da idade de aquisição de etapas chave do desenvolvimento psicomotor como elementos importantes para a história natural do autismo uma vez que se associam com a clínica específica, mas também com a cognição e a função adaptativa, sobretudo na idade escolar. A elaboração de um modelo de apresentação e evolução clínica que nos permita prever o perfil de neurodesenvolvimento de crianças com autismo com base em dados recolhidos em idades precoces deve ser um objetivo prioritário da investigação científica e da conduta clínica na área desta patologia.

Podemos concluir que a idade de aquisição das primeiras frases é um marcador de grande significado clínico em crianças com o diagnóstico de autismo. O seu aparecimento precoce associa-se a melhor potencial intelectual e de função adaptativa na idade escolar e a menor gravidade da clínica específica de autismo. Investir na intervenção específica desta área deve ser uma prioridade.

A idade da marcha, diferida na população com autismo, é um marcador que se associa à função intelectual, tendo-se verificado uma correlação fraca com a clínica de autismo.

De realçar ainda que, a deteção precoce pelos pais, ou outros prestadores de cuidados, de alterações do neurodesenvolvimento em crianças a que se vem a fazer o diagnóstico de autismo é um dado clínico de pior prognóstico, uma vez que se associou neste trabalho a maior gravidade quer da clínica autista quer do nível intelectual e funcional na idade escolar.

Deve-se ter em conta como uma das limitações deste trabalho, que a informação relativa ao aparecimento dos marcadores precoces do neurodesenvolvimento foi obtida dos pais, recorrendo à memória, uma vez que só raramente estes dados estão registados no Boletim de Saúde Infantil e Juvenil, podendo deste modo incorrer em imprecisões. No entanto, o número elevado da população e o facto deste registo ser sistematicamente obtido por dois clínicos experientes reduzirá a imprecisão.

Como pontos fortes destacamos o rigor clínico no diagnóstico e avaliação, a dimensão da população e os resultados significativos com valor de associação clínica obtidos entre a competência linguística, a gravidade da sintomatologia nuclear do autismo e a inteligência na idade escolar.

Anexos

Tabela 4 - Coeficientes de correlação de Spearman

		Marcha	Primeiras Palavras	Primeiras Frases	Controle Esfncteres Dia	Controle Esfncteres Noite	Idade Primeiras Queixas
ADIR Social	Correlat.Coefficient	,121	,175**	,332**	,223**	,190**	-,279**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	1319	1192	935	876	701	1199
CARS	Correlat.Coefficient	,235**	,192**	,302**	,265**	,204**	-,376**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	1100	965	767	724	574	1053
QD global	Correlat.Coefficient	-,331**	-,235**	-,352**	-,295**	-,260**	,335**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	1232	1118	897	844	677	1151
QD L	Correlat.Coefficient	-,223**	-,214**	-,422**	-,281**	-,236**	,311**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	1064	951	736	701	543	1007
QD OM	Correlat.Coefficient	-,328**	-,171**	-,268**	-,311**	-,261**	,323**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	1066	952	737	702	544	1009
QD PS	Correlat.Coefficient	-,281**	-,206**	-,299**	-,305**	-,260**	,300**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	1066	952	737	702	544	1009
QD R	Correlat.Coefficient	-,347**	-,163**	-,222**	-,245**	-,214**	,272**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	1066	952	737	702	544	1009
QDG reav	Correlat.Coefficient	-,218**	-,229**	-,523**	-,285**	-,174*	,133*
	Sig. (2-tailed)	,001	,001	,000	,000	,034	,050
	N	227	219	191	184	148	219
QDL reav	Correlat.Coefficient	-,140*	-,231**	-,607**	-,257**	-,181*	,137*
	Sig. (2-tailed)	,035	,001	,000	,000	,027	,043
	N	227	219	191	184	148	219
QDOM reav	Correlat.Coefficient	-,196**	-,201**	-,421**	-,260**	-,146	,106
	Sig. (2-tailed)	,003	,003	,000	,000	,077	,118
	N	226	218	190	183	147	218
QDPS reav	Correlat.Coefficient	-,185**	-,207**	-,465**	-,285**	-,155	,129
	Sig. (2-tailed)	,005	,002	,000	,000	,060	,057
	N	227	219	191	184	148	219
QDR reav	Correlat.Coefficient	-,245**	-,185**	-,382**	-,210**	-,118	,110
	Sig. (2-tailed)	,000	,006	,000	,004	,154	,104
	N	227	219	191	184	148	219
CP Global Vin	Correlat.Coefficient	-,260**	-,215**	-,374**	-,243**	-,226**	,202**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	718	680	560	534	432	666
CP Autonomia Vin	Correlat.Coefficient	-,278**	-,189**	-,295**	-,283**	-,263**	,168**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	719	681	561	535	433	667
CP Comunicação Vin	Correlat.Coefficient	-,246**	-,244**	-,409**	-,235**	-,230**	,241**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	719	681	561	535	433	667
CP Socialização Vin	Correlat.Coefficient	-,244**	-,192**	-,307**	-,212**	-,210**	,214**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	719	681	561	535	433	667

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Descrição das provas de avaliação do desenvolvimento psicomotor global (cognição/inteligência), comportamento ou função adaptativa e gravidade do autismo.

A Escala de avaliação de desenvolvimento de Ruth Griffiths é da autoria de Ruth Griffiths, publicada em 1954 e revista em 1984. Neste estudo foi utilizada a tradução e adaptação portuguesa. Esta escala permite uma avaliação global do desenvolvimento psicomotor em crianças com idades cronológicas e/ou mentais dos zero aos oito anos. Divide-se em duas partes. A primeira está adaptada para crianças dos zero aos dois anos e é constituída por cinco subescalas que avaliam as seguintes áreas do desenvolvimento: locomotora, pessoal-social, audição e fala, óculo-manual e de realização. A segunda prova diz respeito a crianças dos dois aos oito anos e além das cinco áreas que fazem parte do grupo etário anterior, avalia ainda a área do raciocínio prático. Os resultados são apresentados em idade mental, podendo traduzir-se em quocientes de desenvolvimento parciais e global (média de todas as subescalas), através da relação idade mental/idade cronológica multiplicada por 100 (14). A média da escala global é de 100,00 com um desvio padrão de 15,00 (44).

A Escala de comportamento adaptativo - *Vineland adaptive behavior scale* (VABS) é da autoria de Sparrow S.S., Balla D.A. e Cicchetti D.V. e foi publicada em 1984. Consiste em entrevistas dirigidas aos pais ou prestadores de cuidados de indivíduos dos zero aos 18 anos com o fim de avaliar o comportamento adaptativo. Existem as versões de rasteio, a alargada e a escolar. Neste trabalho foi usada a forma de rasteio que avalia as seguintes áreas: comunicação (recetiva, expressiva e escrita); atividades da vida diária/autonomia (pessoal, doméstica e na comunidade) e socialização (relações interpessoais, lazer e regras sociais). Avalia ainda a área da motricidade (idade inferior a cinco anos e onze meses) e o comportamento desajustado (idade superior a cinco anos e onze meses) que não foram aplicadas neste trabalho. A cotação bruta final é interpretada em cotação padrão, percentis,

médias e desvio padrão. Neste estudo foram utilizadas as cotações padrão nas diferentes áreas avaliadas (14). A média da cotação padrão global é de 100,00 com um desvio padrão de 15,00 (29).

A Childhood Autism Rating Scale (CARS) é da autoria de Shopler, Reichler & Renner tendo sido publicada em 1988. Trata-se de um instrumento que requer observação direta e entrevista aos pais ou prestadores de cuidados. É composta por 15 itens e pode ser utilizada em qualquer criança com mais de dois anos. Cada item é classificado numa escala de sete pontos correspondendo maior pontuação a anomalia mais marcada. A cotação total diferencia entre não autismo (inferior a 30), autismo ligeiro a moderado (de 30 a 37) e autismo grave (de 37 a 60). Em termos psicométricos é uma escala que tem boa consistência interna, boa estabilidade entre diferentes observadores e boa estabilidade ao longo do tempo (14).

A Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), consiste numa entrevista estruturada dirigida a pais ou prestadores de cuidados elaborada por C. Lord, M. Rutter e A. Le Couter em 1994. É uma entrevista adequada para as crianças e adultos com idade mental igual ou superior a 18 meses com suspeita de autismo. Avalia as áreas consideradas nucleares de autismo (interação social, comunicação e comportamento repetitivo). A classificação de cada item varia entre zero e três (0- sem evidência de anomalia, 1-alguma evidência de anomalia, sem ser grave, 2- anomalia grave, 3-anomalia muito grave), correspondendo a cotação mais elevada a maior gravidade clínica. No total existem 111 itens, resultando o algoritmo final da soma de alguns itens selecionados. Na ADI-R o mínimo de cotação exigida em simultâneo nas três áreas para o diagnóstico de autismo é a seguinte: área da comunicação para sujeitos verbais – 8 (máximo-26), para sujeitos não verbais 7 (máximo-14); interação social –10 (máximo-30) e comportamento repetitivo – 3 (máximo-12) (14).

Bibliografia

1. Parnas J, Bovet P, Zahavi D. Schizophrenic autism: clinical phenomenology and pathogenetic implications. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 2002; p. 131–6.
2. Asperger H. (translated and annotated by FU). “Autistic psychopathy” in childhood. In: Frith U, ed *Autism and Asperger Syndrome*. Cambridge: Cambridge University press. 1991; p. 37–92.
3. *Dicionário da Língua Portuguesa*. Porto Editora; 2003.
4. Kanner L. Autistic Disturbances of Affective Contact. *Nerv Child*. 1943; (2):217–50.
5. Oliveira G. Autismo : diagnóstico e orientação Parte I - Vigilância , rastreio e orientação nos cuidados primários de saúde. *Acta Pediátrica Port*. 2010.
6. Carter M, Scherer S. Autism spectrum disorder in the genetics clinic : a review. *Clin Genet*. 2013; 399–407.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edit. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
8. Rivard M, Terroux A, Mercier C, Parent-Boursier C. Indicators of Intellectual Disabilities in Young Children with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*; 2014.
9. Viscidi EW, Triche EW, Pescosolido MF, McLean RL, Joseph RM, Spence SJ, et al. Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Aug 7]; 8 (7): e67797. Available from:<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3701630&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
10. Tomchek SD, Dunn W. Sensory processing in children with and without autism: a comparative study using the short sensory profile. *Am J Occup Ther* [document on the Internet]. 2007 [cited 2014 Aug 7] 61(2):190–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17436841>
11. Amr M, Raddad D, El-Mehesh F, Bakr A, Sallam K, Amin T. Comorbid psychiatric disorders in Arab children with Autism spectrum disorders. *Research on Autism Spectrum Disorders* [document on the Internet]. Elsevier Ltd; 2012 Jan [cited 2014 Aug 6]; 6(1):240–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1750946711000882>
12. Tarroso MJ, Almeida J, Lontro R, Marques C, Miguel TS, Lobo C, et al. Os efeitos da risperidona nos níveis de prolactina numa amostra de crianças e adolescentes com autismo. *Acta Pediátrica Port*. 2010; 41(3):111–6.

13. Mannion A, Brahm M, Leader G. Comorbid Psychopathology in Autism Spectrum Disorder. *Rev J Autism Dev Disord* [document on the Internet]. 2014 Feb 19 [cited 2014 Aug 7]; 1(2):124–34. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40489-014-0012-y>
14. Oliveira G. Epidemiologia do autismo em Portugal: um estudo de prevalência da perturbação do espectro do autismo e de caracterização de uma amostra populacional de idade escolar. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2005. p. 231.
15. Oliveira G, Ataíde, A, Marques, C, Miguel, T, Coutinho, AM, Mota-Vieira, L, et al. Epidemiology of autism spectrum disorder in Portugal: prevalence, clinical characterization, and medical conditions. 2007; 726–33.
16. Myers SM, Johnson CP. Management of children with autism spectrum disorders *Pediatrics* [document on the Internet]. 2007 Nov [cited 2014 Jul 22]; 20(5):1162–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17967921>
17. Napoli E, Dueñas N, Giulivi C. Potential therapeutic use of the ketogenic diet in autism spectrum disorders. *Frontiers in Pediatrics* [document on the Internet]. 2014 Jun [cited 2014 Aug 4]; (2):69. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4074854&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Crowe BH, Salt AT. Autism: the management and support of children and young people on the autism spectrum (NICE Clinical Guideline 170). *Arch Dis Child Educ Pract Ed* [document on the Internet]. 2014 May 8 [cited 2014 Aug 9]; 1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24810156>
19. Sutera S, Pandey J, Esser EL, Rosenthal MA, Wilson LB, Barton M, et al. Predictors of optimal outcome in toddlers diagnosed with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* [document on the Internet]. 2007 Jan [cited 2014 Jul 15]; 37(1):98–107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17206522>
20. Webb SJ, Jones EJH. Early Identification of Autism. *Infants Young Child* [document on the Internet]. 2009 Apr [cited 2014 Aug 21]; 22(2):100–18. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001163-200904000-00004>
21. Zwaigenbaum L, Bryson S, Garon N. Early identification of autism spectrum disorders. *Behav Brain Res* [document on the Internet]. Elsevier B.V. 2013 Aug 15 [cited 2014 Jul 24]; 251:133–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23588272>
22. Schreibman L. Intensive behavioral/psychoeducational treatments for autism: research needs and future directions. *J Autism Dev Disord* [document on the Internet]. 2000 Oct; 30(5):373–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11098871>
23. Esposito G, Paşa SP. Motor abnormalities as a putative endophenotype for Autism Spectrum Disorders. *Front Integr Neurosci* [document on the Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Aug 14]; 7(June):43. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3678087&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

24. Lord C, Rutter M, LeCouteur A, et al. Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 1994; 24:659–85.
25. Filipek PA, Accardo PJ, Baranek GT, Cook EH, Dawson G, Gordon B, et al. The Screening and Diagnosis of Autistic Spectrum Disorders. 1999; 29(6).
26. Schopler E, Reichler RJ, Renner BR. The childhood autism rating scale (CARS). Los Angeles, CA: Western psychological services; 1988.
27. Rellini E, Tortolani D, Trillo S, Carbone S, Montecchi F. Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Behavior Checklist (ABC) correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism. *J Autism Dev Disord* [document on the Internet]. 2004 Dec [cited 2014 Aug 21]; 34(6):703–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15679189>
28. Borges P, Costa IP, Ferreira CT, Gil I, Carvalhão I, Fernandes S, et al. Escalas de Desenvolvimento Mental de Ruth Griffiths – Adaptação para a população portuguesa. Lisboa: ISPA - Instituto Universitário; 2012. p. 922–32.
29. Sparrow SS, Balla DA, Cicchetti DV. Vineland adaptive Behaviour Scales: Interview edition: Survey form. Circle Pines, MN: American Guidance Service; 1984.
30. Smith LE, Maenner MJ, Seltzer MM. Developmental trajectories in adolescents and adults with autism: the case of daily living skills. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [document on the Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Jun [cited 2014 Aug 21]; 51(6):622–31. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3361701&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
31. Mouga S, Almeida J, Café C, Duque F, Oliveira G. Adaptive profile in autism and other neurodevelopmental disorders : socialization as a distinctive factor. *J Autism Dev Disord.*
32. Wozniak RH, Iverson JM. Variation in Vocal-Motor Development in Infant Siblings of Children with Autism. *J Autism Dev Disord.* 2012 [cited 2014 Aug 21]; 37(1):158–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17191097>
33. Walle EA, Campos JJ. Infant language development is related to the acquisition of walking. *Dev Psychol* [document on the Internet]. 2014 Feb [cited 2014 Aug 20]; 50(2):336–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23750505>
34. Bell MA, Fox NA. Crawling experience is related to changes in cortical organization during infancy: evidence from EEG coherence. *Dev Psychobiol* [document on the Internet]. 1996 Nov [cited 2014 Aug 20]; 29(7):551–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911771>
35. Figueroa MC. Early Motor Indicators for Toddlers with suspected Autism Spectrum Disorder: Implications for Occupational Therapy Practice. 2014.

36. Daichman J, Cueli-Dutil T, Tuchman R. Motor Deficits in Children with Autism and Related Disorders [document on the Internet]. *Autism Spectrum Disorders*. 2010 [cited 2014 Jul 11]. Available from: <http://kidpt.com/2010/04/18/motor-deficits-in-children-with-autism-and-related-disorders/>
37. Yang P, Jong YJ, Hsiu HY, Chen CS. Preschool children with autism spectrum disorders in Taiwan: follow-up of cognitive assessment to early school age. *Brain Dev* [document on the Internet]. 2003 Dec [cited 2014 Aug 22]; 25(8):549–54. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0387760403000974>
38. Howlin P, Savage S, Moss P, Tempier A, Rutter M. Cognitive and language skills in adults with autism: a 40-year follow-up. *J Child Psychol Psychiatry* [document on the Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Jul 25]; 55(1):49–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23848399>
39. Johnson CJ, Beitchman JH, Brownlie EB. Twenty-Year Follow-Up of Children With and Without Speech-Language Impairments: Family, Educational, Occupational, and Quality of Life Outcomes. *American Journal of Speech-Language Pathology*. 2010; (19):51–66.
40. Kroeger KA., Sorensen-Burnworth R. Toilet training individuals with autism and other developmental disabilities: A critical review. *Res Autism Spectr Disord* [document on the Internet]. 2009 Jul [cited 2014 Aug 22]; 3(3):607–18. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1750946709000063>
41. Dalrymple NJ, Ruble LA. Toilet training and behaviors of people with autism: parent views. *J Autism Dev Disord* [document on the Internet]. 1992 Jun [cited 2014 Set 13]; 22(2):265–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1624408>
42. De Giacomo A, Fombonne E. Parental recognition of developmental abnormalities in autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [document on the Internet]. 1998 Sep [cited 2014 Set 13]; 7(3):131–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9826299>
43. Baghdadli A, Picot MC, Pascal C, Pry R, Aussilloux C. Relationship between age of recognition of first disturbances and severity in young children with autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [document on the Internet]. 2003 Jun [cited 2014 Sep 13]; 12(3):122–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12768459>
44. Pereira MM. Desenvolvimento de Crianças em Centros de Acolhimento Temporário e Relação com os seus Cuidadores. Braga: Universidade do Minho. 2008, p. 115.