

# *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*

*Guiomar Gonçalves de Oliveira 2005*

*Pelo Sonho é que vamos,  
comovidos e mudos.  
Chegamos? Não chegamos?  
Haja ou não haja frutos  
Pelo Sonho é que vamos.*

*Sebastião da Gama, Pelo sonho é que vamos.*

Pela ajuda, amor e compreensão que me dispensaram dedico este trabalho ao Manel, ao Manuel e ao Eduardinho. Aos meus pais, meus irmãos, meus sogros, minhas cunhadas(os), às minhas sobrinhas(os), e aos meus amigos,

Sem o incentivo, a confiança, o entusiasmo, o apoio clínico e a amizade do meu Director de serviço, Dr Luís Borges, este trabalho não existia.

Ao Professor Doutor Henrique Carmona da Mota, meu mestre, agradeço a orientação desta tese, o seu acompanhamento diário, a atitude crítica construtiva, rigorosa e científica com que melhorou este trabalho desde a sua fase embrionária até à conclusão.

A Professora Doutora Astrid Vicente, investigadora que eu admiro, minha amiga, partilhou comigo todos os momentos do trabalho, o desenho inicial, os passos subsequentes, o rigor a leitura enriquecedora e as fases de encanto e desencanto..... Sem esta mutualidade este trabalho não tinha nascido.

Às minhas amigas e colaboradoras diárias de há alguns anos, Dra Assunção Ataíde, Dra Carla Marques e Dra Teresa São Miguel agradeço a disponibilidade, o entusiasmo, a partilha de emoções e o seu gosto pela investigação e pelo conhecimento. É dispensável assinalar que trabalharam a par comigo no terreno e que construímos esta tarefa juntas.

O Professor Doutor Vítor Rodrigues, co-orientador desta tese, partilhou comigo horas de discussão acerca da epidemiologia, foi o responsável pelas estratégias que possibilitaram tão elevado número de respostas, sem o qual este trabalho perdia qualidade.

À Professora Doutora Luísa Mota Vieira agradeço o seu empenho e dedicação da organização do trabalho nos Açores.

A Professora Doutora Esmeralda Gonçalves foi uma contribuição preciosa, agradeço-lhe o rigor da abordagem matemática no cálculo da prevalência, a clareza com que me ensinou, a leitura criteriosa do trabalho, o incentivo e a amizade.

À Dra Luísa Diogo, agradeço ter-me apresentado a Astrid, a discussão à volta das mitocôndrias e a sua indispensável orientação no estudo metabólico.

Ao Professor Doutor Jorge Saraiva estou grata pela leitura e pela discussão em torno do tema da genética.

Ao Dr Mário Jorge Loureiro agradeço a observação e a discussão clínica de algumas crianças

À Dra Carla Domingues, Assistente Social do Centro de Desenvolvimento, reconheço o empenho e tributo prestados na colheita e tratamento dos dados sociais.

À Professora Doutora Jeni Canha agradeço o estímulo a confiança e a compreensão que depositou na execução deste trabalho.

À Dra Manuela Mota Pinto, Administradora do H Pediátrico, devo menção pela sua total disponibilidade e até entusiasmo que imprime à investigação.

Ao Dr Luís Januário, então director clínico do HP, estou grata pela total confiança e atitude encorajadora e simplificadora que adoptou na realização deste trabalho.

À Dra Lígia Lapa, Terapeuta da fala do Centro de Desenvolvimento, agradeço a sua preciosa colaboração na consulta de autismo.

Às Enfermeiras (Aldina Mateus, Fátima Luz e Maria José Guimarães) do Centro de Desenvolvimento devo reconhecer a insubstituível contribuição nas colheitas venosas e o seu interesse na investigação.

À Professora Doutora Catarina Oliveira e à Dra Manuela Grazina do Centro de Neurociências e Biologia Celular da UC devo um especial agradecimento pela personalização que dispensaram a este trabalho na área do estudo da função mitocondrial.

À Professora Doutora Isabel Carreira e à Dra Eunice Matoso da Unidade de Citogenética da FMUC agradeço a total disponibilidade e a franca colaboração nos estudos citogenéticos.

À Dra Laura Vilarinho da Unidade de Biologia Clínica do Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães devo um agradecimento especial pela facilitação dispensada nos estudos metabólicos.

À Professora Doutora Isabel Almeida do Centro de Patogénese Molecular da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa para além dos estudos metabólicos aí realizados, estou-lhe particularmente grata pela sua valiosa colaboração nas colheitas venosas a crianças residentes em Lisboa.

À Dra Celeste Bento e à Dra Elisabete Cunha do Laboratório de Hematologia molecular do H Pediátrico reconheço meritória participação no estudo genético destas crianças.

Ao Dr Paulo Nogueira estatista do Instituto de Saúde Dr Ricardo Jorge um agradecimento pela processamento da amostra aleatória.

Ao laboratório de Bioquímica do H Pediátrico destaco o directo envolvimento no envio das colheitas para o exterior.

À Secretária Sandra Fonseca pela sua participação no envio do correio e organização da base de dados o meu agradecimento

À recepção do HP, na pessoa da Sra Dona Cacilda Fernandes tão empenhada na recepção do correio devo um agradecimento.

À Sra Dona Edite Garcia estou reconhecida pela sua colaboração e preciosa ajuda na pesquisa bibliográfica

Agradeço ao Serviço de Neonatologia da Maternidade Bissaya Barreto a cedência de dados.

E por fim um reconhecimento particular às Crianças e Famílias, aos Professores, às Assistentes sociais e aos meus Colegas dos diferentes Hospitais e Centros de saúde que de uma forma anónima tornaram possível e determinaram a qualidade desta investigação.

<b>I</b>	
<b>INTRODUÇÃO</b>	8
I.1. Razão de ser do trabalho	8
I.2. Revisão histórica	10
I.2.1. História da Pediatria e da patologia do desenvolvimento	10
I.2.3. História do autismo	12
I.3. Clínica do autismo	15
I.3.1. Tríade sintomática	15
I.3.2. Os sintomas para além da tríade	17
I.3.3. Fenótipo clínico alargado, espectro ou subgrupos?	17
I.3.4. Critérios de diagnóstico de autismo típico	19
I.3.5. Síndrome de Asperger	20
I.3.6. Autismo atípico	21
I.3.7. Perturbação desintegrativa da segunda infância	23
I.3.8. Síndrome de Rett	23
I.3.9. Variação clínica de PEA de acordo com a idade	24
I.4. Instrumentos de diagnóstico	27
I.5. Co-morbilidade	30
I.6. Diagnóstico diferencial	33
I.7. Prognóstico	35
I.8. Etiologia	36
I.8.1. Genética e entidades médicas associadas	37
I.8.2. Factores ambientais	39
I.9. Neurobiologia	42
I.9.1. Anomalias cerebrais	42
I.9.2. Anomalias neuroquímicas	43
I.9.3. Outras anomalias	45
I.9.4. Resumo da neurobiologia	46
I.10. Neuropsicologia	47
I.11. Avaliação cognitiva e funcional	50
I.12. Intervenção	52
I.12.1. Intervenção educativa	52
I.12.2. Intervenção farmacológica	54
I.13. Epidemiologia	55
I.14. Resumo da revisão bibliográfica	65
<b>II</b>	
<b>OBJECTIVOS E METODOLOGIA</b>	67
II.1. Objectivo geral	67
II.2. Objectivos específicos	67
II.3. Tipo de estudo epidemiológico	66
II.4. População alvo	67
II.4.1. Plano de amostragem	68
II.5. Método de estudo e recolha de informação	75
II.6. Confirmação do diagnóstico	78
II.7. Avaliação cognitiva e funcional	80
II.8. Instrumentos, critérios de diagnóstico e definição de caso de PEA	81
II.9. Recolha da história clínica (HC)	82
II.10. Definições e escalas utilizadas	84
II.11. Investigação etiológica	85
II.11.1. Investigação laboratorial	85
II.11.2. Grupo com hiperlactacidémia	86
II.11.3. Classificação da disfunção mitocondrial	87
II.12. Investigação genética	87
II.13. Equipa, instituições e serviços envolvidos	88
II.14. Financiamento	88
II.15. Pedidos de autorização	88

II.16. Estudo de casos registados de autismo na Região Centro .....	89
II.17. Tratamento matemático e estatístico .....	90
<b>III</b>	
<b>ANÁLISE DOS RESULTADOS PARA O ESTUDO DA PREVALÊNCIA .....</b>	<b>92</b>
III.1. Continente .....	92
III.1.1. Escolas registadas e contactadas .....	92
III.1.2. Escolas contactadas e respostas recebidas .....	93
III.1.3. População contactada e estudada .....	101
III.1.4. População estudada e crianças suspeitas .....	107
III.1.5. População estudada e crianças suspeitas (convocadas, faltas e observadas) .....	108
III.1.6. População estudada e diagnóstico nas crianças observadas .....	110
III.1.7. Prevalência de PEA na amostra de crianças estudadas .....	112
III.1.8. Estimativa de prevalência de PEA na população alvo do Continente .....	115
III.2. Açores .....	119
III.2.1. Escolas contactadas e respostas recebidas .....	119
III.2.2. População contactada e estudada .....	119
III.2.3. População estudada e crianças suspeitas .....	120
III.2.4. População estudada e crianças suspeitas (convocadas, faltas e observadas) .....	121
III.2.5. População estudada e diagnóstico das crianças observadas .....	122
III.2.6. Estimativa de prevalência de PEA na população alvo dos Açores .....	123
III.3. Representação esquemática do estudo .....	125
III.4. Estudo de casos conhecidos (registados) de autismo na Região Centro .....	126
III.4.1. Sensibilidade e especificidade do questionário de rastreio na Região Centro .....	129
<b>IV</b>	
<b>ANÁLISE DOS RESULTADOS DA SÉRIE DE CRIANÇAS SUSPEITAS E OBSERVADAS</b>	
<b>(CONTINENTE E AÇORES) .....</b>	<b>132</b>
IV.1. Análise das crianças suspeitas .....	132
IV. 2. Análise dos resultados das 120 crianças com PEA .....	134
IV.2.1. Caracterização das 120 crianças com PEA .....	143
IV.2.2. Entidades médicas associadas nas 120 crianças com PEA .....	160
IV.2.3. Escolas que frequentavam .....	165
IV.2.4. Acompanhamento e diagnóstico de autismo antes do estudo .....	165
IV.3. Análise do grupo em que não se confirmou autismo .....	167
IV.4. Análise comparativa de diferentes subgrupos .....	169
IV.4.1. Grupos com e sem autismo .....	169
IV.4.2. Subgrupos de autismo com início da clínica antes ou depois de um ano de idade .....	171
IV.4.3. Subgrupos autismo idiopático e não idiopático .....	172
IV.4.4. Subgrupos autismo com e sem epilepsia .....	173
IV.4.5. Subgrupos autismo típico e atípico .....	174
IV.4.6. Subgrupos autismo verbal e não verbal .....	174
IV.4.7. Subgrupos autismo do sexo feminino e masculino .....	175
IV.4.8. Subgrupos autismo sem e com DM .....	176
IV.4.9. Resumo dos resultados da análise das 120 crianças com PEA .....	177
<b>V</b>	
<b>DISCUSSÃO</b>	
<b>METODOLOGIA DE ESTUDO E RESULTADOS DA PREVALÊNCIA DE PEA .....</b>	<b>180</b>
V.1. Desenho do estudo .....	180
V.1.1. Grupo etário .....	180
V.1.2. População alvo .....	181
V.1.3. Técnica de pesquisa .....	181
V.1.4. Localização geográfica e plano de amostragem .....	182
V.1.5. Estudo populacional .....	184
V.1.6. Definição de caso .....	186
V.2. Discussão dos resultados da prevalência de PEA .....	189
V.2.1. Continente .....	189
V.2.2. Açores .....	192

V.2.3. Comparação de valores de prevalência de PEA e de características da amostra .....	192
<b>VI</b>	
<b>DISCUSSÃO DOS RESULTADOS DA SÉRIE DE 120 CRIANÇAS COM PEA.....</b>	<b>196</b>
VI.1. Caracterização das 120 crianças com PEA .....	196
VI.1.1. Diagnóstico de PEA.....	196
VI.1.2. Distribuição por sexo .....	198
VI.1.3. Antecedentes pré e perinatais.....	199
VI.1.4. História e problemas de neurodesenvolvimento .....	201
VI.1.5. Co-morbilidade .....	204
VI.1.6. Exame objectivo e avaliação funcional .....	206
VI.1.7. Medicação .....	212
VI.2. Caracterização social das famílias e antecedentes familiares .....	212
VI.2.1. Tipo de famílias e nível social .....	212
VI.2.2. Patologia familiar .....	215
VI.3. Autismo e entidades médicas associadas.....	215
VI.3.1. Subgrupo de autismo não idiopático .....	215
VI.3.2. Autismo e disfunção da cadeia respiratória mitocondrial .....	221
VI.4. Entidades médicas e autismo - conclusão .....	225
<b>VII</b>	
<b>CONTINUAÇÃO</b>	
<b>Autismo, a investigação genética e o planeamento de recursos .....</b>	<b>227</b>
<b>VII.1. Autismo, a investigação genética</b>	
VII.2. Autismo, planeamento de recursos.....	230
<b>VIII</b>	
<b>RESUMO.....</b>	<b>234</b>
<b>IX</b>	
<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>240</b>
<b>X</b>	
<b>SUMMARY.....</b>	<b>244</b>
<b>XI</b>	
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>250</b>

## I INTRODUÇÃO

### I.1. Razão de ser do trabalho

Actualmente o autismo é considerado um distúrbio orgânico resultante de disfunção cerebral precoce, com sequelas crónicas que se manifestam clinicamente como anomalias no neurodesenvolvimento e no comportamento. Caracteriza-se por uma tríade semiológica de alterações na interacção social, na comunicação e no padrão de comportamento, que se expressa com uma grande heterogeneidade fenotípica. A maioria dos casos é de causa desconhecida.

O autismo é uma perturbação funcional devastante para o indivíduo, para a família e para a sociedade, que não tem ainda tratamento eficaz. A prioridade actual centra-se na investigação etiológica e na identificação de substratos genéticos que possam orientar a pesquisa de medidas farmacológicas, minimizando a sintomatologia autista e permitindo a prevenção.

No imediato não podemos descurar a promoção da melhoria de qualidade de vida destas crianças e das suas famílias. Para isso é necessário o conhecimento da frequência do autismo de modo a formar um número adequado de equipas de saúde, educativas e sociais que permita um diagnóstico e uma intervenção precoce.

O meu interesse nesta patologia data de 1992, quando iniciei as minhas funções como especialista de Pediatria na área do desenvolvimento no Centro de Desenvolvimento da Criança (CDC) do Hospital Pediátrico de Coimbra (HP). O enigma destas crianças sempre me fascinou. Desde logo me apercebi da escassez de diagnósticos e da inexistência de apoios educativos específicos, apesar da bibliografia destacar a elevada frequência do autismo e a urgência de um diagnóstico e de uma intervenção precoces. Em finais de 1992 teve início a consulta de autismo do HP. No ano lectivo 1996/1997, desenvolveu-se um projecto de âmbito regional, denominado - **Projecto de Intervenção e Apoio a Crianças com Perturbações do Espectro do Autismo e suas Famílias (PIACAF)**, em parceria entre o CDC do HP e a Direcção Regional da Educação do Centro (DREC), financiado pelo “Programa ser Criança”. Iniciámos em Portugal uma intervenção educativa de ensino estruturado específico do autismo- “**Treatment and Education of Autistic and Related Communications Handicapped Children**”(metodologia **TEACCH**). Em Coimbra, no ano lectivo 1996/97 abriu a primeira turma para crianças com autismo numa escola primária regular pública com esta metodologia. Hoje, este modelo de ensino foi alargado a várias regiões do país incluindo os Açores. O Projecto teve a duração de três anos, mas a estrutura da consulta tem-se mantido. Apesar disto,



continua a ser exígua a resposta que é possível dar a estas crianças face à dimensão dos seus problemas. O número de famílias que nos procura tem sido crescente, concluindo assim que não estamos a lidar com um problema raro. Daí nasceu a necessidade de conhecer melhor e mais profundamente o autismo e a sua realidade em Portugal. Pareceu-nos essencial “retratar” o país no que diz respeito à frequência e à caracterização clínica e social da população com autismo. A programação adequada dos recursos da saúde, psicoeducativos, terapêuticos e sociais imprescindíveis à melhoria da sua qualidade de vida fundamentada por um estudo epidemiológico, tornou-se um grande objectivo a médio prazo. A investigação etiológica, outra das exigências sentidas para intervir no autismo e o prevenir, foi outro objectivo proposto. Com estes dois grandes objectivos foi possível pormos em prática um estudo epidemiológico através da colaboração entre o HP e a DREC desde 1996/97 e o Instituto Gulbenkian de Ciência (IGC) desde 1999.

Em 1999 a Fundação Calouste Gulbenkian financiou o projecto “Estudo epidemiológico do autismo em Portugal” e, em 2001, a Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) aprovou o projecto “Epidemiologia genética do autismo”. Estavam assim criadas condições indispensáveis ao estudo da prevalência e da investigação etiológica do autismo em Portugal.

Em 1999 iniciou-se uma investigação genética nesta área coordenada pela investigadora Astrid Vicente, que tem como objectivo principal a identificação e a caracterização de factores genéticos que medeiam a susceptibilidade para o autismo. O estudo epidemiológico surgiu nesta sequência.

\*\*\*

O trabalho que aqui se apresenta versará essencialmente o estudo epidemiológico. Tivemos como objectivo geral determinar a estimativa da prevalência do autismo em crianças de idade escolar e, como objectivos específicos: 1- conhecer a história clínica do autismo nestas crianças; 2- identificar possíveis causas; 3- fornecer dados que fundamentem a programação dos recursos de saúde, educacionais e sociais necessários ao bem estar destas crianças e das suas famílias.

## **I.2.Revisão histórica**

### **I.2.1 História da Pediatria e da patologia do desenvolvimento**

*.. Podes ensinar-me como se cresce, ou isso é indizível como a melodia ou a sedução?*  
Emily Dickinson (1862)

A pediatria do desenvolvimento tem uma história recente. Até ao século XIX pouco trabalho cientificamente válido foi realizado nesta área<sup>1,2</sup>. A infância era ignorada como um período particular da vida do indivíduo<sup>3</sup>. Foram os trabalhos pioneiros de Gregor Mendel, Charles Darwin e Sigmund Freud, entre outros, que, em diferentes áreas do conhecimento humano, influenciaram o curso da história, levando ao reconhecimento da criança como um ser único em desenvolvimento<sup>4</sup>.

Em 1881, foi publicado por Preyer *"The mind of the child"* abordando o desenvolvimento da criança, considerado o primeiro livro da psicologia infantil moderna<sup>3</sup>. Quando Galton, em 1886, desenvolveu um questionário para estudar a mente humana, mais um passo havia sido dado na fundação da moderna Psicologia do desenvolvimento<sup>3</sup>. Na transição do século XIX para o século XX, a criança deixou definitivamente de ser considerada um adulto em miniatura, passando o desenvolvimento a ser considerado tema de investigação científica. Já no século XX, Jean Piaget considerado o fundador dos estudos modernos do desenvolvimento infantil, dedicou-se ao estudo das bases biológicas da teoria global do conhecimento<sup>3,5</sup>.

Em 1916 Alfred Binet e Terman Simon criaram a primeira prova de avaliação cognitiva, baseada na relação entre a idade mental e a cronológica, ou seja, um quociente de inteligência<sup>3</sup>.

Arnold Gesell, psicólogo e pediatra, ao dedicar-se ao estudo de crianças com problemas de desenvolvimento preocupou-se com os sinais precoces no diagnóstico da deficiência mental. Considerou necessário estabelecer padrões de desenvolvimento normal e, em 1925, estabeleceu as "normas" do desenvolvimento numa série de crianças que observava mensalmente desde o nascimento até aos cinco anos<sup>4,6</sup>. A descrição que fez das diferentes etapas e áreas do desenvolvimento deu origem às diversas escalas de desenvolvimento ainda hoje em uso.

\*\*\*

Em meados do século XIX, o conhecimento das patologias do desenvolvimento na criança retratava-se na descrição que Maudsley (1867) deixou: *"tal como os adultos, as crianças podem exhibir insanidade"*. De um modo similar, o conceito de *"dementia*

*praecox*” aplicado ao adulto (como sinónimo do conceito actual de esquizofrenia) era extensivo à criança apelidando-a de “*dementia praecocissima*”<sup>2</sup>.

Para o reconhecimento das patologias de desenvolvimento da infância teve um contributo importante o nascimento da Psiquiatria moderna. Os psiquiatras franceses pioneiros, como Philippe Pinel e Jean Esquirol revolucionaram o conceito e tratamento da “insanidade”. Consideraram imperativo distinguir os indivíduos com défices cognitivos permanentes, (que, de acordo com a gravidade, classificavam de *idiotas*, *imbecis* e *dédeis mentais*) de outros diagnósticos psiquiátricos transitórios. Mais tarde Jean Itard, o seu aluno Edward Seguin e Maria Montessori, iniciaram a educação especial, mesmo antes de estabelecidos os conceitos de diagnóstico das doenças mentais<sup>2</sup>.

Terá sido Itard, no século XVIII, quem trabalhou com o primeira criança que, séculos mais tarde, foi reconhecida como apresentando autismo. Victor, um rapaz de 12 anos, era uma criança “*selvagem*”, que terá sido encontrada nos arredores de Aveyron, França, em 1797. Itard tentou “*reeducá-lo*” durante cinco anos. Aplicou diferentes métodos de comunicação (símbolos visuais, treino sensorial, modificação do comportamento e sinais gestuais). Os resultados não terão sido os esperados. Itard considerou o seu trabalho falhado tendo-se posteriormente dedicado à otorrinolaringologia<sup>7,8</sup>. Contudo, as suas técnicas educativas foram reconhecidas como benéficas, tendo sido levadas para os EUA pelo seu discípulo Seguin.

Seguin, em 1866, publica o livro “*A idiotia e o seu tratamento pelo método psicológico*”. Aí, descreve a história do Tom “*idiotia sábio*”. Décimo quarto filho de um escravo, quase cego de nascença que foi vendido a um coronel. Desde sempre foi fascinado pelos sons, a chuva no telhado, o ruído áspero do milho na debulhadora, mas, acima de tudo, a música.... Até aos cinco, seis anos não falava, mal andava e o único sinal de inteligência que dava era a sede insaciável de música. Aos quatro anos tocava muito bem. Aos seis começou a improvisar. A fama do génio cego negro espalhou-se e, aos sete anos, deu o primeiro concerto. Aos onze tocou na Casa Branca. Seguin observou o comportamento de Tom ao ouvir uma nova peça musical que o fascinava, descrevendo expressões, posturas e movimentos anómalos considerados esteriotipados (esfrega as mãos, balança o corpo, sorrisos estranhos...)<sup>9</sup>. Tom era classificado como idiota ou imbecil, contudo o quadro clínico cumpria os critérios de autismo, que só veio a ser definido quase um século depois<sup>9</sup>.

Em 1883, a taxonomia psiquiátrica elaborada por Emil Kraepelin ignorava a patologia de desenvolvimento na criança. Somente 70 anos mais tarde, em 1952, o primeiro manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais (DSM-I) da Associação Americana de Psiquiatria (AAP) dedicou três categorias de diagnóstico à patologia psiquiátrica na criança. No final do século XIX, William Little descreveu a paralisia

cerebral (PC) não só como um mero distúrbio motor, mas como uma síndrome clínica complexa de disfunção cerebral, desenvolvendo pela primeira vez a noção de um *continuum de disfunções* nas patologias do desenvolvimento <sup>2</sup>.

Poderemos então concluir que o século XIX testemunhou a identificação de incapacidades (*disabilities*) do desenvolvimento que se apresentavam como um atraso: cognitivo no caso da deficiência mental (DM) ou motor no quadro de PC. A identificação de perturbações do desenvolvimento em que os sinais de apresentação são dissociações e desvios entre a capacidade cognitiva global e as áreas mais específicas como a linguagem, a comunicação e o comportamento (entre elas o autismo) só virão a ser diferenciadas no século XX <sup>2</sup>.

### **1.2.3. História do autismo**

O termo autismo, que deriva da palavra grega “*autos*”, (o próprio), foi pela primeira vez usado no início do século XX por Eugene Bleuler para designar uma categoria de distúrbio do pensamento que estava presente nos esquizofrénicos<sup>10</sup>.

Três décadas mais tarde, Leo Kanner, pedopsiquiatra do Hospital Johns Hopkins (Baltimore), focou a sua atenção num conjunto de crianças que achava terem em comum particularidades clínicas distintas (*peculiaridades fascinantes*) até então não descritas. Assim, em 1943 publicou uma nova síndrome clínica a que chamou “*Autistic disturbances of affective contact*”<sup>11</sup>, descrevendo pormenorizadamente onze crianças com autismo, oito rapazes e três raparigas, observados pela primeira vez entre os dois e os oito anos. Estas crianças apresentavam em comum, desde cedo, défices importantes nas relações sociais do dia a dia, quer com os pais e com os familiares, quer com outras pessoas incluindo os seus pares, preferindo estar sozinhas. O seu comportamento era bizarro, caracterizando-se por interesses e actividades restritos, repetitivos e estranhos. A linguagem era peculiar, três crianças não falavam e as restantes apresentavam ecolália, trocas pronominais ou interpretação literal da informação verbal, sendo-lhes difícil manter uma conversa. Com frequência apresentavam medos intensos e desproporcionados de ruídos da vida quotidiana (aspiradores ou batedeiras por exemplo). Pareciam ter boa memória, decoravam com facilidade poemas, músicas e tinham interesses especiais por números e letras<sup>11</sup>.

Esta síndrome, que combinava *autismo*, obsessões, estereotípias e problemas de linguagem, foi pela primeira vez distinguida da esquizofrenia. Segundo Kanner o número de crianças com este tipo de patologia que recorria à clínica era reduzido, provavelmente pelo facto destas crianças serem subdiagnosticadas e consideradas como “*débeis mentais*” ou esquizofrénicas<sup>11</sup>.

Kanner estudou as famílias daquelas onze crianças e concluiu que os pais eram muito inteligentes, com interesses particulares na ciência, na literatura ou nas artes, mas

limitados nas pessoas. No seu artigo original colocou a questão se estas características dos pais poderiam contribuir para a condição patológica das crianças. Contudo, a constatação de que o isolamento se manifestava desde os primeiros meses de vida tornava difícil atribuir todo o quadro clínico ao tipo de relação parental precoce assumindo a origem inata e biologicamente determinada do autismo "...*These children have come into the world with innate inability to form the usual, biologically provided affective contact with people...*"<sup>11</sup>.

Hans Asperger, um ano depois (1944), na Austria, descreveu o mesmo tipo de perturbações em crianças com melhores capacidades verbais, utilizando a denominação de "*autistic psychopathy*". Kanner e Asperger foram pioneiros no reconhecimento do autismo como uma perturbação distinta das outras patologias do desenvolvimento até então descritas<sup>12,13</sup>.

Ainda hoje, ao lermos cuidadosamente o artigo de Kanner, encontramos uma descrição clínica actualizada do espectro clínico do autismo. Nele está expressa a vontade que o seu autor tinha de que esta peculiar perturbação fosse reconhecida pela comunidade científica como uma entidade clínica única. Porém, nas décadas que se seguiram (anos 50 e 60) o autismo continuou a ser confundido com a esquizofrenia. Este período como sabemos foi dominado pelas correntes psicanalistas. Nos dois primeiros manuais das perturbações mentais da AAP o autismo foi considerado uma psicose "*reações psicóticas nas crianças que se manifestam primariamente como autismo*" sendo classificado com a denominação de "*reação esquizofrénica ou esquizofrenia do tipo infantil*"<sup>14</sup>. A teoria causal dominante era estritamente comportamental e pós-natal (psicogénica), apesar de Kanner ter reconhecido, anos antes, o autismo como inato. Bruno Bettelheim, em 1967, culpabilizava a relação afectiva precoce inadequada entre os pais e a criança como promotora do comportamento autista. A "*parentectomia*", afastamento das crianças para residenciais longe dos pais era uma norma terapêutica corrente<sup>15,16</sup>.

Na década de 70, vários grupos de investigadores reconheceram a necessidade de diferenciar as perturbações mentais com início na infância, de que o autismo era o protótipo, das psicoses, que se iniciavam mais tarde (na criança ou somente na adolescência), cujo modelo era a esquizofrenia<sup>10,17,18,19,20,21</sup>.

Em simultâneo, Michael Rutter e Edward Ritvo da Sociedade Americana para crianças com autismo (1978), redefiniram os critérios para o diagnóstico de autismo<sup>18</sup>. Reconhecendo estes trabalhos, a AAP (terceiro manual DSM-III, 1980) incluiu o autismo (ausência de resposta aos outros, diminuição marcada nas capacidades comunicativas e respostas bizarras ao meio ambiente) numa nova classe de perturbações globais do desenvolvimento com início na infância. Surgiu então pela primeira vez a denominação "**Pervasive Developmental Disorders**" (PDD) adaptado para português como

**Perturbações Globais do Desenvolvimento (PGD).** Esta nova categoria englobava um conjunto de distúrbios clínicos, com início precoce, que afectavam simultaneamente múltiplas áreas básicas do comportamento e do desenvolvimento. As PGD ou PDD englobavam então na DSM-III: “*autismo infantil*”- com início antes dos 30 meses, “*PGD com início na infância*”- autismo com início depois dos 30 meses e “*PGD atípica*”- sinónimo de autismo atípico. Considerava ainda as formas residuais: “*autismo infantil residual*” e “*PGD residual com início na infância*” para adolescentes ou adultos que não cumpriam todos os critérios para o diagnóstico de autismo, mas que ainda mantinham alguns sintomas (peculiaridades da comunicação e do comportamento social)<sup>14,16,22</sup>. Na DSM-III o autismo foi claramente diferenciado da esquizofrenia infantil e de outras psicoses, pela ausência de sintomas psicóticos como as alucinações e os delírios<sup>14,22</sup>. Os critérios de diagnóstico de autismo infantil deste manual foram criticados por muitos autores como rígidos, sobretudo por exigirem o início da clínica antes dos 30 meses e considerarem a ausência de interacção social em vez do seu défice.

A revisão deste manual em 1987, DSM-III-R, continuou a considerar o autismo como uma PGD/PDD. Subdividiu a clínica de autismo em três categorias comportamentais: défice na interacção social (**IS**); défice na comunicação (**C**) e comportamento repetitivo (**CR**). Alargou o conceito de autismo com a noção de espectro clínico, considerando apenas dois subgrupos: a perturbação autística “*autistic disorder*” e o autismo atípico ou perturbação global do desenvolvimento sem outra especificação “*pervasive developmental disorder not otherwise specified–PDD-NOS*” para os casos em que estavam presentes apenas algumas características de perturbação autística. As outras categorias da DSM-III foram eliminadas<sup>23</sup>. O termo “*infantile autism*” foi modificado para “*autistic disorder*”, reconhecendo-se o autismo como uma disfunção crónica que se prolonga para além da infância.

Actualmente a classificação da AAP no manual de doenças mentais de 1994, DSM-IV<sup>24</sup>, e a revisão do texto em 2000, DSM-IV-TR<sup>25</sup>, engloba cinco possíveis entidades de diagnóstico sob o conceito de perturbação global do desenvolvimento (PGD), sendo concordantes com a décima classificação internacional de doenças (CID-10), da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 1992 e 1993<sup>26,27</sup>. O quadro I.1 discrimina as entidades de diagnóstico englobadas na PGD da AAP e da OMS.

Quadro I.1- Entidades de diagnóstico englobadas nas PGD da AAP (DSM-IV e DSM-IV-TR) e da OMS (CID-10).

DSM-IV e DSM-IV-TR (AAP, 1994, 2000)	CID-10 (OMS, 1992, 1993)
Perturbação autística	Autismo infantil
Perturbação de Asperger	Síndrome de Asperger

Perturbação desintegrativa da segunda infância	Perturbação desintegrativa da infância
Perturbação de Rett	Síndrome de Rett
PGD sem outra especificação (autismo atípico)	Outras PGD não especificadas
-----	Perturbação hiperactiva com deficiência mental e movimentos estereotipados

### 1.3. Clínica do autismo

#### 1.3.1. Tríade sintomática

É indispensável para o diagnóstico de autismo a presença de uma tríade clínica nuclear que integra os critérios de diagnóstico formais da AAP e da OMS: défice na interacção social, défice na comunicação e a presença de comportamento repetitivo.

#### Défice na interacção social (IS)

Os defeitos na qualidade da interacção social estão sempre presentes, embora com espectro de gravidade variável. Num extremo manifestam-se com uma diminuição subtil da utilização de comportamentos não verbais que fazem parte das relações sociais como o olhar, a mímica facial, a postura e os gestos. Podem traduzir-se em défices na partilha do prazer e dos interesses com os outros, na dificuldade em desenvolver relações sociais com os seus pares, sem envolvimento nos jogos, brincadeiras ou tarefas de natureza colectiva. No outro extremo de gravidade estarão os indivíduos que se comportam como ignorando a existência dos outros. Estes défices são considerados patológicos, apenas se desproporcionados à idade mental do indivíduo<sup>10,24</sup>.

Ilustram as perturbações desta área algumas histórias relatadas pelas mães na consulta de autismo do HP “O meu filho de três anos sobe para o meu colo como se eu fosse um sofá...”, “o meu filho tem 13 anos, nunca me mostrou nem pediu nada....”.

#### Défice na comunicação (C)

O défice na comunicação também se apresenta com um espectro de gravidade variável, desde a ausência total de comunicação a uma linguagem fluente. Contudo, a dificuldade na compreensão de questões mais complexas e da pragmática social estão sempre presentes no autismo. O atraso de linguagem não é compensado com a comunicação gestual, ao contrário do que se passa com as crianças surdas ou com as perturbações específicas de linguagem. Numa fase pré-verbal de comunicação, em vez de pedirem apontando ou olhando, as crianças levam a mão do adulto ao que pretendem ou então eles próprios vão buscar, parecendo muito autónomos. É frequente a ecolália imediata (repetição do que ouvem) e diferida (repetição de frases decoradas, muitas vezes fora do contexto) em idades acima dos dois anos<sup>10,24</sup>.

Uma criança de seis anos que leu antes de falar dizia repetidamente, na consulta de autismo do HP, de um modo descontextualizado “..arroz de ervilhas..” “..rebuçados de banana...”.

Frequentemente trocam os pronomes referindo-se a si próprios como os adultos se lhe dirigem (em cópia), “...queres fazer xixi...” (em vez de quero fazer xixi). As crianças com autismo com fluência verbal têm dificuldade em manter uma conversa; podem responder correctamente a perguntas directas, mas é-lhes difícil manter um diálogo contextualizado. A interpretação tende a ser literal, não compreendendo o significado de frases como “O gato comeu-te a língua?” ou “os pais babados...”.

### **Comportamento repetitivo (CR)**

Este grupo semiológico caracteriza-se pela existência de um ou mais padrões de interesses comportamentais que são anormais por serem repetitivos e estereotipados ou demasiado intensos ou invulgares. São exemplos o brincar repetitivo, perguntas estereotipadas e o interesse exagerado por temas específicos (sinais e regras de trânsito, símbolos, bandeiras, horários de comboios, idade das pessoas, dia dos anos, meteorologia, terremotos..) motivando perguntas do género “ De que marca é a tua máquina de lavar?...” . São muito frequentes comportamentos motores estereotipados como abanar as mãos e os braços quando zangados ou excitados, corridas sem objectivo, rodopiar, andar em bicos de pés, bruxismo ou outras posturas mais raras. As estereotipias motoras são consideradas patológicas quando se prolongam para além dos dois anos de idade. Podem existir interesses persistentes com objectos ou partes deles sem a sua utilização funcional ou simbólica, de que são exemplos: alinhar carros ou cubos, abrir e fechar portas, apagar e acender luzes, abanar fios, cheirar objectos, olhar o objecto em ângulos especiais ou rodopiá-los<sup>10,28</sup>.

A mãe de um menino de quatro anos queixava-se de ter de ir todos os dias à bomba de gasolina para que o seu filho pudesse assistir a lavagens de carros. Outra mãe relatou que das primeiras anomalias que notou no seu filho desde bebé foi a atracção por arestas (da televisão, das mesas, das portas...), sendo para aí que gatinhava e também pelo seu reflexo nas superfícies metálicas, aí ficando a balançar o corpo repetidamente de um lado para o outro....

### **1.3.2. Os sintomas para além da tríade**

As respostas anómalas aos estímulos sensoriais são quase uma constante nos indivíduos com autismo. A reacção alterada ao som é muito frequente e precoce. Podem parecer surdos para conversas sociais mas reagir a ruídos menores que lhe despertam a atenção ou a tapar os ouvidos a barulhos mais comuns num sinal de incómodo. O efeito de sombras e reflexos em espelhos ou superfícies metálicas



podem despertar um interesse exagerado, estereotipado. Podem apresentar reacções anómalas por excesso ou defeito, a estímulos sensoriais como a dor, o calor e o frio. A fixação obsessiva ou a evicção de determinadas texturas, a necessidade de cheirar ou de tactear pessoas ou objectos são outros dos sintomas habituais.

Estes sintomas não constituem critérios necessários, nem suficientes para o diagnóstico de autismo (AAP e OMS), mas são muito frequentes e característicos<sup>28</sup>.

Uma criança que conhecemos tem uma capacidade olfactiva especial e uma fixação por cheiros, sendo até um dos seus problemas actuais por desencadear constrangimento social. Numa das consultas cheirou uma de nós com um prazer intenso e disse “*Linic...*”; de facto, aquele champô tinha sido utilizado horas antes.

### **1.3.3. Fenótipo clínico alargado, espectro ou subgrupos?**

Kanner (1971), publicou a evolução de nove das onze crianças com autismo que havia descrito 28 anos antes (uma havia falecido, desconhecia-se a evolução de outra); eram agora adultos com idades compreendidas entre os 29 e os 40 anos. Dos nove, dois adquiriram independência social e sete eram dependentes de familiares, de instituições ou de hospitais<sup>29</sup>. Kanner considerou para a discussão se a divergência evolutiva se deveria a intervenções educativas distintas ou se a variação clínica desta perturbação seria constitucional<sup>29,30,31</sup>.

A noção da existência de um espectro de gravidade clínica da tríade sintomática nuclear, foi confirmada oito anos mais tarde num importante estudo epidemiológico realizado por L Wing e J Gould (1979)<sup>32</sup>. Estudaram crianças com menos de 15 anos que apresentavam problemas de interacção social, de linguagem e de comportamento repetitivo. Detectaram um subgrupo que apresentava a tríade sintomática compatível com o diagnóstico de autismo. Contudo, descreveram outros casos que, apesar de não manifestarem critérios clínicos suficientes para a afirmação deste diagnóstico, caracterizavam-se por um padrão comportamental que associava défice social, de linguagem e comportamento estereotipado, que consideraram poder tratar-se de um “*continuum*” do autismo<sup>32</sup>.

Em 1988 L Wing utilizou a expressão “*autistic continuum*”<sup>33</sup> e Allen escreveu acerca do “*autistic spectrum disorder*”<sup>34</sup>. Ambos transmitiram a ideia da existência de quadros clínicos que, embora apresentando em comum a tríade clínica nuclear, diferiam entre si pela capacidade linguística, cognitiva e pela gravidade comportamental. Wing considerou não haver uma fronteira ou linha bem definida entre um e os outros subtipos, que se integravam num leque (espectro) clínico<sup>33</sup>. Deste modo, num extremo localizam-se os indivíduos mais afectados e, no outro, os mais capazes, como os casos de autismo com normal ou bom potencial intelectual (autismo “*high-functioning*”) e

com uma clínica mais discreta com boas capacidades linguísticas da síndrome descrita por Asperger<sup>35,36,37,38,39,40</sup>.

A noção clínica da existência de um “continuum” de gravidade, com a mesma base genética, em vez de subgrupos estanques é suportado pela evidência de que diferentes quadros clínicos ocorrem nas mesmas famílias. Também a variação do quadro clínico no mesmo indivíduo, passando de autismo clássico na infância a síndrome de Asperger na adolescência são a favor do mesmo substrato genético<sup>23,41,42</sup>.

A tentativa de alguns investigadores identificarem subtipos no autismo (com base nas diferenças e semelhanças biológicas, cognitivas e comportamentais) em vez de o considerarem um continuum, tem como justificação agrupar os quadros clínicos para melhor pesquisar a etiologia, orientar intervenções e definir o prognóstico<sup>43,44</sup>.

Existem duas formas correntes de criar subgrupos no autismo, a classificação empírica e a classificação clínica das PGD preconizadas pela AAP e pela OMS<sup>43,44</sup>.

A classificação empírica foca-se na sintomatologia e características comportamentais sendo sugeridos diferentes arranjos em subgrupos<sup>43,44</sup>. Dos mais consensuais são os subtipos sociais (do tipo distantes “aloof”, passivos “passive” e excêntricos “active-but odd”) descritos por L Wing<sup>32</sup> e confirmados por outros autores<sup>45</sup>. Também são bem aceites os subgrupos baseados no potencial cognitivo (do tipo bom potencial “high functioning” e baixo potencial “low functioning”) recentemente reafirmados como distintos por Fein e col<sup>44</sup>.

Continuamos sem consenso. Uma revisão recente sobre o tema, propõe para o autismo um modelo de um continuum ou espectro de gravidade clínica, considerando quatro graus<sup>43</sup>. O tipo I de maior gravidade [socialmente distantes, com baixo potencial cognitivo (QI inferior a 50) e comportamento repetitivo grave]. Seguem-se as formas de gravidade cognitiva e clínica intermédias, como o tipo II [socialmente passivos/distantes] e o tipo III [socialmente passivos]. No outro extremo do espectro, de menor gravidade, situa-se o tipo IV [socialmente excêntricos, tratando-se de formas mais ligeiras da clínica autista com bom potencial cognitivo (QI superior a 70)]<sup>43</sup>.

Alguns autores propõem modelos clínicos baseados na conjugação de três factores básicos: a gravidade clínica da semiologia autista, a capacidade cognitiva e a modificação clínica com a idade, como recentemente proposto por Coplan<sup>46</sup>.

Actualmente o “*termo perturbação do espectro do autismo*” (PEA), é usado como sinónimo de autismo. A PEA refere-se a uma síndrome clínica neurocomportamental, que se manifesta como um continuum de gravidade de alterações cognitivas, linguísticas e neurocomportamentais<sup>43,46</sup>. Estas, incluem a tríade nuclear de défice na interacção social (IS), na comunicação (C) e um padrão de comportamento que é restrito e repetitivo (CR).

O autismo ou a PEA ou as PGD de acordo com a AAP e a OMS englobam a perturbação autística (autismo típico), a síndrome de Asperger e a perturbação global de desenvolvimento sem outra especificação ou autismo atípico. A AAP e a OMS incluem ainda nas PGD a síndrome de Rett e a síndrome de Heller<sup>14,24,25,26,27,42,47</sup>.

#### **1.3.4. Critérios de diagnóstico de autismo típico**

Para o diagnóstico de perturbação autística da AAP, sobreponível ao conceito de autismo típico de Kanner são necessários os seguintes critérios clínicos de acordo com a DSM-IV<sup>24</sup> e a DSM-IV-TR<sup>25</sup>, que estão resumidos no quadro 1.2.

Quadro I.2- Critérios de diagnóstico de perturbação autística de acordo com a DSM-IV e a DSM-IV-TR.

A- Presença de seis ou mais itens na interação social (IS), na comunicação (C) e no comportamento repetitivo (CR), pelo menos dois de IS, um de C e um de CR.
<p><b>Déficite qualitativo na IS, manifestado pelo menos por duas das seguintes características:</b></p> <p>a) acentuado déficite no uso de múltiplos comportamentos não verbais, tais como o contacto visual, a expressão facial, a postura e os gestos reguladores da interacção social;</p> <p>b) incapacidade para desenvolver relações com os companheiros, adequadas ao nível de desenvolvimento;</p> <p>c) ausência da tendência espontânea para partilhar prazeres, interesses ou objectivos (por exemplo, não mostrar, trazer ou indicar objectos de interesse) com os outros;</p> <p>d) falta de reciprocidade social ou emocional.</p>
<p><b>Déficite qualitativo na C, manifestado pelo menos por uma das seguintes características:</b></p> <p>a) atraso ou ausência total de desenvolvimento da linguagem oral (não acompanhada de tentativas para compensar através de modos alternativos de comunicação, tais como gestos ou mímica);</p> <p>b) uma acentuada incapacidade na competência para iniciar ou manter uma conversação com os outros, nos sujeitos com um discurso adequado;</p> <p>c) uso estereotipado ou repetitivo da linguagem ou linguagem idiossincrática;</p> <p>d) ausência de jogo realista espontâneo, variado, ou de jogo social imitativo adequado ao nível de desenvolvimento.</p>
<p><b>Déficite qualitativo no CR, manifestado pelo menos por uma das seguintes características:</b></p> <p>a) preocupação absorvente por um ou mais padrões estereotipados e restritivos de interesses que resultam anormais, quer na intensidade quer no seu objectivo;</p> <p>b) adesão, aparentemente inflexível, a rotinas ou rituais específicos, não funcionais;</p> <p>c) maneirismos motores estereotipados e repetitivos (por exemplo, sacudir ou rodar as mãos ou dedos ou movimentos complexos de todo o corpo);</p> <p>d) preocupação persistente com parte de objectos.</p>
B- Atraso ou funcionamento anormal em pelo menos uma das áreas (IS, C, CR) com início antes dos três anos de idade.
C- A perturbação não é melhor explicada pela presença de uma perturbação de Rett ou perturbação desintegrativa da segunda infância.

### 1.3.5. Síndrome de Asperger

As características clínicas descritas por Asperger nos seus pacientes, eram globalmente sobreponíveis às referidas por Kanner. Diferiam essencialmente no facto dos indivíduos de Asperger apresentarem melhor linguagem antes da idade escolar, sintomatologia mais discreta e dificuldades motoras<sup>12,13,36</sup>. Esta entidade foi

desconhecida da literatura inglesa até aos anos 80, altura em que L Wing chamou a atenção para a descrição original de Asperger<sup>48</sup>. Wing sublinhou que não havia diferenças clínicas evidentes de modo a separar o autismo descrito por Kanner do autismo de Asperger, a que chamou síndrome de Asperger. Considerou-os um continuum clínico, num extremo mais grave o autismo descrito por Kanner e do outro uma forma mais ligeira com melhor funcionamento verbal que corresponderia aos pacientes de Asperger. Todavia, a denominação de síndrome de Asperger foi considerada como uma entidade clínica distinta na DSM-IV<sup>24</sup> e na ICD-10<sup>26,27</sup> fazendo parte das PGD. Nesta entidade, os critérios de diagnóstico são sobreponíveis aos da perturbação autística nas áreas da interação social e do comportamento. Para o diagnóstico de síndrome de Asperger, estes manuais exigem que não exista compromisso na área da comunicação nem atraso significativo na aquisição da linguagem (palavras aos dois anos e frases comunicativas aos três). A inteligência deve ser normal e não devem ser cumpridos os critérios para o diagnóstico de outra PGD. No entanto, a grande maioria das crianças a quem foi feito o diagnóstico de síndrome de Asperger apresentam linguagem alterada, com compreensão limitada, com capacidade reduzida de iniciar e de manter diálogos, sendo ainda de considerar a existência de temas obsessivos de conversa (meteorologia, terremotos, horários, arte, geografia, filmes...) <sup>49,50,51</sup>. De facto, vários estudos sugerem que se forem aplicados estritamente os critérios exigidos nos manuais da AAP e da OMS, o diagnóstico de síndrome de Asperger é raro, preenchendo a grande maioria dos casos os critérios necessários para o diagnóstico de autismo<sup>40</sup>. Para além dos critérios de diagnóstico destas duas organizações (AAP e OMS), existem outras escalas de critérios clínicos mais amplos para o diagnóstico e rastreio de síndrome de Asperger, de entre elas as do grupo canadiano de Peter Szatmari e do grupo sueco de Christopher e Carina Gilberg <sup>52,53, 54,55,56,57</sup>.

Os critérios de diagnóstico da perturbação de Asperger (*Asperger disorder*) de acordo com a AAP estão resumidos no quadro I.3.

Quadro I.3- Critérios de diagnóstico de perturbação de Asperger de acordo com a DSM-IV e DSM-IV-TR.

A- Défice qualitativo na IS, manifestado pelo menos por duas das seguintes características:
<p>a) acentuado défice no uso de múltiplos comportamentos não verbais, tais como o contacto visual, a expressão facial, a postura e os gestos reguladores da interacção social;</p> <p>b) incapacidade para desenvolver relações com os companheiros, adequadas ao nível de desenvolvimento;</p> <p>c) ausência da tendência espontânea para partilhar prazeres, interesses ou objectivos (por exemplo, não mostrar, trazer ou indicar objectos de interesse) com os outros;</p> <p>d) falta de reciprocidade social ou emocional.</p>
B- Padrões de comportamento, interesses e actividades restritos, repetitivos e estereotipados, que se manifestam pelo menos por uma das seguintes características:
<p>a) preocupação absorvente por um ou mais padrões estereotipados e restritivos de interesses que resultam anormais, quer na intensidade quer no seu objectivo;</p> <p>b) adesão, aparentemente inflexível, a rotinas ou rituais específicos, não funcionais;</p> <p>c) maneirismos motores estereotipados e repetitivos (por exemplo, sacudir ou rodar as mãos ou dedos ou movimentos complexos de todo o corpo);</p> <p>d) preocupação persistente com parte de objectos.</p>
C- A perturbação produz um défice clinicamente significativo da actividade social, laboral ou de outras áreas importantes do funcionamento.
D - Não há um atraso geral da linguagem clinicamente significativo (por exemplo, uso de palavras simples aos dois anos, frases comunicativas aos três anos de idade)
E- Não há atraso clinicamente significativo no desenvolvimento cognitivo ou no desenvolvimento de aptidões de auto-ajuda próprias da idade, no comportamento adaptativo (distinto da interacção social) e na curiosidade acerca do meio ambiental durante a infância.
F- Não preenche os critérios para outra perturbação global do desenvolvimento ou esquizofrenia.

### I.3.6. Autismo atípico

De acordo com DSM-IV<sup>24</sup> e com a DSM-IV-TR<sup>25</sup>, reserva-se o diagnóstico de perturbação global do desenvolvimento sem outra especificação (PGD/SE) como sinónimo de autismo atípico para as crianças que apresentam alguns critérios de PEA, mas em que o seu número ou gravidade não são suficientes para o diagnóstico de perturbação autística, ou em que a sintomatologia surgiu após os três anos de idade<sup>58,59</sup>.

### **1.3.7. Perturbação desintegrativa da segunda infância**

Em 1908, Heller, descreveu seis casos de crianças que tiveram um desenvolvimento normal até aos três ou quatro anos, e que, subitamente, iniciaram um processo de regressão global do desenvolvimento com evolução para um quadro autista. Denominou esta condição de “*dementia infantilis*”, que posteriormente foi substituída por síndrome de Heller. Actualmente é uma entidade diagnóstica englobada nas PGD como perturbação desintegrativa da infância na DSM-IV<sup>24</sup>, DSM-IV-TR<sup>25</sup> e na ICD-10<sup>26,27</sup>. É uma entidade de diagnóstico controverso. Dez a 40% das crianças diagnosticadas com autismo sofreram regressão do desenvolvimento, habitualmente entre os 15 e 18 meses de idade. Alguns destes casos de regressão marcada, poderão ser devidos a problemas neurológicos progressivos (síndromas epilépticos, doenças neurodegenerativas e neurometabólicas de entre outras)<sup>60,61,62</sup>.

Os critérios de diagnóstico para a perturbação desintegrativa da segunda infância (*Childhood disintegrative disorder*) - (CDD) da DSM-IV<sup>24</sup> e da DSM-IV-TR<sup>25</sup> estão disponíveis no anexo I.1.

### **1.3.8. Síndrome de Rett**

Embora descrito em 1966<sup>63</sup>, o seu reconhecimento só viria a verificar-se em 1983 na sequência da descrição de 35 casos de meninas de origem portuguesa, sueca e francesa<sup>64</sup>. Caracteriza-se por um período inicial (6 a 18 meses) de desenvolvimento psicomotor aparentemente normal, a que se segue uma etapa de paragem do desenvolvimento e posterior regressão, particularmente notória na capacidade manipulativa. O período de regressão acompanha-se de comportamento autista. A desaceleração do crescimento do perímetro craniano pós natal é quase uma constante. Em 1999 foram descritas mutações no gene que codifica a proteína *methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2)* em várias crianças com a síndrome clínica de Rett<sup>65</sup>. Trata-se de uma doença neurodegenerativa distinguível da perturbação autística pela gravidade do quadro regressivo, da microcefalia adquirida e ainda pela perda da capacidade manipulativa<sup>64,66</sup>.

Os critérios de diagnóstico para perturbação de Rett da DSM-IV<sup>24</sup> e da DSM-IV-TR<sup>25</sup> estão disponíveis no anexo I.2.

### **1.3.9. Variação clínica de PEA de acordo com a idade**

À semelhança de outras patologias que afectam a criança, o síndrome neurocomportamental que caracteriza o autismo varia com a idade. Deste modo, a manifestação clínica da PEA é variável ao longo do tempo e de indivíduo para indivíduo de acordo com a gravidade e a comorbilidade que lhe está associada<sup>23,43,46,67</sup>.

Numa perspectiva desenvolvimentista, o autismo caracteriza-se por uma clínica de atraso, dissociação e desvio nas diferentes áreas do desenvolvimento. O atraso é evidente nas áreas da interacção social, da linguagem e do jogo que serão sempre desproporcionadas para a idade cronológica e mental da criança. A dissociação revela-se pelo perfil de desenvolvimento que não é homogéneo, em que a área da linguagem, a mais deficitária, é quase sempre inferior à área da realização (não verbal). O desvio é bem notório em quase todas as crianças com autismo, pela ordem anómala (não sequencial) das aquisições do desenvolvimento. A boa memória visual e auditiva, leva-os a identificar e a nomear letras e por vezes a escrever antes de “conversar” e a grandes ladaínhas ecológicas sem serem capazes de responder a perguntas simples do tipo “como te chamas?”<sup>2</sup>.

Para completar o quadro de autismo podem associar-se gostos estranhos, fixações e reacções anómalas a estímulos sensoriais que pela sua qualidade e intensidade não fazem parte de nenhum período de desenvolvimento normal.

Este intrincado quadro clínico, torna este síndrome único. Kanner, no seu artigo original, denominou estas características de “peculiaridades” e adjectivou-as de “fascinantes”. Fez os seus comentários originais numa perspectiva de desenvolvimento; “quão discrepantes eram aquelas crianças que não apresentavam atitudes antecipatórias de interacção social, como dar os braços, adquiridas tão precocemente, por volta dos quatro meses, no desenvolvimento normal,...”<sup>11</sup>.

### **Idade de início**

As referências dos pais de crianças com PEA evidenciam que na maior parte dos casos as anomalias no desenvolvimento e no comportamento são muito precoces: o início dos sintomas surge entre os 16 e os 20 meses<sup>68</sup>. Muitos pais expressam preocupação ao médico assistente por volta dos 18 meses, contudo o diagnóstico de autismo só se efectua habitualmente entre os três e os quatro anos de idade<sup>69,70</sup>. O autismo raramente tem início depois dos 30 meses. A possibilidade de regressão entre os 18 e os 30 meses após um período de aparente normalidade está bem documentada<sup>61,71,72</sup>. Há descrição de casos clínicos de autismo que se iniciaram entre os 4 e os 31 anos após encefalite herpética em indivíduos previamente saudáveis<sup>73</sup>.

### **Primeiros dois anos**

Nos primeiros anos de vida, em regra, o autismo manifesta-se por atraso nas aquisições de desenvolvimento e ausência de comportamentos normais (como exemplo, dificuldade na utilização de comportamentos não verbais, comunicativos e imitativos, adequados à idade mental) e não pela presença de comportamentos mais específicos do autismo, como o comportamento repetitivo e as fixações<sup>68,74,75</sup>.



De acordo com a revisão efectuada por Filipek<sup>14</sup>, 75% das crianças com autismo têm deficiência mental (DM) associada. Contudo o autismo associa défices mais específicos e desproporcionados nas áreas da interacção social e da comunicação. Deste modo, será importante identificar precocemente os sinais específicos do autismo que não se sobrepõem aos da deficiência mental. As crianças com autismo sem défice intelectual têm somente afectadas as áreas da relação e da comunicação social<sup>69,76,77</sup>. Há investigações que comprovam estes factos<sup>69,74,78,79,80,81</sup> ao compararem comportamentos precoces de crianças com autismo, com deficiência mental sem autismo e sem problemas de desenvolvimento. Estudos de filmes de festas do primeiro aniversário, concluíram que as crianças com autismo distinguiam-se por apresentarem menos interesse nos outros (não “respondendo” quando eram chamados pelo nome, não olhando para as pessoas nem para os objectos que estas lhe mostravam)<sup>69</sup>. Os comportamentos em mostrar interesse pelos outros parecem preceder e contribuir para a capacidade de atenção conjunta (capacidade de usar o contacto visual e de apontar para mostrar e partilhar interesses). Esta partilha na interacção social precoce tem uma progressão conhecida, aos nove meses o bebé é capaz de seguir visualmente o foco de interesse mostrado pelo adulto, ao ano de idade o bebé olha, verbaliza ou aponta para o objecto que necessita, pedindo (apontar protoimperativo), usando o adulto como um meio. Aos 18 meses, numa fase mais evoluída de interacção social, já aponta para mostrar e partilhar prazer (apontar protodeclarativo), coincidindo com a fase em que já é capaz de trazer um brinquedo para o mostrar<sup>42</sup>.

O défice no apontar e mostrar foi evidenciado nas crianças com autismo<sup>81</sup>. Para além destas características precoces de falta de partilha social, os estudos que incluíram avaliação da sensibilidade sensorial, como os de Baranek<sup>79</sup>, revelaram que as crianças com autismo frequentemente mostram aversão a serem tocadas e levam mais os objectos à boca. Alterações no contacto visual e reacções anormais ao som no primeiro ano de vida, foram as anomalias mais referidas pelos pais de crianças com autismo no estudo de Gillberg<sup>78</sup>.

Nos casos de autismo de gravidade ligeira e nível intelectual normal, a consulta pode apenas ter lugar após o segundo ano de vida ou mais tarde, na idade escolar<sup>14</sup>.

A AAP, quando pela primeira vez codificou o autismo como uma entidade clínica única, fê-lo englobado-o nas perturbações globais do desenvolvimento e chamou a atenção para a valorização da clínica como indicadora de autismo só quando em desproporção com o esperado para o nível funcional da criança<sup>22</sup>. A ecolália não pode ser considerada anormal até aos dois anos. A avaliação da relação com pares, da capacidade linguística e do jogo (brincar simbólico de faz de conta) são aquisições só atingidas entre os 12 e os 18 meses.

Deste modo os critérios de diagnóstico da DSM-IV e da ICD-10 são difíceis de aplicar a crianças com nível mental inferior a 18 ou 24 meses o que pode levar ao atraso de diagnóstico<sup>82</sup>.

Há actualmente instrumentos de rastreio de que é exemplo a escala **Checklist for Autism in Toddlers (CHAT)**, que baseia a suspeita de autismo em defeitos de aquisições muito precoces do desenvolvimento social como seja, o olhar, o apontar e o fazer de conta<sup>83,84</sup>.

### **Anos pré-escolares**

A clínica típica de autismo é mais óbvia nesta fase. Por volta dos dois anos, as crianças sem problemas já desenvolveram um potencial de linguagem comunicativa falada e de interacção com os seus pares de tal modo evidente que a sua inexistência ou défice pode ser considerado anómalo. Na idade pré-escolar são referidos sobretudo défices nas áreas das relações sociais e da comunicação. A presença de actividades repetitivas e restritas é referida nalguns trabalhos mas não em todos; é na idade escolar que este tipo de manifestações é mais proeminente<sup>68</sup>. Contudo, o diagnóstico de autismo antes dos três anos de idade cronológica já pode ser feito com um grau considerável de confiança, desde que a idade mental seja superior ou igual a 18 meses<sup>68,78,82</sup>.

Este período é considerado difícil para as famílias. São frequentes as birras, os problemas de sono e alimentares, os défices na comunicação e nalguns casos, o comportamento estereotipado que os familiares têm dificuldade em entender e lidar, muitas vezes por desconhecimento do diagnóstico<sup>78,82</sup>.

### **Anos escolares**

Na idade escolar, as dificuldades de interacção social, as limitações linguísticas e a presença de comportamentos e interesses repetitivos, muitas vezes bizarros, contrasta ainda mais com o comportamento normal dos seus pares do que no período pré-escolar, sendo uma idade de fácil diagnóstico de autismo<sup>85</sup>. Embora exista uma heterogeneidade clínica marcada, L Wing descreveu três subtipos de comportamento social (*distantes, passivos, excêntricos*) que são facilmente observáveis nas crianças desta idade<sup>32,85</sup>.

### **Adolescência**

A investigação só recentemente se interessou pelo adulto jovem com autismo. Até 1987 o autismo denominava-se de infantil. Vários estudos demonstram que este período pode ser crítico; a deterioração cognitiva e comportamental está descrita em 10 a 30% dos casos, podendo coincidir com o início de epilepsia<sup>86,87,88</sup>. A comorbilidade

com problemas psiquiátricos como a depressão de entre outros torna este período ainda mais difícil. Apesar de tudo há descrições de melhoria clínica global sobretudo nos indivíduos com autismo com bom potencial cognitivo<sup>52,89,90</sup>.

#### **I.4. Instrumentos de diagnóstico**

O autismo é uma entidade diagnóstica relativamente recente. Na sua curta história evoluiu de uma fase em que mereceu pouca atenção e compreensão para uma das perturbações do desenvolvimento alvo de intensa investigação. A uniformização dos critérios de diagnóstico tem levado a avanços marcados nos instrumentos de avaliação, até agora exclusivamente comportamentais<sup>16,91</sup>. Os vários instrumentos de diagnóstico têm sido criados sob a forma de entrevistas, escalas de observação e listas semiológicas. Porém, a validade e a estabilidade do diagnóstico de autismo vai depender largamente da experiência do observador. São fundamentais os conhecimentos das variantes do normal e das especificidades do desenvolvimento e comportamento (birras, fixações, ecolália...), que se vão modificando ao longo do tempo e com a “personalidade da criança” e o diagnóstico diferencial com outras anomalias do desenvolvimento.

Podem classificar-se os instrumentos de diagnóstico em questionários ou entrevistas e em escalas de observação directa.

Cada um destes instrumentos tem as suas vantagens e desvantagens, devendo ser utilizados em conjunto de modo a obter os dados clínicos mais precisos, uma vez que ambos os métodos se complementam. O diagnóstico baseado somente numa entrevista aos pais tem a desvantagem da informação poder não ser precisa e da interpretação da pergunta ou resposta não ser correcta. Fazer o diagnóstico baseado exclusivamente na observação directa pode não dar conta de factos importantes do desenvolvimento e comportamento relatados pelos familiares<sup>41</sup>.

Após a colheita dos dados a apreciação crítica por alguém experiente na observação de crianças com autismo e outras anomalias do desenvolvimento é indispensável<sup>41</sup>.

Dos instrumentos de diagnóstico, as escalas de observação, **Childhood Autism Rating Scale (CARS)**, das mais documentadas e utilizadas e a **Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)**, a mais recente, são descritas com algum pormenor, bem como a entrevista **Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)**, a mais utilizada na investigação. Os outros instrumentos são apenas citados.

**A Childhood Autism Rating Scale (CARS)**, da autoria de Shopler, Reichler & Renner 1988, é um instrumento que requer observação directa e entrevista aos pais ou prestadores de cuidados<sup>92,93</sup>. 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. A cotação mais elevada significa anomalia mais marcada. A classificação deve ter em conta o nível de desenvolvimento da criança. A cotação total diferencia entre não autismo (inferior a 30), autismo ligeiro a moderado (de 30 a 36.5) 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<sup>92,94,95,96,97</sup>. É das escalas mais utilizadas e melhor documentadas<sup>16,94, 95,98</sup>.

**A Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)**, Catherine Lord publicou a primeira versão desta escala de observação em 1989<sup>99</sup>, seguindo-se as revisões de 1995<sup>100</sup> e de 1998<sup>101</sup>. A última versão<sup>101</sup> é aplicável desde a idade pré-escolar em crianças não verbais até adultos verbais, dispondo de quatro módulos (indivíduos não verbais, indivíduos com frases, crianças fluentes e adolescentes ou adultos fluentes). Inclui actividades dirigidas pelo investigador para avaliar a comunicação, a interacção social, o jogo, o comportamento estereotipado, os interesses restritos, e outras anomalias comportamentais. O tempo de administração é de 30 a 45 minutos. Tem cotação para autismo (autistic disorder) e para a PEA. A sua aplicação requer treino específico.

**A Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)**, consiste numa entrevista estruturada dirigida a pais ou prestadores de cuidados de C Lord, M Rutter e A Le Couter em 1994<sup>102</sup>. É uma versão da original Autism Diagnostic Interview (ADI)<sup>103</sup>. A ADI-R 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 à semelhança da DSM-IV e da ICD-10 (interacção social, comunicação e comportamento repetitivo). Também questiona acerca de algumas aquisições chave do desenvolvimento. Contem 111 itens. A classificação de cada item varia de zero a três (0-sem evidência de anomalia, 1-alguma evidência de anomalia, sem ser grave, 2- anomalia grave, 3-anomalia muito grave). A cotação mais elevada indica maior gravidade. O algoritmo final resulta da soma de alguns itens seleccionados. Na ADI-R o mínimo de cotação exigida em simultâneo nas três áreas para o diagnóstico de autismo (semelhante à perturbação artística da DSM-IV) é a seguinte: área da comunicação [para sujeitos verbais – 8 (máximo-26), para sujeitos não verbais 7 (máximo-14)]; interacção social –10 (máximo-30) e comportamento repetitivo – 3 (máximo-12). Note-se que a cotação mais elevada reflecte maior gravidade clínica.

A aplicação da ADI-R exige conhecimento clínico sólido na área do desenvolvimento e do autismo, bem como preparação específica para ser usada com fins de investigação. A sua administração para investigação obriga à obtenção de concordância na classificação de alguns itens, de pelo menos 90%, entre o entrevistador e o

formador<sup>104</sup>. Estudos das propriedades psicométricas da ADI-R revelaram que a concordância entre observadores tem sido boa a excelente para itens individuais e excelente para a cotação total, e em cada uma das três áreas. A consistência interna é excelente nas três áreas<sup>67</sup>. A diferenciação entre autismo e deficiência mental na criança e no adulto é excelente, sendo a única restrição o facto de a ADI-R exagerar no diagnóstico de autismo nos indivíduos com idade mental inferior a 18 meses<sup>104</sup>. Dado que o tempo de aplicação é de 60 a 90 minutos e necessitar de treino específico e procedimentos de validação do entrevistador, este instrumento é sobretudo utilizado em investigação<sup>14</sup>.

Actualmente a ADI-R e a ADOS são considerados como os padrões de instrumentos de diagnóstico do autismo<sup>14</sup>.

Citamos outros instrumentos de diagnóstico de autismo: *Rimland diagnostic form for behavior disturbed children* (1968,1971), *behavior rating instrument for autistic and atypical children* (1966,1977), *handicaps behavior and skills schedule* (1978), *behavior observation scale* (1978), *autism behavior checklist* (1980), *Ritvo-Freeman real life rating scale* (1986), *Gilliam autism rating scale* (1995), *parent interview for autism* (1993), *checklist for autism in toddlers* (1992,1996), *pervasive developmental disorders screening test* (1996), *screening toll for autism in two-year-olds* (1998)<sup>67,105</sup>.

## 1.5. Co-morbilidade

Na sequência do estudo de casos de paralisia cerebral, W Little, no século XIX, descreveu pela primeira vez o conceito do *continuum de disfunções* nas patologias do desenvolvimento<sup>2</sup>.

O mesmo se verifica com o autismo que frequentemente coexiste com outra clínica neurológica decorrente de disfunção cerebral difusa ou apenas de imaturidade neurológica<sup>106</sup>. São exemplos o défice intelectual e outros défices cognitivos, a epilepsia, os problemas comportamentais específicos e outros sinais menores como a persistência dos reflexos primitivos no bebé, o atraso no desenvolvimento da dominância da mão e os “*soft signs*”<sup>106</sup>.

### Défice intelectual

De acordo com estudos realizados nesta área a grande maioria dos indivíduos com o diagnóstico principal de PEA apresentam défices cognitivos, 70 a 90% revelam deficiência mental (DM), somente 10% têm inteligência média e raramente apresentam valores acima da média<sup>107,108,109</sup>. Mesmo que a taxa de DM seja mais baixa nos estudos epidemiológicos mais recentes que englobam um conceito mais lato de PEA, considera-se que os indivíduos com PEA têm algum défice cognitivo<sup>110</sup>.

## **Epilepsia**

A associação entre o autismo e a epilepsia está documentada desde 1943. Dois dos onze doentes descritos por Kanner sofriam de epilepsia, com início na infância ou na adolescência<sup>29</sup>.

Dois estudos longitudinais, nas décadas de 70 e 80, reunindo indivíduos com autismo desde os primeiros anos de vida até à idade adulta, constataram a existência de dois picos etários no aparecimento de convulsões; um na infância e outro na adolescência. A incidência cumulativa de epilepsia variava entre 25% a 33%<sup>87</sup>. Resultados semelhantes são referidos por outros autores, sendo a prevalência de epilepsia na criança com autismo estimada entre 7 a 14% e a prevalência cumulativa até à idade adulta entre 20 a 35%<sup>72,111</sup>. Em cerca de metade dos casos a epilepsia inicia-se na infância. Nos restantes, as convulsões têm início na adolescência<sup>72,111</sup>. Parece não existir um tipo específico de epilepsia no autismo, podendo ocorrer espasmos em flexão, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia parcial complexa e tónico-clónica generalizada; as duas últimas são, as formas mais referidas<sup>110</sup>. A epilepsia é mais frequente nos indivíduos mais gravemente afectados, sendo a DM com ou sem anomalias motoras e a história familiar de epilepsia factores de risco significativo de convulsões nas crianças com autismo<sup>41,112,113</sup>.

Mesmo sem evidência clínica de convulsões, 15 a 36% das crianças com PEA mostram anomalias no electroencefalograma<sup>61,72</sup>. Vários estudos referem não haver evidência de um tipo específico de alteração no electroencefalográfica<sup>61,114,115,116,117</sup>. Outros apontam como mais frequentes as alterações que consistem em “*generalized paroxysmal spike and wave activity*” e, menos frequentemente, “*spike or slow wave focus*” que tendem a ser bilaterais e, se unilaterais, não têm preferência por uma Região cortical específica<sup>116</sup>.

## **Problemas auditivos**

Defeitos na acuidade auditiva podem estar associados ao autismo. Défices auditivos ligeiros foram referidos em cerca de um quarto das crianças com PEA no estudo populacional de Steffenburg<sup>118,119</sup>. A coexistência de surdez grave e de autismo está referida em alguns estudos<sup>120, 121</sup>. Numa revisão de Fombonne de cinco estudos populacionais de crianças com autismo, a taxa de défice auditivo foi de 3.1% (0.9% a 5.9%)<sup>107</sup>. Contudo, a hiperacúsia parece ser mais comum que o défice auditivo, tendo sido diagnosticada em 18% da população autista no estudo de Rosenhall<sup>121</sup>.

## Problemas visuais

Uma variedade de doenças oculares associadas ao autismo foram relatadas por Ritvo no estudo epidemiológico de Utah em 1990, nomeadamente a displasia septo-óptica, a atrofia do nervo óptico e a retinite pigmentar<sup>122</sup>. Também são frequentemente referidos os erros de refração<sup>118</sup>. Numa revisão de estudos epidemiológicos por Fombonne em populações com autismo a prevalência de défices visuais foi de 1.3% (0 a 2.9%)<sup>107</sup>.

## Problemas sensoriomotores

No autismo são raras as anomalias do controlo motor com significado funcional. No entanto, muitos pacientes vêm a desenvolver alterações da marcha, movimentos atáxicos e desajeitados. Algumas crianças com autismo revelam hipotonia, ataxia ligeira, apraxia dos membros, laxidão ligamentar, inabilidade motora e marcha na ponta dos pés na idade pré-escolar<sup>110,113,123</sup>. O exame neurológico clássico na generalidade dos indivíduos com autismo não demonstra défices neurológicos motores graves<sup>112</sup>. O tónus muscular pode ser discretamente diminuído e os reflexos osteotendinosos não revelam anomalias específicas<sup>112</sup>. Os défices de função motora global e fina são mais graves nos indivíduos que têm QI baixo. Isabel Rapin refere a hipotonia como a alteração neurológica mais frequente (25% de 176 crianças com autismo), enquanto que a espasticidade foi assinalada em menos de 5% destas crianças<sup>124</sup>. Os maneirismos das mãos e dos dedos são referidos em 37 a 95% dos indivíduos com autismo, manifestando-se sobretudo na idade escolar, sendo mais frequentes nos casos em que está associado a DM<sup>113</sup>. As alterações motoras mais graves como a paralisia cerebral são muito raras e predominam nos indivíduos com défice intelectual mais marcado<sup>107</sup>.

As capacidades de processamento sensorial são anormais em 42 a 88% dos indivíduos com autismo, incluindo preocupação com determinadas características sensoriais dos objectos (textura, temperatura) e resposta excessiva, ausente ou paradoxal a diferentes estímulos sensoriais como a dor, o calor e o frio<sup>113</sup>.

## Anomalias físicas

Muitas crianças com autismo têm cabeça grande, mas somente uma pequena percentagem têm macrocefalia, podendo esta não existir logo ao nascimento e aparecer mais tarde<sup>113</sup>. Estudos de neuroimagem também encontram cérebros grandes sem serem associados a neuropatologia<sup>113</sup>. Anomalias menores do desenvolvimento físico têm sido identificadas, sendo os pavilhões auriculares as áreas mais habitualmente afectadas<sup>125</sup>.

## **Distúrbios psiquiátricos**

A prevalência de distúrbios psiquiátricos associados ao autismo não é fácil de estabelecer. Existem relatos de casos clínicos mas não há trabalhos epidemiológicos nesse sentido. Por outro lado, a grande maioria dos indivíduos com autismo não tem capacidade de exprimir os seus pensamentos ou problemas. A depressão, seguida da ansiedade, são os distúrbios psiquiátricos que mais vezes estão descritos em associação com as PEA. O risco de depressão nos adolescentes e adultos com autismo está estimado entre 4.4 a 57.6%; esta variabilidade de valores revela a dificuldade de obtenção destes dados<sup>126</sup>. Outros distúrbios são referidos tais como a esquizofrenia, a catatonia, os comportamentos compulsivos, a hiperactividade, os tiques e o síndrome de Gilles la Tourette. Numa revisão sobre este tema<sup>41</sup>, a compilação de publicações sobre os distúrbios psiquiátricos na PEA entre 1951 e 2001, um total de 189 indivíduos com autismo foram identificados como apresentando distúrbios psiquiátricos associados. A frequência com que os diferentes distúrbios surgiam foi por esta ordem: a depressão, 39%; a ansiedade, 17%; a mania e doença bipolar, 10%; a esquizofrenia, 7% e os sintomas psicóticos isolados em 7%.

## **Problemas de sono**

As crianças com PEA apresentam uma taxa mais elevada de perturbações do sono do que aquelas que sofrem de outros problemas de desenvolvimento, parecendo estas alterações acontecer em qualquer nível de funcionamento intelectual. O acordar durante a noite, a redução do período de sono nocturno, a dificuldade em adormecer e o acordar precoce, são as anomalias mais referidas<sup>127</sup>.

## **I.6. Diagnóstico diferencial**

Como tem vindo a ser referido, a tríade clínica sintomática que individualiza o autismo coexiste, na grande maioria dos casos, com outros problemas de desenvolvimento e sintomas neuropsiquiátricos, nomeadamente: deficiência mental, perturbações específicas da linguagem, neurose obsessivo-compulsiva, de entre outras. Por vezes o diagnóstico principal (primário) é difícil de identificar.

Nas crianças em idade pré-escolar, em que o autismo frequentemente se apresenta como um atraso de linguagem, o diagnóstico diferencial deve fazer-se com a deficiência mental, nestas também se verifica um atraso no desenvolvimento não verbal. Nas crianças que apresentam um desenvolvimento não verbal adequado à idade cronológica, o diagnóstico diferencial de autismo deve fazer-se com o défice da acuidade auditiva e com as perturbações específicas da linguagem (PEL)<sup>128</sup>.



Em idade escolar, as formas ligeiras de PEA podem simular outros problemas específicos de linguagem como o défice semântico pragmático. Os problemas de comportamento como o distúrbio obsessivo compulsivo, a perturbação do défice de atenção e hiperactividade, a síndrome do défice de atenção, do controlo motor e da percepção (síndrome de DAMP), as dificuldades específicas de aprendizagem, a dificuldade de aprendizagem do hemisfério direito, são outras entidades clínicas a ter em conta no diagnóstico diferencial<sup>10,47</sup>.

De seguida descreveremos brevemente algumas entidades clínicas que com frequência colocam questões no diagnóstico diferencial com a PEA.

### **Deficiência mental**

Aproximadamente dois terços dos indivíduos com autismo têm DM<sup>110,129</sup>. Pelo contrário, apenas cerca de um quarto dos pacientes com DM apresentam autismo (5 a 10% nos casos de DM ligeira e em 30% ou mais nos casos de DM moderada ou profunda)<sup>88,130</sup>. Por vezes a linha de separação não é fácil de encontrar e o diagnóstico principal é difícil de identificar. L Wing no estudo epidemiológico de Camberwell<sup>32</sup> verificou que a presença da tríade clínica era muito frequente no grupo de crianças com DM profunda. Contudo, também encontrou crianças com DM profunda com níveis sociais de comunicação adequados ao seu nível mental. Nesse mesmo estudo verificou que as crianças com nível de compreensão verbal inferior a 20 meses e sem jogo simbólico, frequentemente apresentavam estereotípias simples, mesmo com socialização adequada. Concluiu que os indivíduos com DM severa e profunda podem apresentar estereotípias sem que sofram de autismo, desde que o seu nível de funcionamento social e comunicativo esteja de acordo com o sua idade mental. Deste modo, avaliando a desproporção entre o comportamento social e o nível funcional é possível diagnosticar autismo mesmo nos indivíduos com DM profunda<sup>129,131</sup>.

### **Perturbações específicas da linguagem (PEL)**

Os indivíduos que apresentam PEL podem partilhar os mesmos défices verbais que aqueles que sofrem de autismo, contudo diferenciam-se pela normalidade da interacção social e do repertório de actividades que será adequado ao nível mental<sup>72</sup>.

### **Dificuldades de aprendizagem não verbal**

Algumas crianças com desenvolvimento linguístico adequado, têm graves dificuldades em resolver tarefas que envolvam capacidades de percepção visual e de realização não verbal. Esta entidade denominada de dificuldades de aprendizagem não verbal pode sobrepor-se à clínica do síndrome de disfunção do hemisfério direito e do síndrome de Asperger, diferenciando-se deste pela normalidade da interacção social<sup>10</sup>.

### **Perturbação do défice de atenção e hiperactividade e síndrome de défice na atenção, controlo motor e percepção (S DAMP)**

Existem crianças em que a sintomatologia central se caracteriza por défices de atenção, da percepção, e do controlo motor com hiperactividade, mas que também associam alguma clínica de autismo, levantando dúvidas quanto ao diagnóstico primário<sup>10</sup>.

### **Esquizofrenia**

A esquizofrenia raramente tem início antes da idade escolar. Habitualmente, existe uma história prévia de desenvolvimento normal, sendo o início caracteristicamente definido por alucinações e delírios. A clínica evolui tipicamente com períodos de recidiva e remissão. Em casos raros, os adolescentes e os adultos jovens com autismo podem vir a desenvolver clínica de esquizofrenia<sup>10,128,129</sup>.

### **Mutismo selectivo**

Há crianças de idade escolar e adolescentes que recusam falar em certos contextos sociais, apesar de apresentarem um potencial linguístico adequado. Estes indivíduos podem por vezes associar características de autismo, nomeadamente defeitos na interação social o que vai dificultar o diagnóstico diferencial<sup>10,14</sup>.

### **Demência**

A demência na criança caracteriza-se por uma deterioração progressiva da função mental e motora, nestes casos deve-se proceder à pesquisa de doenças neurodegenerativas. Numa fase inicial, o diagnóstico diferencial deve ponderar-se com os casos de autismo em que existe regressão<sup>14</sup>.

### **Perturbação obsessiva e compulsiva**

São crianças com comportamentos e interesses obsessivos não habituais, mas com capacidades sociais e comunicativas normais<sup>10,14</sup>.

### **Privação emocional**

São situações clínicas relacionadas com histórias de grave negligência, abandono ou abuso, que podem simular uma clínica de “quase autismo”<sup>132</sup>. Nestes quadros, a sintomatologia tende a regredir num ambiente social adequado<sup>10</sup>.

## I.7. Prognóstico

Actualmente, a maior parte dos estudos que segue grupos de crianças com autismo até à idade de adolescentes e de adultos jovens conclui que apenas uma minoria de indivíduos vem a atingir a autonomia social. A percentagem daqueles que vem a obter emprego varia entre 0 a 21.5%, apresentando o Japão os melhores índices de integração social<sup>88,133,134</sup>, embora na maioria dos casos se trate de trabalho protegido<sup>133</sup>. Cerca de metade dos indivíduos mantêm-se totalmente dependentes<sup>88</sup>.

Nos casos em que está descrito melhor prognóstico são aqueles que em criança apresentavam melhores níveis de capacidade intelectual<sup>88,128,133,134</sup>. Está documentada melhor evolução nas crianças identificadas mais cedo e submetidas a intervenção precoce e adequada, embora as capacidades cognitivas, linguísticas e sociais inatas pareçam ser factores determinantes do prognóstico<sup>88,133,135</sup>. A ausência de linguagem comunicativa entre os cinco e os seis anos e o QI inferior a 50 são indicadores de prognóstico desfavorável<sup>88,135</sup>. Na criança, um QI inferior a 50 é preditivo de nível intelectual semelhante na vida adulta e de pobre adaptação social<sup>136</sup>.

## I.8. Etiologia

A procura e a compreensão das causas do autismo tem feito progressos significativos, embora ainda não haja uma resposta definitiva para a grande maioria dos casos.

### Até aos anos 70

Dado que os sintomas se iniciavam pouco após o nascimento, Kanner concluiu que o autismo podia ser causado por um erro inato e biológico desconhecido<sup>11</sup>. Nos anos 50 e 60, o autismo passou a ser considerado uma perturbação emocional<sup>15,16</sup>.

O reconhecimento de epilepsia e de anomalias electroencefalográficas numa percentagem significativa de crianças com PEA, foram dos primeiros dados a apontar uma base neurobiológica para o autismo<sup>116</sup>. Nos anos 70 diferentes trabalhos epidemiológicos, mostraram que o modo de relacionamento dos pais das crianças com autismo com os seus filhos não diferia do dos pais das crianças sem problemas ou com outras patologias do desenvolvimento; concluíram que problemas familiares, a existirem, não seriam suficientes para o desenvolvimento do autismo<sup>16</sup>. Também Chess, ao verificar que 9% de 243 crianças com rubéola congénita sofriam de autismo, reforçou a teoria da orgânicidade<sup>137</sup>.

### As últimas 3 décadas

Aceita-se actualmente que o autismo é causado por uma alteração neurobiológica que determina disfunção cerebral. Nalguns casos, são diagnosticadas entidades médicas

conhecidas<sup>106</sup>. Nos outros (os casos de autismo idiopático) estudos familiares e de gémeos revelaram uma concordância no diagnóstico de autismo de 60% nos gémeos monozigóticos, contra 0% nos gémeos dizigóticos. Se considerarmos a clínica alargada do espectro do autismo a concordância no diagnóstico entre gémeos mono e dizigóticos passa a ser, respectivamente, de 92% e de 10 a 30%<sup>138, 139, 140, 141, 142</sup>.

Considerando a taxa de concordância de autismo em gémeos monozigóticos e a percentagem de recorrência de PEA nos irmãos não gémeos (de 3 a 7%), Bailey e col quantificaram a importância dos factores hereditários do autismo em 90%<sup>138, 140, 142, 143, 144, 145, 146</sup>. Estes dados suportam um modelo multifactorial de hereditariedade<sup>147, 148, 149</sup>. O número exacto destes genes, a sua identificação e o modo de transmissão permanece desconhecido.

### **1.8.1. Genética e entidades médicas associadas**

#### **Influências genéticas**

Na grande maioria dos indivíduos com autismo há provas de uma influência genética complexa, com interacção entre vários genes, que aumenta a susceptibilidade para a PEA. O suporte para esta conclusão tem sido obtido através de variados estudos clínicos e genéticos<sup>41, 138, 140, 142, 143, 146, 147</sup>. Os rastreios do genoma para identificação de genes ligados ao autismo (*genome-wide screening*), levados a cabo em diferentes populações de famílias com mais de um caso de PEA (famílias *multiplex*), demonstraram que existe associação entre autismo e genes em múltiplas regiões de diferentes cromossomas. São referidos, em dois ou mais estudos, as regiões dos cromossomas 1p, 2q, 6q, 7q, 13q, 16p e 19p<sup>150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157</sup>. Apesar da intensa investigação, ainda não há dados conclusivos, podendo este facto ser devido à heterogeneidade genética do autismo e à variabilidade dos factores hereditários em diferentes populações.

A susceptibilidade genética pode ser potenciada por factores ambientais, resultando em diferenças fenotípicas<sup>158</sup>.

#### **Entidades médicas associadas**

A PEA representa uma síndrome clínica com múltiplas etiologias, na maioria dos casos desconhecidas. Gillberg defende que alguns casos de autismo estão associados a condições médicas conhecidas, a que se referiu como "Possibly Autism Related Medical disorders"- PARMDs. A frequência de "PARMDs" varia entre 11 a 12%, nos estudos populacionais que não incluem uma investigação neurológica e médica extensa, e 37% nos estudos que fazem uma investigação intensiva<sup>8, 159</sup>.

A frequência e o significado destas associações é motivo de controvérsia. Rutter encontrou esta associação em 10% dos casos de autismo<sup>160</sup>. Nos grupos de autismo decorrentes de estudos epidemiológicos são referidas em média cerca de 6% de entidades médicas associadas<sup>161,162</sup>.

### **Anomalias cromossômicas e doenças monogénicas**

Nos casos de autismo em que é possível determinar a entidade médica associada habitualmente trata-se de anomalias cromossômicas ou doenças monogénicas, sendo mais frequentes nos indivíduos com autismo atípico e deficiência mental moderada a profunda<sup>41,106, 160,163</sup>. Têm sido descritas anomalias em quase todos os cromossomas<sup>164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174,175</sup>. São mais frequentemente referidas as do braço longo do cromossoma 15, incluindo deleções, duplicações e inversões na região 15q11-q13 próximo da região do gene *UBE3A*<sup>164,167,168,176,177,178</sup>.

É através do conhecimento das anomalias cromossômicas associadas ao autismo, nomeadamente, translocações e deleções, que posteriormente será possível identificar pontos de quebra, que são indicativos de regiões envolvidas no autismo e deste modo genes candidatos para a investigação molecular<sup>179,180,181</sup>.

Um defeito no gene *FMR-1* na região cromossômica Xq27.3 pode também estar associado com o comportamento autista. Todavia, a síndrome de X frágil é considerada uma causa rara de autismo<sup>119,164,165,166,182</sup>.

Outras síndromes clínicas bem individualizadas têm sido descritas ocasionalmente nos quadros de autismo.

A prevalência actual de PEA entre as populações com trissomia 21 vai de 5 a 9%<sup>183,184</sup>, quando anteriormente esta associação era considerada mais rara, entre 1 a 2.2%<sup>106</sup>.

Na síndrome de Turner, 5% das pacientes têm autismo e, em todos os casos, o cromossoma X é de origem materna<sup>185</sup>. Mutações gene *MECP2*, descrito na síndrome de Rett, têm sido referidos raramente em casos de autismo<sup>186</sup>. Recentemente este gene foi estudado numa amostra de 19 meninas com autismo e só foram encontradas mutações em duas que também preenchem critérios clínicos para o diagnóstico da síndrome de Rett na sua forma ligeira de linguagem preservada<sup>187</sup>.

Outras síndromes têm sido descritas em associação com o autismo em dois ou mais trabalhos, nomeadamente: síndromes de Angelman, Cohen, Lange, Ehlers-Danlos, Goldenhar, Joubert, Kleine-Levin, Lujan-Fryns, Moebius, Noonan, Smith-Magenis, Sotos, distrofia miotónica, Gilles de la Tourette, Velocardiofacial-“CATCH 22”, Williams, associação de CHARGE e outras associações sindromáticas de anomalias congénitas múltiplas e deficiência mental<sup>119,188,189</sup>.

As síndromes neurocutâneas são classicamente descritos em quadros de autismo. Em 1932 foram pela primeira vez referidos sintomas do tipo do autismo em doentes com

esclerose tuberosa (ET) e desde então muitos outros casos foram relatados. Em sete estudos epidemiológicos a taxa de ET encontrada em autistas foi de 1.1% (0 a 3.1%)<sup>107</sup>. Estes valores são superiores (8 a 14%) nos grupos em que o autismo co-existe com epilepsia. Pelo contrário, a frequência de autismo nas populações com ET varia entre 17 a 61%<sup>106,113,119,190</sup>. A neurofibromatose tipo 1 (NF) é uma das doenças monogénicas que mais frequentemente afectam o cérebro. Em quatro estudos epidemiológicos, a taxa de NF em grupos de autismo foi de 0.3% (0 a 1.4%)<sup>107</sup>. A hipomelanose de Ito é outro distúrbio neurocutâneo que pode estar associado ao autismo<sup>119</sup>.

As anomalias do metabolismo que podem associar-se ao autismo são múltiplas<sup>106,113,142,191</sup>. No passado, estavam descritos quadros de autismo em casos de fenilcetonúria diagnosticados tardiamente. Hoje em dia, o diagnóstico precoce por rastreio neonatal e a dieta isenta de fenilalanina tornou esta associação excepcional<sup>119</sup>. Em cinco estudos epidemiológicos de populações com autismo não foram identificados casos de fenilcetonúria<sup>107</sup>.

Outras anomalias metabólicas têm sido descritas no autismo, embora muito raramente, nomeadamente: alterações no metabolismo das purinas e das pirimidinas<sup>192,193</sup>, mucopolissacaridoses (Sanfilipo e a síndrome de Hurler)<sup>119,122</sup>, doenças dos peroxisomas<sup>119</sup>, défices do metabolismo da creatina<sup>194</sup>, e disfunção da cadeia respiratória mitocondrial<sup>195,196,197</sup>. As doenças dos aminoácidos e dos ácidos orgânicos, são uma raridade nos quadros de autismo<sup>191</sup>.

### **Distúrbios endócrinos**

O hipotireoidismo está descrito na literatura em crianças com PEA bem como nos seus familiares<sup>119</sup>. A deficiência hipofisária múltipla foi referida em alguns casos de crianças com autismo<sup>119,198</sup>.

## **1.8.2. Factores ambientais**

Apesar da predominância irrefutável da componente genética na etiologia do autismo, agressões precoces do cérebro em desenvolvimento podem determinar uma maior susceptibilidade para o autismo e serem factores determinantes para a sua variada expressão fenotípica.

### **Factores pré e perinatais**

#### **Risco perinatal**

Tem sido investigada a associação entre incidentes nos períodos pré, peri e neonatais e o autismo, embora as conclusões não sejam concordantes. Alguns estudos sugerem que as crianças com autismo apresentam uma frequência aumentada de complicações

pré e perinatais quando comparados com os irmãos ou outros grupos testemunha. A idade materna avançada, a pré ou pós maturidade, a hemorragia durante a gravidez e a hiperbilirrubinemia neonatal são factores apontados<sup>14,106,199,200,201</sup>.

Outros trabalhos consideram não existir incidentes relevantes, que possam, só por si, ser considerados consistentes ou específicos do autismo<sup>41,111,140,202,203,204,205,206</sup>.

Dois estudos recentes relançam esta discussão. Um estudo japonês revelou que a prevalência de autismo nos sobreviventes de cuidados intensivos neonatais foi duas vezes superior à da população de referência; mas, dos 30 factores de risco estudados, somente a síndrome de aspiração meconial foi significativamente mais elevada no grupo de autismo<sup>207</sup>. No outro estudo, baseado nos registos clínicos de nascimentos na Suécia, 408 crianças que vieram a ser diagnosticadas com autismo foram comparadas com um grupo controlo de 2040 crianças em que este diagnóstico não se verificou. Das diferentes variáveis estudadas (características maternas, complicações da gravidez e do parto e características do RN) o risco para autismo estava associado com hábitos tabágicos na gravidez precoce, local de nascimento da mãe no exterior da Europa ou Estados Unidos da América, parto por cesariana, atraso de crescimento intrauterino, índice de Apgar baixo e anomalias congénitas. Os autores concluíram que é de considerar a possibilidade de um subgrupo de crianças com predisposição genética para autismo vir a desencadear esse quadro quando expostas a condições adversas de crescimento e de oxigenação no período perinatal, um período crítico do desenvolvimento cerebral<sup>208</sup>.

### **Agentes teratogénicos infecciosos**

Um número baixo de crianças desenvolve autismo na sequência de infecções pré-natais. A exposição na vida intra uterina ao vírus da rubéola aumenta o risco de autismo<sup>137,201,209</sup>. Apesar das campanhas de vacinação, casos destes continuam a ser registados<sup>119,210</sup>. Infecções congénitas a *citomegalovírus* têm sido referidas por vários autores em crianças com autismo; contudo esta relação tem sido difícil de interpretar pela frequência da presença do vírus no recém-nascido<sup>119,211</sup>.

### **Agentes teratogénicos químicos**

Numa série de cerca de 100 casos de embriopatia por talidomida, cinco crianças apresentavam autismo; a exposição terá ocorrido entre os 20 e os 24 dias de gestação<sup>41,212</sup>. Também estão descritos casos de autismo associados a exposição embrionária ao ácido valproico e outros anticonvulsivantes<sup>41,125</sup>. Tanto os casos de teratogenicidade da talidomida como os de ácido valproico associam-se a malformações dos pavilhões auriculares e das mãos<sup>125</sup>.

Está descrita uma elevada frequência de autismo (11.2%) em crianças expostas à cocaína na vida pré-natal<sup>119</sup>.

A associação entre o autismo e a exposição fetal ao álcool tem sido referida<sup>119</sup>. Num estudo prospectivo de 24 crianças expostas ao álcool no período pré-natal, três apresentavam um quadro de PEA<sup>213</sup>.

## **Factores pós-natais**

### **Agentes infecciosos pós-natais**

Casos de encefalite herpética têm sido acompanhados de clínica autista, mesmo fora do período da infância, embora nalguns de forma transitória<sup>71,73,119,214</sup>. Ritvo descreveu dois casos de autismo após meningite por *Hemophilus influenzae*<sup>122</sup>.

### **Imunizações e a síndrome de esteatorreia**

Tem sido descrita a coexistência de autismo e de patologia gastrointestinal<sup>192,215,216,217</sup>. A associação entre o autismo e a doença celíaca foi inicialmente citada por Asperger em 1961. Mais tarde, em 1969, Goodwin descreveu uma criança de seis anos que melhorou da sintomatologia autista após dieta sem glúten, tendo agravado posteriormente com a sua reintrodução<sup>192,216</sup>. A dieta livre em glúten e em caseína com melhoria do quadro autista foi também referida num trabalho que relacionou a excreção aumentada de peptídeos na urina com a ingestão de glúten e de caseína num grupo de crianças com autismo<sup>218</sup>. Todavia esta relação não é consensual<sup>192,216</sup>.

Em 1998, Wakefield<sup>215</sup> descreveu doze crianças com regressão autista que concomitantemente apresentavam manifestações gastrointestinais (dor abdominal, diarreia crónica e nalguns casos intolerância alimentar), com hiperplasia ganglionar linfoide ileal e colite. Os autores chamaram a atenção para a administração da vacina anti sarampo parotidite epidémica e rubéola (VASPR) em oito destas crianças, dias antes do início da clínica<sup>215</sup>. Contudo a relação entre o aparecimento do quadro autista, a administração da VASPR e a clínica gastrointestinal não foi confirmada<sup>219,220,221</sup>.

### **Agentes tóxicos**

O metilmercúrio pode ter efeitos deletérios no cérebro em desenvolvimento, mas não há evidências da sua relação com o autismo<sup>41</sup>. O timerosal, composto orgânico de etilmercúrio presente em algumas vacinas foi implicado na etiologia do autismo. Uma revisão recente conclui ser pouco provável essa relação<sup>222</sup>. O chumbo é uma neurotoxina que afecta o funcionamento cognitivo e o desenvolvimento na criança. Um estudo inglês revelou que um grupo de crianças com problemas de desenvolvimento apresentava níveis séricos elevados de chumbo quando comparado com um grupo testemunha<sup>223</sup>, e o mesmo foi verificado no autismo<sup>14</sup>. Esta associação



parece estar relacionada com a persistência da tendência em levar objectos à boca nas crianças com problemas de desenvolvimento.

### **Nutrição e dieta**

A dieta da população pediátrica com autismo parece não diferir da das outras crianças, não estando habitualmente descritos níveis anómalos de minerais<sup>41</sup>. Existem relatos pontuais de casos de autismo com défices vitamínicos por dieta selectiva<sup>191,224</sup>.

## **I.9. Neurobiologia**

Apesar da extensa investigação nesta área, ainda não existe consenso quanto à base neurobiológica do autismo, uma vez que não há concordância nos resultados anatómicos, funcionais e neuroquímicos em relação ao mecanismo fisiopatológico<sup>117,225,226</sup>.

### **I.9.1. Anomalias cerebrais**

#### **Estudos estruturais**

Os estudos de cérebros de pacientes com autismo sugerem um desenvolvimento celular anómalo no cerebelo e nalguns núcleos límbicos, ao revelarem alterações das células de Purkinje e granulares (redução do número e menores dimensões) que apontam para disgenesia pré-natal<sup>117,227,228,229</sup>.

No decurso da investigação anatómica, baseada em estudos de tomografia axial computadorizada (TAC) cerebral, foi publicada uma larga gama de anomalias cerebrais em indivíduos com autismo (assimetria na Região esquerda parieto-occipital, a ausência da normal assimetria entre os hemisférios e o alargamento do sistema ventricular) como sumariado na revisão de Aiteken<sup>230</sup>. Hanna Damásio encontrou uma baixa prevalência de lesões focais, ou outras anomalias estruturais e inconsistência na sua localização<sup>231</sup>.

Os estudos de ressonância magnética (RMN) cerebral descreveram variadas anomalias do desenvolvimento cerebral (hipoplasia dos VI e VII lóbulos do vermis cerebeloso, defeitos corticais, hipoplasia do tronco cerebral, redução da porção posterior do corpo caloso, assimetria ou aumento dos ventrículos, quisto aracnoideu, áreas de aumento ou de diminuição da densidade na substância branca), no entanto, nenhuma das alterações encontradas foi consistente nos diferentes estudos<sup>117, 232,233,234,235,236,237</sup>.

Uma revisão (1999) notou que a frequência das alterações da RMN cerebral em indivíduos com autismo foi semelhante à dos grupos testemunha, reforçando a ausência de anomalias cerebrais estruturais com significado na etiologia do autismo<sup>238</sup>.

Estudos mais recentes (2000) de RMN cerebral, num grupo de crianças com autismo, revelaram uma redução da dimensão da Região anterior do corpo caloso, sobretudo na área que envolve a projecção do cortex préfrontal, um aumento de volume do cortex do lobo frontal e ainda uma redução do volume do vermis cerebeloso<sup>239,240</sup>. Um destes estudos detectou uma relação inversa entre o aumento do cortex frontal e a hipoplasia cerebelosa<sup>240</sup>. Discute-se a hipótese de o cerebelo e o cortex frontal serem regiões de desenvolvimento interligado, em que uma actividade neuronal anómala na ligação cerebelo-tálamo-cortical (pela redução das células de Purkinje) poder causar uma anomalia no desenvolvimento do lobo frontal e noutras áreas que recebam informações de cerebelo, podendo estes estar envolvidos na fisiopatologia do autismo<sup>240</sup>.

### **Estudos funcionais**

As novas tecnologias [RMN funcional, *single-photon emission* (SPECT) e tomografia com emissão de positrões (PET)] permitem hoje estudar o cérebro em funcionamento. Trabalhos actuais em indivíduos com autismo têm revelado múltiplas anomalias (ausência da normal assimetria da actividade cerebral; diminuição do fluxo cerebral nos lobos temporais, frontais, hipocampo e insula; diminuição da síntese da serotonina no lobo frontal e tálamo; diminuição do metabolismo da glicose no giro cingulato anterior e hipometabolismo temporal)<sup>117,241,242,243</sup>.

Nas tarefas que exigem interpretação de faces com diferentes expressões emotivas, um grupo de indivíduos com autismo e inteligência normal, revelou alterações na actividade cerebral indicando disfunção no cerebelo, no cortex do lobo temporal e mesolímbico, não activando as áreas normais de reconhecimento de expressões faciais (*girus fusiforme*)<sup>244</sup>.

#### **1.9.2. Anomalias neuroquímicas**

A investigação neuroquímica na área do autismo tem-se focado no estudo dos neurotransmissores e dos neuromodeladores<sup>117</sup>.

Virtualmente todos os sistemas de neurotransmissores têm sido implicados na patogénese do autismo. Actualmente o sistema da serotonina está em intensa investigação, justificado pela ligação entre o autismo e as doenças afectivas<sup>245</sup> e o conhecimento da melhoria de alguns sintomas de autismo com a administração de fármacos que interagem com o sistema serotoninérgico<sup>117,246</sup>.

A maioria das anomalias publicada nos diferentes sistemas de neurotransmissores ou não foram replicadas ou são inconsistentes.

## **Catecolaminas**

A dopamina, a noradrenalina e a adrenalina são neurotransmissores envolvidos em distúrbios comportamentais. Embora tenha sido sugerido que o sistema nervoso simpático possa ser hiperactivo no autismo, não há resultados consistentes em relação ao aumento dos níveis destes neurotransmissores no plasma ou na urina<sup>191, 247, 248</sup>.

## **Opioides endógenos**

As endorfinas e as encefalinas constituem a complexa família dos peptídeos que têm funções de neuroregulação. Os estudos dos opióides do plasma e do líquido céfalo raquideo (LCR) nos indivíduos com autismo têm revelado resultados inconsistentes<sup>191</sup>.

## **Ocitocina**

A ocitocina é um neuropeptídeo envolvido na regulação do comportamento social; este conhecimento levou à especulação do seu envolvimento no autismo. Num estudo de 29 crianças com autismo foi encontrado um nível plasmático baixo de ocitocina<sup>191,43</sup>.

## **AMP cíclico**

O AMP cíclico actua como segundo mensageiro intracelular para os neurotransmissores, serotonina e catecolaminas. No autismo há referência a níveis séricos elevados de AMP cíclico<sup>191</sup>.

## **Gangliosídeos**

Os gangliosídeos são glicolípidos que têm como função participar na diferenciação e no crescimento do tecido nervoso e na manutenção da comunicação intercelular. São libertados no espaço intercelular no decurso da reciclagem normal das membranas celulares. Tem sido descrito um aumento de gangliosídeos no LCR de crianças com autismo quando comparado com grupos testemunha<sup>191,249</sup>.

## **Glial fibrillary acidic protein (GFAP)**

Julga-se que a proteína GFAP é um marcador do grau de gliose e um indicador da densidade neuronal. Um estudo revelou um nível de GFAP no LCR de 47 crianças com autismo, três vezes superior ao do grupo testemunha. Estes resultados em conjunto com o aumento de gangliosídeos sugerem um incremento da actividade sináptica no autismo<sup>191</sup>.

## **Serotonina**

A serotonina é um dos neurotransmissores vitais para o cérebro humano. Desempenha diferentes papéis no cérebro em desenvolvimento. Tem função na neurogénese, sendo um agente morfogenético e, mais tarde, actua como um importante neurotransmissor. Em 1961 foi publicado um trabalho sobre o aumento do nível de serotonina num grupo de crianças com autismo<sup>250</sup>. Desde então, vários trabalhos confirmaram este resultado<sup>251,252,253</sup>; a hiperserotoninémia é actualmente das anomalias bioquímicas mais consistentes na população autista. Os fármacos inibidores da recaptação de serotonina do tipo da fluoxetina, parecem ser parcialmente eficazes no controlo do comportamento repetitivo associado à ansiedade e à agressividade nos indivíduos com autismo, acção atribuída ao bloqueio do transportador da serotonina com consequente aumento do nível de serotonina na sinapse<sup>246,252, 3254,255</sup>. Tem sido referida a ligação entre o autismo e algumas variantes dos genes do transportador da serotonina<sup>247,252</sup>. Um estudo muito recente do nosso grupo evidenciou que uma variante do gene do transportador da serotonina (SLC6A4) contribui significativamente para a hiperserotoninémia no grupo de crianças com autismo<sup>253</sup>.

### **I.9.3. Outras anomalias**

#### **Neuropeptídeos e factores neurotróficos**

Nelson e col<sup>256</sup> documentaram um aumento da concentração sérica de neuropeptídeos e factores neurotróficos de entre eles o *brain-derived-neurotrophic factor* (BDNF) nos primeiros dias de vida dum grupo de 69 crianças que posteriormente veio a desenvolver autismo.

#### **Anomalias imunológicas**

Estudos da função imunológica nos indivíduos com PEA têm notado uma vasta gama de anomalias tais como: um defeito da resposta da imunidade celular, uma diminuição do nível sérico de C4b, níveis anormais de imunoglobulinas no plasma e no LCR, uma elevação da interleucina 12 e do interferon gama e alfa e um aumento da resposta de autoanticorpos<sup>41</sup>. A frequência aumentada de doenças autoimunes (diabetes tipo I, hipotiroidismo, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistémico), nos familiares de crianças com autismo também foi descrita<sup>257</sup>.

Um estudo da nossa equipa evidenciou que a frequência de auto-anticorpos contra antígenos cerebrais num grupo de crianças com autismo foi significativamente muito superior à encontrada num grupo testemunha<sup>258</sup>.

Apesar de múltiplos trabalhos nesta área ainda não existem dados conclusivos da relação entre as alterações imunológicas e a clínica autista.<sup>131</sup>

### **Anomalias inflamatórias e da permeabilidade intestinal**

Desde 1998 que alguns estudos sugerem a existência de patologia gastrointestinal inflamatória em casos de autismo “enterocolite autista”<sup>215,217</sup>. Algumas crianças com autismo têm tido resultados benéficos após serem submetidas a dietas isentas de glúten e de caseína<sup>41,218</sup>. A hipótese de que a abstenção destas proteínas possa melhorar a clínica do autismo é baseada em trabalhos que referem que, durante a digestão da caseína e do glúten são produzidas beta-casomorfina e gluteomorfina, que são biologicamente activas, com efeitos semelhantes aos das endorfinas e com propriedades imunorreguladoras. Discute-se a hipótese de que a absorção em excesso destes produtos, por anomalias da permeabilidade intestinal, possa provocar efeitos adversos no sistema nervoso central (SNC)<sup>41,218</sup>. Todavia, não existem ainda estudos controlados adequados que permitam conclusões definitivas<sup>41</sup>.

#### **I.9.4. Resumo da neurobiologia**

Presentemente ainda não foram demonstrados defeitos estruturais específicos do autismo. Estudos funcionais sugerem a existência de anomalias dos lobos frontais e préfrontais (onde se processam funções cognitivas como a planificação e o controlo de acções complexas para a resolução de problemas), do lobo temporal interno (onde se dá o processamento da informação socio-emocional), do corpo caloso, do tronco cerebral e do cerebelo (envolvidos em actividades motoras e cognitivas)<sup>227,240,259</sup>. Põe-se a hipótese de que exista uma disfunção neuroquímica comum entre estas áreas, envolvendo as vias de actividade dos neurotransmissores do tipo da dopamina, da noradrenalina e sobretudo da serotonina<sup>240,246,252,253,254,255,259</sup>.

Sendo o funcionamento social um processo tão complexo, não é de estranhar que resulte do funcionamento e da interligação de diferentes áreas do SNC. Do mesmo modo, o autismo, que envolve múltiplos défices, de entre eles o do comportamento social deverá ter na origem disfunções de múltiplas e distintas áreas cerebrais.

### **I.10. Neuropsicologia**

Os modelos neurocognitivos explicativos do comportamento autista tiveram início nas décadas de 60 e de 70.

De acordo com a revisão de Minschew<sup>226</sup>, os modelos iniciais propunham um defeito único na recepção da informação por dificuldades na percepção sensorial, nos mecanismos de atenção e de estimulação do tronco cerebral ou da memória

associativa, como base cognitiva para o autismo. Nos anos 70 passou a dominar a teoria de que o autismo seria explicado por um problema de aquisição da linguagem motivado por um defeito de especialização do hemisfério esquerdo. Na década seguinte surgiu o conhecimento de disfunção do hemisfério direito, pela ênfase dada ao envolvimento da linguagem não verbal na clínica autista. Entretanto, foram reconhecidas limitações à tentativa de compreender o autismo com base apenas na existência de um único defeito cognitivo. Em 1980 foi proposto um modelo de anomalia no processamento da informação, em oposição aos modelos anteriores que destacavam defeitos na sua percepção.

No fim dos anos 80 e início de 90, novos modelos emergiram.

Em 1988 Rumsey e Hamburger<sup>260</sup> realizaram um estudo em que avaliaram o funcionamento psicológico em dez indivíduos com autismo e inteligência normal. Documentaram um perfil cognitivo caracterizado por resultados normais nas capacidades linguísticas, na memória, na motricidade e na percepção sensorial e visuoespacial, contrastando com défices marcados nas capacidades de compreender conceitos (raciocínio abstracto). Propuseram então, um modelo de defeito no raciocínio abstracto de conceitos verbais e não verbais. Ainda assim, o defeito da capacidade de abstracção não seria suficiente para explicar o quadro clínico do autismo.

Outra das contribuições para a conceptualização do autismo foi o reconhecimento por Uta Frith e Simon Baron-Cohen da anomalia da teoria da mente, como um dos defeitos cognitivos mais relevantes, subjacente ao comportamento social inadequado no autismo<sup>261</sup>. Mentalização, ou teoria da mente, refere-se à compreensão intuitiva do estado mental dos outros em oposição ao estado físico, capacidade esta que todos os indivíduos normais parecem ter, e que lhes permite antecipar o comportamento dos outros<sup>250</sup>. “...É um dom raro, esse de agarrar instantaneamente a alma dos outros, num só relance, pelo tacto íntimo do olhar. Media com um rigor clínico a temperatura dos humores...” In: Inês Pedrosa. *Única/Expresso* 17.4.2004.

Um défice de mentalização traduz-se num problema de empatia que desde muito cedo vai afectar as relações sociais (partilha da atenção), a aprendizagem social e o uso da comunicação, podendo também estar na base de um defeito de simbolização e de imaginação. Para quem tem estas dificuldades, torna-se difícil perceber que as palavras faladas são uma mensagem da mente, com um fim comunicativo<sup>41,262</sup>. Parece existir uma boa correspondência entre os defeitos de mentalização e o comportamento social diário<sup>132</sup>.

Em 1991 os estudos de Ozonoff<sup>263</sup> demonstraram a existência de defeitos na função executiva (FE), surgindo o modelo “frontal” para o autismo. A FE é um termo colectivo que pretende cobrir uma vasta gama de faculdades mentais superiores (focar a

atenção, flexibilidade cognitiva de acordo com a informação recente, planejar, organizar, sequenciar no tempo e de motivação) necessária para um indivíduo trabalhar para um objectivo, que não pode ser atingido de um modo imediato. As pessoas com autismo têm maus resultados em provas que avaliam estas funções. Estes défices podem explicar os comportamentos rígidos e perseverantes e as dificuldades em lidar com factos imprevistos. Estudos baseados em lesões cerebrais adquiridas sugerem que os défices da FE estão associados a lesões do cortex dorsolateral préfrontal e a patologia fronto-estriatal-cerebelosa<sup>41,136,264,265,266</sup>. Ozonoff e a sua equipa investigaram os componentes cognitivos específicos responsáveis pela disfunção executiva nos indivíduos com autismo aplicando a prova “*Wisconsin Card Sorting Test*”<sup>267</sup>. Verificaram que a dificuldade na flexibilidade cognitiva contribuía mais para a deficiente execução da tarefa do que a incapacidade em desviar a atenção. Estas observações levaram estes investigadores a concluir que a perseverança, ou a tendência para se deter em detalhes nos quadros de autismo tem uma base conceptual (cognitiva) em vez de perceptual (atenção)<sup>226</sup>. No entanto, outros trabalhos continuam a considerar os problemas de atenção (défices na atenção selectiva, atenção especial para espaços extrapessoais e dificuldade de desviar a atenção) como défices primários no autismo<sup>226</sup>.

A fraca coerência global é outro defeito, sugerido por Francesca Happé como fulcral no autismo<sup>268</sup>. “*Central coherence-coerência global*” refere-se à tendência natural de um indivíduo processar a informação nova contextualizando-a, isto é, juntar elementos informativos no sentido de obter o significado global, em vez de se deter em pormenores<sup>268</sup>. Frith e Happé descrevem as pessoas com autismo como tendo uma fraca coerência global, por revelarem uma tendência natural para o processamento da informação ser focado em detalhes, retendo-se em pormenores, com prejuízo do significado ou conceito global. Esta hipótese foi fundamentada em estudos que demonstraram que os indivíduos com autismo executam melhor as tarefas que exigem um processamento da informação por detalhes, em vez das que exigem o processamento integral do objecto ou cena. Habitualmente as crianças com PEA processam imagens de faces através de pormenores físicos em vez de o fazerem no global como acontece nas crianças saudáveis. Os indivíduos com autismo inteligentes, são melhores do que os saudáveis em descobrir uma forma escondida numa figura, em copiar figuras “impossíveis” e em construir padrões com cubos<sup>269,270,271</sup>.

Esta profusão de trabalhos e de teorias neuropsicológicas revela a necessidade da conjugação entre os múltiplos e distintos componentes cognitivos na base do desempenho normal do complexo comportamento humano<sup>226</sup>.

Minschew e Goldstein<sup>226</sup> com base nestes novos conhecimentos neurocognitivos e na sua própria hipótese da existência de um envolvimento selectivo de capacidades

cognitivas superiores relacionadas com uma disfunção global do cortex de associação, aplicaram uma bateria extensa de provas com o objectivo de demonstrar o perfil neuropsicológico decorrente destes modelos. Avaliaram indivíduos adultos e adolescentes com autismo e inteligência normal, comparando-os com grupos testemunha nas seguintes áreas: atenção, percepção sensorial, domínio motor, linguagem simples e complexa, memória simples e complexa, raciocínio e domínio visuo-espacial. Concluíram que o grupo que sofria de autismo, apesar de apresentar inteligência normal, evidenciava defeitos na elaboração de conceitos, na memória complexa, na linguagem complexa e nas capacidades motoras. No entanto, este grupo mantinha funções intactas ou até superiores na atenção, na percepção sensorial, na memória simples, na linguagem simples, nas regras de aprendizagem e nas áreas visuo-espaciais. Consideraram que o autismo se caracteriza por um distúrbio de processamento da informação complexa (área visuoespacial poupada) em vez de uma desordem de processamento da informação simples ou precoce.

**Em conclusão**, até aos anos 90 eram propostos para o autismo, modelos cognitivos de defeitos únicos, actualmente considera-se a existência de problemas em múltiplos domínios cognitivos. É o processamento da informação mais complexa que parece estar afectado e ser característico do autismo sem deficiência mental.



## I.11. Avaliação cognitiva e funcional

### Métodos de avaliação

A noção clássica de que as crianças com autismo não eram passíveis de avaliação com provas cognitivas formais protelou a investigação. Os estudos neste domínio têm-se revelado imprescindíveis na evolução do conhecimento do funcionamento cognitivo, da intervenção educativa, da estimativa do prognóstico e até da investigação genética ao permitir o reconhecimento de subgrupos mais homogéneos<sup>110,136,148,272</sup>.

A escolha das provas de avaliação a utilizar depende de vários factores: da idade cronológica, do nível funcional (desenvolvimento global e linguístico da criança), das provas disponíveis e da familiaridade dos técnicos na sua aplicação e ainda do objectivo da avaliação. As escalas de desenvolvimento de Ruth Griffiths podem ser uma escolha nas crianças de menor idade ou com níveis funcionais baixos<sup>136,273</sup>. São também usadas a escala de inteligência de Wechsler para crianças (WISC), o teste de Raven e a escala de Leiter (adequados à avaliação do QI não verbal)<sup>136</sup>.

Para além do conhecimento da função cognitiva, é da maior utilidade avaliar o comportamento adaptativo que permite conhecer o desempenho pessoal, doméstico e social do indivíduo no seu ambiente, uma vez que é destas aquisições que vai depender a sua independência social. A escala Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS) é das mais utilizadas para esta finalidade<sup>274,275,276,277</sup>.

A avaliação formal da linguagem é de igual modo relevante. A presença de linguagem funcional aos cinco anos é dos melhores factores predictivos de bom prognóstico<sup>136</sup>.

### Perfil cognitivo

O perfil cognitivo nos indivíduos com autismo é distinto quando comparado ao de crianças normais ou com outras anomalias do desenvolvimento com semelhante nível mental. No autismo, o valor do quociente intelectual de realização (QIR), que quantifica o desempenho nas áreas não verbais, é habitualmente superior ao do quociente intelectual verbal (QIV)<sup>110,136,278</sup>. Contudo a diferença verificada entre o QIR e o QIV depende da gravidade do défice intelectual. Se o QI global for superior a 70, a discrepância entre o QIR e o QIV não é observada em 80% dos indivíduos<sup>279</sup>. O perfil cognitivo típico nos indivíduos com autismo clássico, obtido da avaliação com a prova WISC caracteriza-se por resultados elevados na construção com cubos e baixos na compreensão e composição de figuras. Este perfil, embora não fazendo parte dos critérios de diagnóstico de autismo, é sugestivo desta patologia. Estes indivíduos realizam melhor as actividades que envolvam conhecimentos visuoespaciais do que os temporais, tornando-se muito difícil para eles adquirir a noção de tempo<sup>110,136</sup>. Os

resultados decorrentes da avaliação com a prova Griffiths evidenciam cotações baixas nas áreas da linguagem e do raciocínio prático e mais elevadas nas áreas de realização, da motricidade global e pessoal social (autonomia)<sup>273</sup>.

Cerca de metade dos indivíduos com PEA têm uma aptidão especial que não é esperada para o seu nível mental<sup>110,136</sup>. “*Idiot savant*” foi um termo introduzido por Langdon Down em 1887, para descrever indivíduos com defeitos graves de raciocínio e que, simultaneamente, apresentavam uma capacidade extraordinária que lhes possibilitava a classificação de génio em áreas particulares do conhecimento<sup>9</sup>. São conhecidos indivíduos com autismo que revelam capacidades excepcionais na área do cálculo, da geografia, da música e da pintura de entre outras, mas isto acontece muito raramente, talvez em menos de 5% dos casos<sup>128,280</sup>.

### **Perfil de linguagem**

Cerca de metade dos indivíduos com autismo não adquire linguagem verbal. Os restantes têm frequentemente atraso de linguagem ou linguagem anómala, caracterizada pela inversão de pronomes, ecolália imediata e diferida e perguntas repetitivas descontextualizadas. O discurso narrativo é fraco (histórias pobres), têm dificuldade em compreender e em utilizar a linguagem abstracta e em seleccionar a informação relevante. Estas características linguísticas dos indivíduos com autismo ocorrem mesmo nos mais inteligentes e fluentes. Há défices marcados na linguagem receptiva: o significado de palavras concretas como substantivos e verbos é mais facilmente compreendido do que o de conceitos abstratos. A fonologia, a sintaxe, a morfologia e a semântica podem estar afectadas mas não especificamente. A pragmática social (linguagem e comunicação em contexto social) está sempre alterada até nos indivíduos mais inteligentes e com clínica discreta, como nos casos da síndrome de Asperger<sup>113,136</sup>. A aquisição das regras sociais comunicativas também é difícil de alcançar<sup>136</sup>. No autismo, os problemas verbais e não verbais da comunicação são mais complexos do que simples atrasos de linguagem causados pelo défice cognitivo, sobrepondo-se com frequência aos das perturbações específicas da linguagem<sup>113</sup>.

### **Perfil da função adaptativa**

Os indivíduos com PEA têm uma capacidade adaptativa ao ambiente inferior àquela que é previsível pelo QI que apresentam, quando comparados com grupos de indivíduos sem autismo com semelhante potencial cognitivo<sup>113,274,277,281,282,283</sup>. A discrepância verificada entre o potencial intelectual e a capacidade adaptativa tende a aumentar com a idade, parecendo estes indivíduos não aplicar diariamente o que aprenderam. Está descrito um perfil típico de comportamento adaptativo, obtendo-se

melhores resultados nas áreas da autonomia e da motricidade e défices mais marcados nas áreas da socialização e intermédios na comunicação<sup>275,284</sup>.

## **I.12. Intervenção**

Não há medidas de intervenção curativas nos indivíduos com PEA. No entanto, a aprendizagem da autonomia e o controlo farmacológico da comorbilidade são frequentemente alcançados<sup>225,285</sup>.

### **I.12.1. Intervenção educativa**

A intervenção educativa fornece as condições ambientais necessárias para o ensino dos conhecimentos e das capacidades que estão na base da independência pessoal e social dos indivíduos. Existem muitos comportamentos que as crianças sem problemas aprendem espontaneamente. Porém, aquisições tão básicas como o pedir ajuda de um modo adequado têm que ser ensinadas às crianças com autismo. Dos objectivos educativos específicos destas crianças fazem parte o ensino da comunicação, das regras de interacção social e adaptativas que não constam dos currícula normais<sup>286</sup>.

Existem vários programas de intervenção educativa destinados aos indivíduos com PEA, que começaram a surgir na década de 70. Até então, foi o domínio do período psicanalista, baseado na convicção que o autismo era uma perturbação emocional secundária a pais “patológicos” o que determinava medidas de intervenção como a psicoterapia e o afastamento das crianças.

Em 1971 Eric Shopler e Robert Reichler adoptaram uma atitude diferente. Consideraram os pais como agentes de recuperação das suas crianças “doentes” e trataram-nos como colaboradores, em vez de pacientes. Foram disponibilizados ambientes educativos estruturados, com programas de ensino individualizados e baseados no conhecimento do perfil de desenvolvimento de cada um e convidaram os pais a participar<sup>287</sup>. Teve assim início oficial em 1972, na Universidade da Carolina do Norte, um dos primeiros programas educativos para os indivíduos com autismo, **Treatment and Education of Autistic and Related Communications Handicapped Children (TEACCH)**.

Os programas para indivíduos com PEA são desenvolvidos com base em diferentes modelos teóricos de intervenção educativa<sup>288</sup>. O modelo de intervenção comportamental é hoje reconhecido como eficaz no ensino destas crianças, sendo a base de muitos programas de intervenção específicos<sup>286,289</sup>. Trata-se da aplicação ao comportamento humano, dos princípios psicológicos conhecidos da aprendizagem<sup>289</sup>. Todo o comportamento depende da interacção entre o indivíduo e o ambiente. Ambientes estruturados e contextualizados favorecem níveis óptimos de execução

enquanto que meios complexos e desorganizados determinam um nível mais baixo de desempenho<sup>290</sup>. O modelo desenvolvimental e cognitivo no ensino tem em conta a sequência natural do desenvolvimento, bem como as características típicas de aprendizagem de cada indivíduo<sup>288</sup>.

Compararam-se dez programas de intervenção educativa específicos para indivíduos com PEA e foi possível detectar semelhanças, apesar de uns serem baseados no modelo comportamental, alguns no modelo desenvolvimental e outros em ambos (caso do modelo TEACCH)<sup>286</sup>. Todos apresentaram resultados globalmente positivos, objectivados com ganhos no potencial intelectual, na capacidade linguística, na melhoria da clínica do quadro autista e na adaptação social<sup>286</sup>. Contudo, por limitações metodológicas, não foi possível concluir a que procedimentos de intervenção específica se ficou a dever o efeito benéfico<sup>286</sup>. A informação actualmente disponível, sugere fortemente que um subgrupo de crianças com autismo tem progressos evidentes quando submetidos a intervenção educativa precoce e intensiva e que quase todos mostram alguns benefícios. Todavia, não existe evidência que permita atestar a superioridade da eficácia de um determinado programa de intervenção em relação a outro e muito menos que determinada intervenção educativa cura o autismo. As capacidades cognitivas e linguísticas são factores determinantes no prognóstico<sup>88,133,135,286,391</sup>.

Tendo em conta as especificidades do perfil de funcionamento neuropsicológico dos indivíduos com autismo são globalmente aceites como vantajosos alguns princípios fundamentais, comuns a vários programas de intervenção educativa que destacamos<sup>286,290,292</sup>:

- O início precoce da intervenção. As crianças que iniciam a intervenção antes dos três ou quatro anos (idealmente por volta dos dois ou três) têm melhor prognóstico, quando comparadas com as do início tardio, tanto na aprendizagem como na melhoria clínica do autismo<sup>69,286,292</sup>.
- A intervenção intensiva. O número de horas de ensino varia entre quinze a quarenta (em média, 27 horas por semana) nos diferentes programas. O ensino intensivo diário e em vários contextos ambientais tem eficácia comprovada na aprendizagem global e na redução de comportamentos desajustados<sup>286,290,292</sup>.
- A participação das famílias no programa educativo melhora a manutenção e a generalização dos conhecimentos adquiridos e promove uma melhor compreensão do autismo, reduzindo a tensão familiar<sup>286,287,290</sup>.
- Os currícula devem ser adaptados. O perfil de desenvolvimento e de funcionamento cognitivo do indivíduo condiciona um programa educativo individual. Todos os conteúdos curriculares devem trabalhar aquisições básicas necessárias a todas as

outras aprendizagens como: a atenção, a imitação, a comunicação, a interação e a brincadeira<sup>290</sup>.

- O ambiente e as tarefas de ensino devem ser estruturados, previsíveis e facilitados com informação visual<sup>287</sup>.
- Devem ser promovidas estratégias de generalização e de manutenção das aprendizagens adquiridas<sup>287</sup>.
- A equipa de intervenção deve ser ensinada e estar preparada a trabalhar com indivíduos com autismo<sup>287</sup>.
- A evolução das aprendizagens deve ser avaliada regularmente de modo a adaptar os programas e as estratégias de ensino<sup>287</sup>.
- É fundamental a utilização de meios de comunicação alternativa, de terapia ocupacional e treino de competências sociais<sup>290</sup>.

### **I.12.2. Intervenção farmacológica**

Não há medicação específica para o autismo, uma vez que ainda não é cabalmente conhecida a sua fisiopatologia<sup>41</sup>. Contudo, a farmacoterapia tem indicação clínica para o controlo de sintomas que não são exclusivos do autismo mas que lhe estão muitas vezes associados como: o défice de atenção, a hiperactividade, os fenómenos obsessivos, as compulsões e os rituais, as estereotipias, a ansiedade, a depressão, os problemas de sono e a epilepsia, entre outros. Ao controlar as alterações comportamentais e as convulsões a medicação desempenha um papel fulcral na optimização da resposta das crianças aos programas educativos<sup>41,110,216,225,293,294</sup>. São vários os fármacos referidos como potencialmente benéficos nos indivíduos com PEA<sup>225,246,293,294,295</sup>.

Os fármacos inibidores da recaptção da serotonina, que interferem com a função serotoninérgica, estão indicados na terapêutica do comportamento repetitivo e da perturbação obsessiva-compulsiva que também pode ser factor de agravamento no autismo<sup>293-295</sup>. Existem vários trabalhos nesta área que referem uma redução do comportamento repetitivo e da agressividade e melhoria do comportamento social em algumas crianças e adultos com autismo, com a administração de fármacos inibidores da recaptção da serotonina<sup>246,293, 294,295</sup>.

Os neurolépticos, antagonistas dopaminérgicos, parecem reduzir os comportamentos de agressividade, melhorar as estereotipias e a sociabilidade<sup>293,296</sup>. A literatura recente evidencia a superioridade dos neurolépticos atípicos (efeito serotoninérgico e dopaminérgico) em relação aos convencionais, no controlo da agitação, da hiperactividade, da agressividade e das estereotipias, em baixas doses e com menores efeitos extrapiramidais<sup>297-299</sup>.

Os psicoestimulantes (agonistas dopaminérgicos) têm resultados controversos no controlo da hiperactividade nos indivíduos com PEA, estando descrita uma maior frequência de efeitos adversos com doses elevadas<sup>293,300-302</sup>.

Existe referência ao benefício dos antiopioides na hiperactividade, mas a capacidade de melhorar a auto e hetero agressividade parece ser mínima<sup>293,296,303</sup>.

Os fármacos que interferem na função adrenérgica e noradrenérgica, como os beta bloqueantes e os agonistas alfa 2 noradrenérgicos, têm efeitos benéficos na agressividade e na hiperactividade mas deve ser dada atenção aos efeitos secundários cardiovasculares e à sedação<sup>293</sup>.

Os antiépiléticos, como o valproato de sódio e a carbamazepina, são os fármacos de primeira escolha no tratamento da epilepsia associada ao autismo, uma vez que as convulsões mais frequentes são as do tipo parciais complexas<sup>110,304</sup>.

Os fármacos do tipo do lamotrigine podem exercer alguns efeitos indirectamente através do sistema do glutamato; quando usado como antiépilético em indivíduos com autismo foram referidas melhorias comportamentais<sup>296</sup>, mas um estudo recente nega qualquer benefício<sup>305</sup>.

### **1.13. Epidemiologia**

O conhecimento epidemiológico para além de disponibilizar informações indispensáveis à gestão de recursos, contribui posteriormente para a melhoria da saúde pública ajudando na investigação etiológica e de seguida na implantação de medidas preventivas<sup>306</sup>. A prevalência estimada de doenças crónicas na criança atinge valores de 57 a 180/1000. As mais frequentes são as doenças respiratórias, seguidas da patologia do neurodesenvolvimento<sup>307</sup>.

As perturbações do neurodesenvolvimento representam pois, uma importante taxa dos problemas de saúde da idade pediátrica, da actividade diária da pediatria geral, dos técnicos de saúde pública, do serviço social e dos profissionais da educação. A OMS estima que 15 a 20% das crianças apresente alguma forma de desvantagem social decorrente de problemas de desenvolvimento; na Europa e nos Estados Unidos da América esses valores oscilam entre 5 a 20%<sup>307</sup>. O encargo económico relativo às patologias do neurodesenvolvimento é tremendo. Para uma pessoa com autismo e DM, o custo de uma vida foi estimado em média em 2.940.500 libras; se não for associado a DM, esse valor desce para 785 000; na Inglaterra, o custo anual dispendido nas pessoas com autismo foi calculado em 957 milhões de libras<sup>308</sup> (35.5 milhões de euros por milhão de habitantes). Os custos emocionais das famílias são inquantificáveis<sup>306</sup>.

Na ausência de marcadores biológicos para a maioria das patologias do desenvolvimento, a prevalência estimada em cada estudo varia com a definição clínica “de caso”. Esta deve ser válida, largamente aceite e de critérios estritos. Para além da definição de caso, a metodologia seguida é determinante para o cálculo da prevalência. O rastreio populacional directo (rastreio de toda a população através de entrevistas ou de inquéritos) pode levar à ocultação de casos o que vai subestimar a prevalência. Os resultados também podem ser afectados pelo factor idade; os valores obtidos em grupos de idade escolar são mais precisos do que os obtidos em idades pré escolares ou no período da adolescência. Na idade pré-escolar a patologia pode não ser ainda identificada; em contraste, na idade escolar, virtualmente todas as crianças estão matriculadas nas escolas e são alvo de atenção especial, logo já estão ou podem ser facilmente detectadas<sup>162,307</sup>. Nos estudos baseados na pesquisa de casos previamente conhecidos e registados (consultas, centros educativos, associação de pais), a precisão dos resultados vai depender do rigor dos registos<sup>307</sup>. Neste tipo de abordagem é ainda de considerar a ausência de uniformidade na definição de caso.

O primeiro trabalho epidemiológico no campo do autismo data de 1966. Victor Lotter fez um estudo populacional em duas fases que continua a servir de modelo. Primeiro rastreou todas as crianças (78 000) entre os oito e os dez anos que frequentavam as escolas normais no distrito de Middlesex (Inglaterra) e na segunda fase observou-as. Aplicando os critérios de diagnóstico de Kanner estimou uma prevalência de autismo clássico de 4.1/10000 e de PEA de 7.8/10000<sup>309</sup>. Desde então muitos outros estudos se seguiram. Os valores de estimativa de prevalência do autismo vêm aumentando, passando de patologia rara (4 a 5/10000) a muito frequente (70 a 100/10000)<sup>108,161,310-315</sup>. Após a análise de vários estudos, revisões e comentários sobre o tema da epidemiologia do autismo nos últimos 35 anos, pareceu possível extrair alguns resultados que se passa a relatar<sup>41,88,107,108,161,162,310-323</sup>.

No quadro I.4 estão sumariados 42 trabalhos epidemiológicos realizados de 1966 a 2003; nos quais foi viável recolher alguns dados.

Os trabalhos da década de 70 revelaram taxas de prevalência de autismo que variaram de 0.7 a 5/10000, enquanto que as do espectro mais alargado foram de 3.1 a 21.2/10000<sup>107,108,32</sup>. Neste período o diagnóstico de autismo era baseado nos critérios de Kanner, mas L Wing já teve em conta um espectro clínico mais alargado<sup>32</sup>.

Em 13 estudos na década seguinte, os resultados variaram largamente desde valores muito baixos (1.9/10000) num estudo alemão, até estimativas de prevalências muito superiores (13 a 16/10000) em estudos japoneses<sup>107,108, 324-331</sup>. Nesta época, teve início a aplicação dos critérios de diagnóstico da DSM-III e da DSM-III-R. Os únicos estudos populacionais americanos da década de oitenta apresentaram estimativas de prevalência de autismo típico muito baixas<sup>325,331</sup>, como registado no quadro I.4.

Em 13 trabalhos publicados na década de 90 encontraram-se prevalências globalmente superiores<sup>107,108,123,219,316,332-340</sup>. Contudo, a variação dos valores da taxa de prevalência de PEA foi enorme, desde 5.2/10000 num estudo da Noruega<sup>339</sup> até valores tão elevados como 120/10000 num trabalho da Suécia<sup>340</sup>. Os critérios de diagnóstico utilizados neste período foram os da DSMIII-R, da CARS e da CID-10. Nesta década, as taxas de PEA mais elevadas, entre 21 a 120/10000, foram as de dois estudos na Suécia<sup>337,340</sup> e um no Japão<sup>335</sup>. Estes três trabalhos tiveram em comum dimensões populacionais reduzidas (muito inferiores a 10000), o que diminui a exactidão dos resultados, como demonstrado pela amplitude dos intervalos de confiança (quadro I.4).

Quadro I.4- Resumo de alguns resultados de 42 trabalhos epidemiológicos realizados entre 1966 a 2003.

Ano	Autor <sup>ref</sup>	País	Idade (anos)	População	Critérios diagnóstico	QIN %	M/F	Prevalência 10 000 (IC-95%)		
								Autismo típico	Autismo atípico	PEA
1966	Lotter* <sup>309</sup>	RU	8-10	78 000	Lotter, Kanner	15.6	2.6	4.1 (2.7, 5.5)	3.3	7.8
1970	Brask*	Dinamarca	2-14	46 500	Clínica	-	1.4	4.3 (2, 6)	1.9	6.2
1970	Treffert*	EUA	3-12	899 750	Kanner	-	3.0	0.7 (0.6, 0.9)	-	3.1
1979	Wing <sup>32</sup>	RU	5-14	35 000	Tríade clínica	30	16	4.9 (2, 7.5)	16.3	21.2
1982	Hoshino*	Japão	0-18	609 848	Kanner	-	9.9	2.33(1.9, 2.7)	2.92	5.25
1982	Ishii	Japão	6-12	35987	DSMIII	-	-	16 (12, 20.8)	-	-
1983	Bohman*	Suécia	0-20	69 000	Rutter	20.5	1.6	5.6 (3.9, 7.4)	-	-
1984	Gillberg <sup>324</sup>	Suécia	?	128 600	DSMIII	-	-	4 (3, 5.2)	-	-
1984	McCarthy*	Irlanda	8-10	65 000	Kanner	-	1.3	4.3 (2.7, 5.9)	-	-
1986	Steinhausen*	Alemanha	0-14	279 616	Rutter	55.8	2.2	1.9 (1.4, 2.4)	-	-
1987	Burd* <sup>325</sup>	EUA	2-18	180986	DSMIII	-	2.7	3.3 (2.4, 4.1)	>7.79	>11.05
1987	Matsuishi* <sup>326</sup>	Japão	4-12	32 834	DSMIII	-	4.7	15.5(11,19.8)	-	-
1988	Tanoue* <sup>327</sup>	Japão	7	95 394	DSMIII	-	4.0	13.8(11.5,16)	-	-
1988	Bryson* <sup>328</sup>	Canadá	6-14	20 800	DSMIIIR	23.8	2.5	10.1(5.8, 14)	-	-
1989	Sugiyama* <sup>329</sup>	Japão	3	12 263	DSMIII	-	-	13 (6.7, 19.4)	-	-
1989	Cialdella* <sup>330</sup>	França	3-9	135 180	DSMIII	-	2.3	4.5 (3.4, 5.6)	4.7	9.2
1989	Ritvo* <sup>331</sup>	EUA	3-27	769 620	DSMIII	34	3.7	2.47(2.1,2.8)	-	-
1991	Gillberg* <sup>316</sup>	Suécia	4-13	78 106	DSMIIIR	18	2.7	9.5 (7.3,11.6)	-	11.6
1992	Fombonne* <sup>332</sup>	França	9 e 13	274 816	CID10	13.3	2.1	4.9 (4, 5.7)	6.6	11.2
1992	Wignynosmart*	Indonésia	4-7	5 120	CARS	0	2	11.7 (2, 2)	-	-
1994	Deb/P <sup>333</sup>	Escócia	-	101 800	DSMIIIR	-	-	9 (7, 11)	-	-



1996	Baron-C <sup>334</sup>	RU	-	16 000	CID10	-	-	6.3	-	-
1996	Nordin <sup>123</sup>	Suécia	-	16 600	DSMIIR	-	-	9 (5, 14.9)	-	-
1996	Honda* <sup>335</sup>	Japão	5	8537	CID10	50	2.6	21 (11,30.8)	-	-
1997	Webb* <sup>336</sup>	RU	3-15	73300	DSMIIR	-	6.5	7.2 (5, 9)	-	-
1997	Arvidsson * <sup>337</sup>	Suécia	3-6	1 941	CID10	22.2	3.5	31	-	46.4
1997	Fombonne* <sup>338</sup>	França	6-16	325 347	CID10	12.1	1.8	5.35 (4.6, 6.1)	10.95	16.3
1998	Sponheim* <sup>339</sup>	Noruega	3-14	65 688	CID10	47.1	2.0	3.8 (1.9, 5.1)	-	5.2
1999	Taylor* <sup>219</sup>	RU	0-16	490000	CID10	-	-	8.7 (7.9, 9.5)	-	10.1
1999	Kadesjo* <sup>340</sup>	Suécia	6.7-7.7	826	CID10,DSMIIR	50	5	60 (19, 141)	60	120
2000	Powell* <sup>341</sup>	RU	1-5	25 377	CID10,DSMIV	-	-	7.8 (5.8, 10.5)	13	20.8
2000	Baird * <sup>342</sup>	RU	7	16 235	CID10,ADI-R	60	15.7	30.8(22.9,40.6)	27.1	57.9
2000	Kielinen* <sup>343</sup>	Finlândia	3-18	152 732	CID10,DSMIV	50	4.1	12.2 (10.5, 14)	-	-
2000	Hillman* <sup>344</sup>	EUA	5-9	?	-	-	-	4.8	-	-
2001	Chakrabarti* <sup>345</sup>	RU	2.5-6.5	15 500	CID10,DSMIV, ADI-R	74	3.3	16.8 (11,24.6)	45.8	62.6
2001	Fombonne* <sup>321</sup>	RU	5-15	10438	DSMIV,ICD10	55.5	8	26.1(16.2, 36)	-	-
2001	Magnusson* <sup>346</sup>	Islândia	5-14	43153	CID10, ADI-R	15.8	4.2	8.6 (5.8, 11.3)	4.6	13.2
2001	Sturme <sup>347</sup>	EUA	6-18	3 564 577	-	-	-	16	-	-
2001	Bertrand * <sup>348</sup>	EUA	3-10	8 896	DSMIV,ADOS	51	2.7	40 (28, 56)	27	67(51, 87)
2002	Fiona <sup>349</sup>	RU	5-11	-	-	-	-	57	-	-
2002	Croen <sup>350</sup>	EUA	4-9	4 590 333	DSMIIR,IV	-	-	-	-	11(10.7,11)
2003	Yeargin <sup>315</sup>	EUA	3-10	289 456	DSMIV	32	4	-	-	34(32-36)

EUA- Estados Unidos da América, F-feminino, M-masculino, QIN-quociente inteligência normal, RU-Reino Unido.

Eric Fombonne, em revisões recentes<sup>161,162,319</sup>, analisou 32 trabalhos publicados em revistas de língua inglesa de 1966 a 2001. A maior parte destes trabalhos seguiu o tipo de estudo em duas fases. A primeira consistia na identificação de casos suspeitos de apresentarem autismo através do envio de questionários para os profissionais da educação ou da saúde; a segunda fase constava da avaliação dos casos suspeitos de modo a confirmar ou refutar o diagnóstico<sup>161</sup>. Os procedimentos de avaliação e de diagnóstico também variaram, desde a revisão dos dados registados nos processos clínicos ou educativos até à observação directa, utilizando critérios de diagnóstico de instrumentos formais específicos para autismo. A decisão do diagnóstico final foi habitualmente baseada no julgamento clínico de um especialista nesta área após a revisão de todos os dados disponíveis<sup>161</sup>. A taxa mediana de prevalência de autismo nesses 32 trabalhos revistos por Fombonne (assinalados no quadro I.4 por \*) foi de

8.7/10000, com uma variação muito ampla<sup>161</sup>. De acordo com a sua análise, a estimativa de prevalência de PEA detectada nestes estudos correlacionava-se negativamente com a dimensão da amostra e com o ano de publicação, revelando prevalências superiores os trabalhos com dimensões populacionais pequenas e publicados recentemente<sup>107,161</sup>. Após a exclusão de trabalhos com populações inferiores a 10000 indivíduos e analisando 19 estudos publicados desde 1987, Fombonne<sup>161</sup> calculou uma taxa mediana de autismo de 9.5/10000, propondo uma estimativa conservadora de prevalência de perturbação autística (autismo típico) de 10/10000<sup>161,319</sup>. Estimou a prevalência de autismo atípico em 15/10000, uma vez e meia superior à da perturbação autística<sup>161</sup>. A prevalência da síndrome de Asperger foi especificamente estudada em seis trabalhos<sup>219,339-342,345</sup> sumariados no quadro I.5. Comparando com o autismo, verifica-se que as taxas da síndrome de Asperger são consistentemente muito inferiores (cerca de quatro vezes) à volta de 2,5/10000<sup>161,320</sup>.

Quadro I.5- Resumo de seis estudos epidemiológicos de prevalência do autismo e da síndrome de Asperger (adaptado de Fombonne)<sup>320</sup>

Ano	Autor <sup>ref</sup>	Prevalência 10 000 (nºcasos)		
		Autismo	Asperger	Autismo/Asperger
1998	Sponheim <sup>339</sup>	4.9 (32)	0.3 (2)	16
1999	Taylor <sup>219</sup>	8.7 (427)	1.4 (71)	6
1999	Kadesjo <sup>340</sup>	72.6 (6) *	48.4 (4)	1.5
2000	Powel <sup>341</sup>	- (54)	- (16)	3.4
2000	Baird <sup>342</sup>	27.7 (45)	3.1(5)	9
2001	Chackrabarti <sup>345</sup>	16.8 (26)	8.4 (13)	2
Total		(590)	(111)	5.3

(\*-no artigo original 60 (5)).

**Em conclusão**, após a revisão de vários trabalhos, a prevalência de PEA no final da década de 90 e no início de 2000 foi estimada por Fombonne em 27.5/10000 (autismo típico - 10/10000 + síndrome de Asperger - 2.5/10000 + autismo atípico - 15/10000)<sup>161,162</sup>. Considerando-se os trabalhos publicados após 2000<sup>315,321,341-350</sup> verifica-se que as taxas de prevalência de PEA aí estimadas foram ainda superiores, variando de 11 a 67.4 /10000, à excepção do referido por Hilman<sup>344</sup> (4.8/10000) como registado no quadro I.4. Quatro destes trabalhos<sup>342,345,348,349</sup> apresentaram valores de prevalência de PEA à volta de 60/10000 (57.9 a 67/10000).

Se estes resultados recentes forem replicados, a estimativa de prevalência actualizada de PEA pode situar-se entre 60 a 70/10000 (6 a 7/1000) e o conceito mais estreito de autismo (perturbação autística) entre 10 a 30/10000 (1 a 3/1000) em crianças abaixo dos oito anos<sup>161,314</sup>.

### **A prevalência de autismo está a aumentar ?**

Nos últimos anos, entre os diferentes profissionais que lidam com as perturbações do neurodesenvolvimento, há a percepção de que se estão a observar um número crescente de crianças com PEA em todas as faixas de capacidades cognitivas<sup>317</sup>. Também os estudos epidemiológicos já referidos vêm demonstrando um aumento das taxas de prevalência. Contudo, é discutível se este aumento decorre de diferenças metodológicas entre os estudos e representa uma melhor acuidade para o diagnóstico ou se corresponde verdadeiramente ao surgimento de mais novos casos.

Para avaliar a tendência do incremento da frequência de autismo ao longo do tempo, deve recorrer-se de preferência a taxas de incidência (medidas mais correctas de ocorrência das doenças) e à comparação de taxas de prevalência nas mesmas áreas

geográficas em períodos diferentes, com semelhantes metodologias. Contudo, há poucos estudos disponíveis neste sentido.

Powell<sup>341</sup> levou a cabo um estudo de incidência de PEA em crianças de idade pré-escolar em duas áreas de West Midlands, Inglaterra, entre 1991 e 1996. A taxa de incidência anual de PEA aumentou de 3.5/10000 em 1991/92 para 13.1/10000 em 1995/96. No entanto o diagnóstico de PEA foi baseado nos registos já existentes em quatro centros de desenvolvimento, realizado por diferentes observadores e com distintos critérios de diagnóstico. Noutro estudo, também inglês, baseado em registos do diagnóstico de autismo por clínicos gerais, a incidência anual de autismo aumentou cerca de quatro vezes entre os rapazes de dois a cinco anos de 1988 a 1993, não havendo relação com a VASPR, uma vez que a taxa de vacinação se manteve constante nestes anos<sup>221</sup>.

Estudos populacionais de prevalência na mesma área geográfica, mas em períodos diferentes, foram realizados em alguns países. Os estudos na Suécia, na zona de Goteborg, revelaram um aumento de prevalência de 4/10000 em 1980 para 7.6 em 1984 e para 11.5 em 1988<sup>318</sup>. Porém, nestes trabalhos foram incluídos diferentes grupos etários e nos estudos mais recentes foram utilizados critérios de diagnóstico mais alargados. Num estudo inglês a prevalência de autismo foi de 3.3/10000 no grupo nascido entre 1977 e 1979 e de 9.2/10000 no grupo nascido entre 1987 e 1989<sup>336</sup>. Os autores consideraram responsável por este acréscimo uma melhor acuidade para o diagnóstico<sup>336</sup>. Na Islândia a prevalência de PEA foi de 4.2/10000 numa população de 42403 indivíduos nascidos entre 1974 e 1983 e de 13.2/10000 em 43153 crianças nascidas entre 1984 e 1993<sup>346</sup>. Pelo contrário, em França, quando a definição de caso e a metodologia de procura se manteve, não foi evidente um aumento de prevalência ao longo do tempo<sup>338</sup>.

Um estudo recente na Califórnia, baseado nos registos de autismo em departamentos de desenvolvimento de um grupo de crianças nascidas entre 1987 e 1994, a prevalência de autismo encontrada foi de 11/10000. Verificou-se um valor de 5.8/10000 nos nascidos em 1987 e de 14.9/10000 nos nascidos em 1994<sup>350,351</sup>. O maior incremento verificou-se entre as crianças sem DM, embora também nas outras se tivesse registado um aumento ligeiro. Uma percentagem elevada de crianças (62.8%) não apresentava DM, em oposição à grande maioria de todos os outros estudos<sup>350</sup>. Neste estudo da Califórnia, a idade média em que as crianças com autismo foram sinalizadas para o departamento de desenvolvimento foi de 6.9 anos nas nascidas em 1987 e de 3.3 anos nas nascidas em 1994<sup>350</sup>. Os dados deste trabalho podem revelar a tendência actual para uma melhor atenção ao diagnóstico de autismo, quer pela idade mais precoce com que as crianças foram referidas quer pela inclusão de formas clínicas mais ligeiras. A prevalência aumentada de autismo parece então decorrer do melhor conhecimento desta entidade, dos instrumentos de diagnóstico disponíveis serem mais inclusivos e

da procura ser mais intensiva, permitindo que casos omissos no passado, sejam actualmente diagnosticados<sup>161,162</sup>. Num grupo de crianças inglesas nascidas em 1970, aos cinco anos de idade a prevalência de autismo foi considerada de 4.5/10000. Nesta população, ao ser feita uma revisão de diagnóstico de PEA de acordo com os critérios clínicos actuais, a taxa de prevalência encontrada passou a ser de 37.6 /10000<sup>314,322</sup>. Numa instituição para indivíduos com DM, nos 893 adultos aí residentes desde 1980, foi feito o diagnóstico de PEA em 134; somente numa minoria dos mais jovens havia sido diagnosticada esta patologia<sup>41</sup>.

Para além da modificação dos critérios de diagnóstico, as diferenças metodológicas entre os numerosos trabalhos poderão ser responsáveis por resultados divergentes, tornando-os de difícil comparação e interpretação. Em oito estudos analisados por Fombonne registados no quadro I.6, realizados em dois países no mesmo período de tempo, em grupos etários similares, verifica-se uma variação na taxa de prevalência de seis vezes na Inglaterra e de catorze nos EUA. Esta disparidade de valores ilustra o impacto das diferenças metodológicas nos resultados.

A menos que um controlo seja feito na metodologia, as variações nas taxas de prevalência de autismo dos diferentes estudos permanecem incomparáveis e as diferenças não interpretáveis<sup>161</sup>.

Quadro I.6- Estudos epidemiológicos de prevalência de PEA realizados no RU e nos EUA no mesmo período de tempo (adaptado de Fombonne)<sup>161</sup>.

Ano	Autor <sup>ref</sup>	Região	População	Idade (anos)	Metodologia de estudo	Prevalência PEA/10000
RU						
2001	Chakrabarti <sup>345</sup>	Staffordshire	15 500	2,5-6,5	Procura intensiva avaliação directa	62,6
2000	Baird <sup>342</sup>	South Thames	16 235	7	Rastreio precoce, Identificação em seguimento	57,9
2001	Fombonne <sup>321</sup>	England Wales	10 438	5-15	Rastreio domiciliar	26,1
1999	Taylor <sup>219</sup>	North Thames	490 000	0-16	Registos administrativos	10,1
EUA						
2001	Bertrand 2001 <sup>348</sup>	BrickTownship	8 896	3-10	Múltiplos processos procura	67,4
2001	Sturme <sup>347</sup>	Texas	3 564 577	6-18	Serviços educativos	16
1999	CDER 1999	Califórnia	3 215 000	4-9	Serviços educativos	15
2000	Hillman 2000 <sup>344</sup>	Missouri	-	5-9	Serviços educativos	4,8

CDER-Client development evaluation report, EUA-Estados Unidos da América, RU-Reino Unido.

Os critérios de diagnóstico de autismo da CID-10, comparáveis aos da DSM-IV, são os que mais estão de acordo com o diagnóstico baseado apenas na clínica<sup>352,353</sup>. Apesar disso, os estudos da década de 90 que aplicaram os critérios da CID-10, revelaram diferenças extremas da prevalência de autismo como assinalado no quadro I.7. Talvez o processo de procura dos casos e o tamanho das populações estudadas justifiquem a disparidade de resultados detectada<sup>346</sup>.

Quadro I.7-Prevalência de PEA adoptando os mesmos critérios de diagnóstico (adaptado de Magnusson)<sup>346</sup>

Ano	Autor <sup>ref</sup>	País	População	Idade (anos)	Crítérios de diagnóstico	Prevalência autismo/10000
1996	Honda <sup>107</sup>	Japão	8537	5	CID-10	21,1
1997	Arvidsson <sup>337</sup>	Suécia	1941	3-6	CID-10	31
1997	Fombonne <sup>338</sup>	França	325347	6-16	CID-10	5,35
1998	Sponheim <sup>339</sup>	Noruega	65688	3-14	CID-10	3,8

Parece poder concluir-se que as diferentes estimativas de prevalência de autismo são dependentes dos instrumentos utilizados, dos critérios de diagnóstico adoptados e da metodologia seguida.

Os estudos mais recentes, com métodos de procura intensiva, critérios de diagnóstico mais inclusivos e que estudam populações mais reduzidas, são os que apresentam prevalências mais elevadas<sup>315,321,335,337,340,342,345,348,349</sup>

## **Dados epidemiológicos em relação a:**

### **Distribuição por sexo**

Todos os estudos epidemiológicos têm evidenciado uma preponderância do sexo masculino (M), três a quatro vezes superior à do sexo feminino (F) nos grupos de indivíduos com autismo<sup>88,162</sup>. Esta relação aumenta nos grupos com inteligência normal ou superior e diminui nas populações com DM mais grave<sup>41,161</sup>. De acordo com a revisão sumariada no quadro I.4 a relação entre o sexo M/F dos diferentes trabalhos epidemiológicos foi de 4.3/1 (1.3 a 16).

### **Capacidade intelectual**

O potencial cognitivo verificado nas populações com autismo dos diferentes estudos epidemiológicos, não são fáceis de interpretar ou comparar pelas distintas metodologias de avaliação aplicadas. Estes dados foram referidos em 20 estudos<sup>161,162</sup>. A percentagem de autistas sem DM foi de 30% (0 a 60%), de 30% (6.6 a 100%) com DM ligeira a moderada e de 40% (0 a 81.3%) com DM severa a profunda. Os estudos após 2000<sup>342,343,321,345,348</sup>, com um conceito de autismo mais alargado, têm revelado uma maior proporção de crianças com QI normal (quadro I.4).

### **Problemas médicos associadas**

Da análise dos estudos epidemiológicos que referem estes dados, em média 6.4% dos pacientes com autismo apresentam outros problemas médicos associados, sendo a epilepsia referida em 17% dos casos<sup>161</sup>.

### **Classe social**

Os estudos após 1980 não têm revelado qualquer relação entre a frequência de autismo e a classe social<sup>41,108,161</sup>.

### **Estação de nascimento**

O tema da sazonalidade dos nascimentos das crianças com PEA é controverso não só para o autismo como também para os outros distúrbios psiquiátricos<sup>41</sup>. Enquanto que alguns estudos mostram uma relação entre o autismo e o mês de nascimento, com maior frequência nos meses de Março e de Agosto e na estação da Primavera, outros não confirmam essa associação<sup>354,355,356</sup>.

### **Etnia e emigração**

No estudo epidemiológico de Camberwell<sup>32</sup> a taxa de autismo clássico foi superior nas crianças que descendiam de pais emigrantes, sobretudo nos provenientes das Caraíbas.

Em dois trabalhos da Suécia, as crianças com autismo apresentavam mais probabilidade de terem pais oriundos da Ásia, da América do sul e da Europa de leste<sup>87,316</sup>. Não obstante estes resultados, a hipótese de associação entre a população de emigrantes, etnia e autismo não está comprovada e as investigações que reclamam esta associação baseiam-se em pequenas amostras e não foram submetidos a tratamentos estatísticos rigorosos<sup>162</sup>.

### **I.14. Resumo da revisão bibliográfica**

Após meio século da sua individualização clínica, o autismo passou a ser uma das patologias do desenvolvimento mais investigadas.

É definitivamente considerado uma síndrome clínica neurobiológica por lesão cerebral precoce, de fenótipo clínico alargado, à semelhança de outros quadros neurológicos não evolutivos como a deficiência mental ou a paralisia cerebral.

A etiologia é heterogénea. Numa pequena percentagem de casos são identificadas entidades médicas reconhecidamente associadas a manifestações neurológicas, sobretudo doenças genéticas. Mantém-se a discussão se esta associação é apenas casual ou se existe uma relação causa e efeito. Contudo, a maioria dos casos são idiopáticos. Nestes, parece existir um modelo poligénico de hereditariedade (já identificados vários genes candidatos) que aumenta a susceptibilidade para o autismo. Esta predisposição genética poderá ser potenciada por factores do ambiente. A investigação nesta área é intensa, mas ainda sem resultados definitivos.

Na área da neurobiologia a investigação tem afastado a existência de lesões estruturais, apontando para vastas áreas disfuncionais em que os neurotransmissores, essencialmente a serotonina, podem desempenhar um papel fulcral. As anomalias neuropsicológicas parecem dever-se a defeitos múltiplos de funções complexas no processamento da informação. Daí resulta uma síndrome clínica heterogénea, onde as dificuldades das relações sociais, da comunicação e o comportamento estranho e repetitivo dominam e tornam o quadro único. Mas a comorbilidade é a regra, destacando-se a deficiência mental, um dos condicionantes do prognóstico.

Embora o valor da prevalência do autismo seja difícil de calcular por resultados dispares entre os estudos, em parte pela heterogeneidade clínica e pelas diferenças metodológicas, trata-se de uma patologia frequente (superior a 1/1000) e de grande peso social.



No autismo não existe intervenção curativa. A farmacoterapia ajuda no controlo do comportamento desajustado e das convulsões.

A ênfase no autismo deve ser colocada no diagnóstico precoce, no seguimento por uma equipa multidisciplinar e na intervenção educativa intensiva e ajustada a cada caso, uma vez que desta conduta depende a qualidade de vida destas crianças e das suas famílias.

## II

### OBJECTIVOS E METODOLOGIA

#### II.1. Objectivo geral

Neste trabalho pretendeu-se determinar a prevalência da **perturbação do espectro do autismo (PEA)** na população portuguesa (Continente e Açores) de idade escolar com sete, oito e nove anos em 1999 (nascida nos anos 1990, 1991 e 1992).

#### II.2. Objectivos específicos

Tivemos ainda como objectivos específicos:

- a) Conhecer a história clínica da PEA nesta população portuguesa;
- b) Identificar possíveis causas da PEA (entidades médicas associadas e investigação genética);
- c) Fornecer dados que fundamentem a programação e a gestão dos recursos específicos nas áreas da saúde, educacionais e sociais.

#### II.3. Tipo de estudo epidemiológico

O trabalho desenvolvido tem por base um estudo do tipo transversal através de um inquérito por amostragem, efectuado durante o ano lectivo 1999/2000, que pretendeu identificar casos com PEA na população alvo - crianças (nascida nos anos 1990, 1991 e 1992) a frequentar as escolas do Continente e dos Açores.

#### II.4. População alvo

A população alvo era constituída por todas as crianças com sete, oito e nove anos de idade a residir e a frequentar as escolas de Portugal Continental e dos Açores no ano lectivo 1999/2000.

No quadro II.1 apresenta-se o número de crianças da faixa etária em estudo, residentes no Continente e nos Açores em 31 de Dezembro de 1999.

Quadro II.1 – Crianças residentes no Continente e nos Açores em 31 de Dezembro de 1999.

Idade (anos)	Continente	Açores
Sete	101 921	3 331
Oito	104 618	3 476
Nove	104 743	3 617
<b>Total</b>	<b>311 282</b>	<b>10 424</b>

Fonte: Estimativas da população residente em 1999 aferida aos resultados definitivos dos censos 2001(INE)357.

Relativamente ao ano lectivo em estudo (1999/2000) apresentamos, no quadro II.2, o número de crianças do escalão etário em análise matriculadas nas **escolas do 1º ciclo de ensino básico regular públicas (EBpub)**, do 1º ciclo de **ensino básico regular particular (EBpar)** e das **escolas de ensino especial (EE)**.

Quadro II.2- Número de crianças matriculadas nas escolas EBpub, EBpar e de EE no Continente e nos Açores no ano lectivo 99/00.

Idade (anos)	Continente				Açores		
	EBpub	EBpar	EE	Total	EBpub	EBpar	Total
Sete	99 046	11 147	120*	110 313*	3 284	202	3 486
Oito	100 584	11 112	197*	111 893*	3 510	227	3 737
Nove	99 699	10 141	170*	110 010*	3 466	221	3 687
<b>Total</b>	<b>299 329</b>	<b>32 400</b>	<b>487*</b>	<b>332 216*</b>	<b>10 260</b>	<b>650</b>	<b>10 910</b>

\*O número das crianças matriculadas nas EE foi fornecido como valor provisório.

Fontes: Continente- Departamento da avaliação prospectiva e planeamento do Ministério da Educação- Estatísticas da Educação 2000358; Açores- Serviço Regional de estatística dos Açores359.

As crianças desta idade frequentavam o 1º ciclo do ensino básico obrigatório, pelo que a melhor forma de obter informações sobre esta população alvo seria recorrer às escolas existentes onde, teoricamente, estariam todas as crianças deste escalão etário. Quando analisámos os valores representados nos quadros anteriores II.1 e II.2 relativos aos números de crianças residentes e matriculadas, verificámos existir uma forte divergência entre eles. O número das crianças matriculadas (Continente-332216, Açores-10910) ultrapassava o das residentes (Continente-311282, Açores-10424). No Continente essa diferença foi de 20934 (6.7%) e nos Açores foi de 486 (4.7%), sendo esta discrepância de difícil justificação. Dado o trabalho ir incidir nas escolas, ser relativo a um ano escolar e não civil, optámos por referir os dados deste estudo ao número de crianças matriculadas (população alvo).

#### II.4.1. Plano de amostragem Continente

Dada a elevada dimensão da população alvo no Continente (valor provisório de 332216 crianças) decidiu-se estudar uma amostra.

As crianças de idade escolar no Continente encontravam-se a frequentar três tipos de escolas: as de ensino regular (EBpub e EBpar) e as de EE. A grande maioria das crianças

frequentava as escolas de ensino regular, uma minoria frequentava exclusivamente as escolas de ensino especial.

Utilizámos estes três tipos de escolas (estratos) como meio de chegar às crianças, ou seja, considerámos três estratos populacionais.

Para identificar as escolas regulares públicas utilizámos como base de amostragem a listagem das escolas públicas do ensino básico com o 1º ciclo do Ministério da Educação, obtidas na base de dados de estabelecimentos públicos de educação pré-escolar, do ensino básico, do ensino secundário e escolas profissionais do Ministério da Educação, disponível em <http://barril.dapp.min-edu.pt/estab/rede.htm> (em 1999).

Para identificar as escolas EBpar utilizaram-se as listagens de estabelecimentos de ensino particular e cooperativo do 1º ciclo do ensino básico fornecidas pelas cinco direcções regionais de educação do Continente (Direcção Regional de Educação do Norte – DREN; Direcção Regional de Educação do Centro - DREC; Direcção Regional de Educação de Lisboa e Vale do Tejo - DRELVT, Direcção Regional de Educação do Alentejo – DREA; Direcção Regional de Educação do Algarve - DREALG).

Com o objectivo de estudar cerca de 20% da população alvo seleccionámos aleatoriamente uma amostra de cerca de 20% das escolas regulares distribuídas por distritos (grupos). Tal selecção aleatória foi efectuada usando o programa “Statistical Package for the Social Sciences – SPSS”<sup>360</sup>. Seleccionou-se, também aleatoriamente, uma amostra de escolas regulares suplentes, composta por aproximadamente 4% das escolas que não haviam sido apuradas anteriormente, com o objectivo de substituir escolas da primeira amostra que pudessem estar encerradas ou não localizáveis.

Considerando que a patologia em estudo determina dificuldades de aprendizagem, era de prever a possibilidade de muitas destas crianças não frequentarem o ensino regular e permanecerem exclusivamente em instituições para pessoas com deficiência; por esse motivo inquiriram-se todas as escolas de ensino especial conhecidas. Para localizar a totalidade das escolas de ensino especial utilizou-se a listagem de escolas de ensino especial registadas no *Guia de Instituições e Programas para Pessoas com Deficiência* (1998)<sup>361</sup> e nas cinco direcções regionais de educação do Continente.

Utilizámos, assim, as escolas como unidade amostral primária como meio de localizar as crianças em estudo (unidade elementar ou unidade de amostragem)<sup>362</sup>.

No Continente, em 1999 estavam registadas 9546 escolas do 1º ciclo de ensino básico regulares e especiais. A distribuição destas escolas segundo os sectores público, particular e especial está representado na figura II.1.

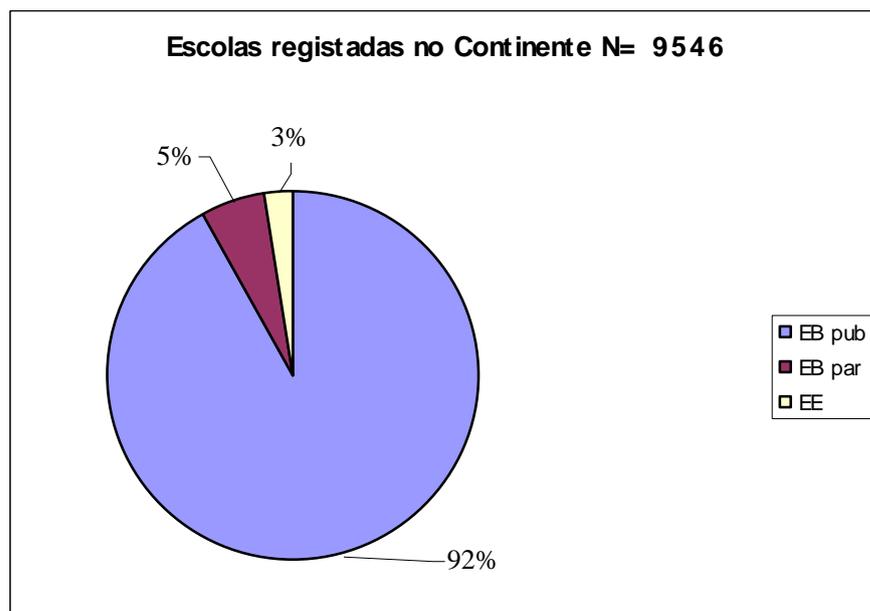


Figura II.1- Escolas registadas no Continente por tipo (EBpub, EBpar e EE).

Da totalidade (9546) das escolas registadas, predominavam as 8774 EBpub (91.9%), seguidas das 524 EBpar (5.4%) e por fim as 248 EE (2.6%). A distribuição das escolas registadas nas bases de amostragem por distritos (divisão administrativa) está representada no quadro II.3.

Quadro II.3 – Distribuição por distritos do número total das escolas registadas nas bases de amostragem (EBpub+ EBpar+ EE) e do número de escolas por tipo EBpub, EBpar e EE. (% N° total de escolas registadas) - relação do N° de EBpub, EBpar e EE com o N° total de escolas registadas.

Distritos	N° total escolas registadas (EBpub+ EBpar+ EE)	N° escolas registadas por tipo (% N° total escolas registadas)		
		EBpub	EBpar	EE
Aveiro	679	646 (95)	15 (2.2)	18(2.7)
Beja	247	238 (96.4)	3(1.2)	6 (2.4)
Braga	803	772 (96.1)	16(2)	15(1.9)
Bragança	441	437 (99)	3(0.7)	1(0.2)
C.Branco	263	255(97)	4(1.5)	4(1.5)
Coimbra	610	564 (92.5)	28 (4.6)	18 (3)
Évora	162	150(92.6)	4(2.5)	8(4.9)
Faro	297	268(90.2)	20(6.7)	9(3)
Guarda	438	434(99.1)	1(0.2)	3(0.7)
Leiria	612	587(96)	12(2)	13(2)
Lisboa	1096	751(68.5)	273(24.9)	72(6.6)
Portalegre	132	124(93.9)	3(2.3)	5(3.8)
Porto	1048	931 (88.8)	83(7.9)	34(3.2)
Santarem	556	533(95.9)	10(1.8)	13(2.3)
Setúbal	357	308(86.3)	30(8.4)	19(5.3)
V.Castelo	354	349(98.6)	4(1.1)	1(0.3)
V. Real	630	620(98.4)	7(1.1)	3 (0.5)
Viseu	821	807(98.3)	8(1)	6(0.7)
<b>Continente</b>	<b>9546</b>	<b>8774 (91.9)</b>	<b>524 ( 5.4)</b>	<b>248 (2.6)</b>

As EBpub predominavam em todos os distritos apresentando uma percentagem superior a 86%, à excepção de Lisboa onde este tipo de escolas contribuía apenas com 68.5% da totalidade. Nas EBpar existia maior variação de proporção em relação à totalidade das escolas nos diferentes distritos do Continente, desde um valor mínimo de 0.2% no distrito da Guarda, até ao valor máximo de 24.9% no distrito de Lisboa. A distribuição das EE, as menos frequentes no País, variava de 0.2% no distrito de Bragança até 6.6% no distrito de Lisboa.

Verificámos que o distrito de Lisboa se afastava do padrão de distribuição dos diferentes tipos de escolas registadas no Continente; de facto, neste distrito as EBpub representavam apenas 68.5% da totalidade das escolas e as percentagens correspondentes às EBpar e às EE eram de 24.9% e 6.6% respectivamente como representado no quadro II.3

Foram enviadas cartas para 2163 escolas a que vamos passar a denominar escolas contactadas. A expressão escolas registadas é utilizada como sinónimo das escolas que constavam nas bases de amostragem (anterior à selecção aleatória). A proporção verificada entre os diferentes tipos de escolas registadas vai manter-se nas contactadas, à excepção das de EE. Das 2163 escolas contactadas, 1788 correspondiam às escolas do tipo EBpub (recorrendo à amostra aleatória das 8774 EBpub registadas), 127 às do tipo EBpar (recorrendo à amostra aleatória das 524 EBpar registadas) e 248 às do tipo EE (número total).

Assim, as EBpub representavam a maioria (82.7% da totalidade das escolas contactadas), e as EBpar representavam 5.9%, percentagem muito semelhante à das EBpar do grupo total de escolas registadas (5.5%). As EE representavam 11.5% da totalidade das escolas contactadas, proporção que era superior ao valor (2.6%) que estas escolas representavam no total de escolas registadas, pelo facto de todas as EE terem sido contactadas como previamente referido ( figura II.2).



Figura II.2 – Escolas contactadas no Continente por tipo (EBpub, EBpar e EE).

A proporção das EBpub contactadas em relação à totalidade das escolas contactadas variou desde um valor mínimo de 48.6% no distrito de Lisboa até um valor máximo de 97.6% no distrito de Bragança. Esta variação de representação das EBpub contactadas nos diferentes distritos é a esperada, uma vez que é semelhante ao que acontecia nas escolas registadas. A representação das EBpar contactadas em relação à totalidade das escolas contactadas é bastante variável, oscilando entre 0% nos distritos de Castelo

Branco, Évora, Guarda e Portalegre até 25.4% no distrito de Lisboa, de um modo também semelhante ao que acontecia nas registadas. A representação das EE no grupo das escolas contactadas foi de 11.5%. A variação da sua representação, à semelhança das EBpar foi também bastante variável oscilando de 1.2% no distrito de Bragança até 26.1% no distrito de Lisboa; foram estes dois distritos que apresentaram os valores extremos de representação de EE nas escolas registadas, (0.2%) no distrito de Bragança e (6.6%) no distrito de Lisboa (quadro II.4) .



Quadro II.4- Distribuição por distritos do número total de escolas (EBpub+ EBpar+EE) registadas (regist) e contactadas (contact). Número de escolas por tipo EBpub, EBPar, EE registadas e contactadas. Regist (%) - número dos diferentes tipos de escolas registadas EBpub, EBpar, EE e a sua % em relação ao total de escolas registadas (EBpub+ EBpar+EE). Contact (%)- número dos diferentes tipos de escolas contactadas EBpub, EBpar, EE e a sua % em relação ao total de escolas contactadas (EBpub+ EBpar+EE).

Distritos	Nº total escolas (EBpub+ EBpar+ EE)		EBpub		EBpar		EE	
	regist	contact	regist (%)	contact (%)	regist (%)	contact (%)	regist (%)	contact (%)
Aveiro	679	160	646 (95.1)	139 (86.8)	15(2.2)	3(1.9)	18 (2.7)	18(11.3)
Beja	247	48	238(96.4)	41 (85.4)	3 (1.2)	1(2.1)	6 (2.4)	6(12.5)
Braga	803	191	772(96.1)	173(90.6)	16(2)	3(1.6)	15(1.9)	15(7.9)
Bragança	441	83	437(99)	81(97.6)	3(0.7)	1(1.2)	1(0.2)	1(1.2)
C.Branco	263	50	255(97)	46 (92)	4(1.5)	0(0)	4(1.5)	4(8)
Coimbra	610	137	564(92.5)	111(81)	28(4.6)	8(5.8)	18(3)	18(13.1)
Évora	162	38	150(92.6)	30 (78.9)	4(2.5)	0(0)	8(4.9)	8(21)
Faro	297	73	268(90.2)	59 (80.8)	20(6.7)	5(6.8)	9(3)	9(12.3)
Guarda	438	92	434(99.1)	89 (96.7)	1(0.2)	0(0)	3(0.7)	3(3.3)
Leiria	612	137	587(96)	122 (89)	12(2)	2(1.5)	13(2)	13(9.5)
Lisboa	1096	276	751(68.5)	134 (48.6)	273(24.9)	70(25.4)	72(6.6)	72(26.1)
Portalegre	132	29	124(93.9)	24 (82.8)	3(2.3)	0(0)	5(3.8)	5(17.2)
Porto	1048	237	931(88.8)	184 (77.6)	83(7.9)	19(8)	34(3.2)	34(14.3)
Santarem	556	123	533(95.9)	108(87.8)	10(1.8)	2(1.6)	13(2.3)	13(10.6)
Setúbal	357	92	308(86.3)	67(72.8)	30(8.4)	6(6.5)	19(5.3)	19(20.7)
V. Castelo	354	75	349(98.6)	72(96)	4(1.1)	2(2.7)	1(0.3)	1(1.3)
V. Real	630	138	620(98.4)	132(95.7)	7(1.1)	3(2.2)	3(0.5)	3(2.2)
Viseu	821	184	807(98.3)	176(95.7)	8(1)	2(1)	6(0.7)	6(3.3)
<b>Continente</b>	<b>9546</b>	<b>2163</b>	<b>8774(91.9)</b>	<b>1788(82.7)</b>	<b>524(5.5)</b>	<b>127(5.9)</b>	<b>248(2.6)</b>	<b>248(11.5)</b>

## Açores

A estimativa de crianças residentes nos Açores em 31 de Dezembro de 1999 com nove, oito e sete anos de idade era de 10424, sendo de 10910 o número das matriculadas deste escalão etário no ano lectivo 1999/2000. Dada a menor dimensão da população alvo na Região Autónoma dos Açores, o estudo abordou a totalidade das escolas públicas (N=249) e particulares (N=5) do 1º ciclo do ensino básico regular, cuja distribuição por ilhas se apresenta no quadro II.5, tendo como fonte a lista telefónica.

No ano lectivo 1999/2000 não existiam crianças a frequentar escolas de ensino especial nos Açores; as equipas de educação especial foram substituídas por núcleos de educação especial (despacho nº 2/98 A- 2ª Série- de 23/01/97) tendo sido extintas as instituições para pessoas com deficiência, estando as crianças na sua totalidade a frequentar o ensino regular.

Quadro II.5 - Distribuição do número total e por tipo (EBpub e EBpar) de escolas registadas e contactadas por ilha no Arquipélago dos Açores.

Ilhas	Nº escolas registadas			Nº escolas contactadas		
	total	EBpub	EBpar	total (% registadas)	EBpub	EBpar
Corvo	1	1	0	1 (100)	1	0
Faial	21	20	1	21 (100)	20	1
Flores	7	7	0	7 (100)	7	0
Graciosa	8	8	0	8 (100)	8	0
Pico	31	31	0	31 (100)	31	0
Santa Maria	8	8	0	8 (100)	8	0
São Jorge	22	22	0	22 (100)	22	0
São Miguel	100	97	3	100 (100)	97	3
Terceira	56	55	1	56 (100)	55	1
<b>Açores</b>	<b>254</b>	<b>249</b>	<b>5</b>	<b>254 (100)</b>	<b>249</b>	<b>5</b>

## II.5. Método de estudo e recolha de informação

A recolha de informação acerca do comportamento e do desenvolvimento das crianças alvo que frequentavam as escolas seleccionadas foi obtida por inquérito postal de Maio a Novembro de 2000 (correspondente ao ano lectivo 1999/2000), simultaneamente nas escolas do Continente e dos Açores.

A todas as escolas seleccionadas foi enviada uma carta (anexo II.1) dirigida à direcção da escola onde constava: uma página com a apresentação e o objectivo do trabalho, uma página de nota informativa sobre a perturbação do espectro do autismo e um conjunto de questões que devia ser respondido pelos professores de todas as salas de aula destas escolas onde existissem crianças nascidas nos anos 1990, 1991 e 1992. Esta carta continha ainda um envelope com porte pago para o envio da resposta. Cabia à direcção da escola o encaminhamento da carta aos professores das diferentes salas de aulas onde houvesse alunos nascidos nestes três anos em estudo. Aos professores das diferentes salas de aulas, após uma nota de apresentação breve, era solicitada a identificação da escola, do professor e da sala de aula. Chamava-se a atenção para a

necessidade da leitura prévia da nota informativa e do questionário de rastreio da PEA antes de responderem às perguntas que se seguiam. Na primeira questão solicitava-se o número de crianças a frequentar essa sala de aulas nascidas entre Janeiro de 1990 a Dezembro de 1992 (no ano lectivo do estudo 1999/2000). Na segunda perguntava-se se existia(m), nesse grupo de alunos, alguma(s) criança(s) com problemas de comportamento ou de desenvolvimento semelhantes aos referidos na nota informativa. Se a resposta à segunda questão fosse negativa não seria necessário responder a mais perguntas, pedindo-se o favor do retorno da informação. Se a resposta à segunda questão fosse positiva, solicitava-se então o preenchimento de uma lista de 12 perguntas (questionário de rastreio de PEA) por cada criança suspeita, bem como a sua identificação, a data de nascimento e a morada.

A recolha de informação iniciou-se em Maio de 2000. Foram enviadas cartas a 2163 escolas do Continente: às escolas regulares seleccionadas (1915) e a todas as escolas de ensino especial 248 (quadro II.4). Simultaneamente, uma carta semelhante (anexo II.2) foi enviada às 254 escolas públicas e particulares do 1º ciclo do ensino básico açorianas (quadro II.5).

Em Setembro de 2000 foi dirigida uma segunda missiva às escolas de que não tinha sido obtida resposta no primeiro contacto. O texto da carta (anexo II.3) foi modificado, chamando a atenção para uma carta prévia de que não tínhamos recebido informação e sublinhando que as questões colocadas eram referentes ao ano lectivo transacto (1999/2000).

Em Novembro de 2000 procedeu-se ao envio de uma terceira missiva dirigida às escolas das quais, apesar de dois contactos prévios, ainda não havíamos obtido resposta.

Algumas cartas foram devolvidas, por se encontrarem as escolas encerradas ou as moradas desconhecidas, pelo que se procedeu à respectiva substituição recorrendo à amostra aleatória seleccionada de escolas suplentes por distrito e tipo de escola.

O contacto telefónico foi feito para algumas escolas, com a intenção de saber da recepção da carta e de sensibilizar para a resposta.

### **Concepção do questionário**

O questionário do estudo foi concebido com base nos 12 critérios clínicos para o diagnóstico de perturbação autística da DSM-IV (página 20). O texto de cada um destes itens foi modificado e exemplificado, de modo a ser mais facilmente interpretado. A apresentação do questionário fazia-se numa só página (anexo II.1), sendo as questões numeradas de 1 a 12 com opção de resposta de SIM ou NÃO.

No sentido de conhecermos a inteligibilidade do questionário e a receptividade deste trabalho por parte das escolas, procedeu-se à realização de um ensaio em Março de 2000. Foram enviadas oito cartas a oito escolas, seleccionadas com base no nosso conhecimento prévio da existência ou ausência de crianças com autismo (anexo II.4). Obtivemos retorno da informação por correio de todas as escolas. Em todos os casos houve identificação correcta das crianças com autismo, não tendo sido referida qualquer outra criança. Registou-se falha de uma escola que não indicou o número de alunos de duas salas de aulas. Após algumas modificações no aspecto gráfico e na redacção elaborou-se a carta definitiva (anexo II.1).

### **Recepção das respostas**

Foi criada uma base de dados com o registo de todas as escolas contactadas. A distribuição das escolas contactadas foi registada por distritos (divisão administrativa) e por regiões, de acordo com a distribuição prevista na **Nomenclatura das Unidades Territoriais para fins estatísticos (NUTS) em uso - Nomenclaturas territoriais – designações e códigos- INE (1998)**<sup>363</sup>, sendo consideradas como NUTS II as seguintes regiões: Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo, Alentejo e Algarve.

Foram informatizados os dados referentes ao tipo de escola (EBpub, EBpar, EE), ao nome, à morada, ao distrito e à Região (NUTSII) a que pertenciam. Foi criado um campo para registar a resposta de cada escola. As respostas possíveis eram representadas por S1, S2, S3, N e D com os seguintes significados: S1- resposta ao primeiro correio; S2 - resposta ao segundo correio; S3 - resposta ao terceiro correio; N- sem resposta; D - carta devolvida. Nas escolas com resposta (S1, S2, S3) era registado o número total de alunos (nascidos em 1990, 1991 e 1992) referidos pelos professores e a existência ou ausência de crianças suspeitas de apresentarem sintomatologia de PEA. Por cada criança referida como suspeita foi registado o nome, a data de nascimento, a morada, a escola que frequentava e o número de perguntas assinaladas como positivas no questionário dirigido para estudo de PEA .

A recepção das respostas no Continente foi centralizada no Hospital Pediátrico de Coimbra (HP), sendo as respostas analisadas e informatizadas pela autora. Nos Açores a recepção das cartas foi centralizada no Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada, sendo posteriormente as respostas analisadas e registadas pela autora.

## **II.6. Confirmação do diagnóstico**

### **Convocação e locais de observação**

Após a análise dos questionários recebidos, as crianças referidas como suspeitas de apresentarem uma perturbação do espectro do autismo, foram convidadas, por carta,

para observação directa e para colheita da história clínica, de modo a afirmar ou excluir a suspeita de diagnóstico. Aos pais ou aos responsáveis era sugerido que se fizessem acompanhar do boletim de saúde infantil e juvenil (BSIJ), bem como de todos os exames complementares de diagnóstico e relatórios de que dispusessem, referentes à criança em estudo, ver carta tipo no anexo II.5. Foi decidido não convocar as crianças referidas como suspeitas pelos professores em que apenas foram registados um a três critérios positivos dos 12 questionados, à excepção da Região Centro onde, pela maior acessibilidade, todas as crianças suspeitas foram convocadas. As crianças que os professores indicavam apresentar clínica sobreponível à referida na carta informativa, foram também convocadas para observação, mesmo que o questionário respectivo não tivesse sido preenchido.

As crianças que foram convidadas para a observação e que não compareceram, foram consideradas como faltas e o diagnóstico de autismo não foi contabilizado, independentemente da informação fornecida pelos professores, desde que não fossem conhecidas da equipa de investigação.

Previamente à convocação e à observação destas crianças as Direcções de Hospitais Pediátricos, dos Serviços de Pediatria de Hospitais centrais e distritais e Direcções de Serviços de Neuropediatria e de Pedopsiquiatria do país foram informadas do trabalho em curso e da possibilidade de crianças seguidas nos seus Serviços virem a ser convocadas e observadas pelo grupo de trabalho (anexo II.6). Foi ainda solicitada a sua colaboração em caso de existir necessidade de consulta ou de colheita adicional de dados dos processos clínicos nos diferentes serviços.

A observação das crianças e a colheita da história clínica decorreu durante o ano de 2001.

O local de observação variou de acordo com a residência das crianças e a possibilidade de deslocação dos pais ou dos responsáveis. Nos distritos de Viana do Castelo e de Braga, a observação decorreu no serviço de Pediatria do Hospital de Santa Luzia e do Hospital de São Marcos, respectivamente e com a colaboração dos Serviços de Pediatria locais. No distrito de Vila Real a observação decorreu no serviço de Pedopsiquiatria do Hospital de São Pedro, com a colaboração do serviço de Pedopsiquiatria e de Pediatria. No distrito de Bragança, a única criança convocada teve possibilidade de deslocação ao HP. No distrito do Porto as crianças foram observadas na escola do 2º e 3º ciclo do ensino básico de Paranhos com a colaboração da DREN e na escola de ensino especial Ana Sullivan.

Na Região Centro, as crianças dos seis distritos foram observadas no HP, à excepção de duas internadas no Centro João Paulo II em Fátima, que foram ali observadas. Houve casos de famílias com dificuldades económicas em que a deslocação ao HP se

fez com a ajuda do Centro de Saúde e da autarquia da área de residência e outros em que as despesas foram suportadas pelo grupo de trabalho.

No distrito de Santarém, a observação teve lugar no Hospital de Santarém com a colaboração do Serviço de Pediatria. Nos distritos de Lisboa e de Setúbal as crianças foram observadas na escola secundária Passos Manuel e na escola do 1º ciclo de ensino básico N° 1 de Setúbal, respectivamente, com a colaboração da DREL. No Alentejo, as crianças do distrito de Évora foram observadas no Serviço de Pediatria do Hospital do Espírito Santo com a colaboração do Serviço de Pediatria local. Nos distritos de Beja e de Portalegre não houve referência a crianças suspeitas. No Algarve a observação decorreu no Serviço de Pediatria do Hospital Distrital de Faro com a colaboração do serviço de Pediatria.

Nos Açores, as crianças da Ilha de São Miguel foram observadas no Serviço de Pediatria do Hospital do Divino Espírito Santo com a colaboração do Serviço de Pediatria e da Unidade de Genética e Patologia molecular. As crianças das restantes ilhas (Pico, Faial, Graciosa, São Jorge e Terceira) foram observadas no Serviço de Pediatria do Hospital de Santo Espírito em Angra do Heroísmo, com a colaboração do Serviço de Pediatria. A deslocação das crianças das ilhas de São Jorge, Faial, Graciosa e Pico à ilha Terceira teve a participação activa dos serviços de Saúde locais. Não foram referidas crianças suspeitas nas ilhas do Corvo, das Flores e de Santa Maria.

Por impossibilidade ou dificuldade dos pais ou dos responsáveis se deslocarem aos locais de observação previamente acordados, houve trinta e cinco casos em que a equipa foi observar as crianças na própria escola e, num caso, a observação foi no domicílio.

### **Equipa e métodos de avaliação**

A constituição da equipa de investigação não sofreu alteração ao longo do processo de observação, sendo constituída pela pediatra do HP responsável pelo trabalho, uma psicóloga do HP e duas pedagogas da DREC especializadas em ensino especial, uma delas também psicóloga (equipa fixa da consulta de autismo do HP desde 1997).

O diagnóstico de PEA baseou-se: a) numa entrevista semi-estruturada dirigida aos pais ou ao responsável pela criança, designada por Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)<sup>102</sup> traduzida para português pelo grupo de trabalho, b) na observação directa para preenchimento da escala de quantificação de comportamento autista, Childhood Autism Rating Scale (CARS)<sup>92</sup> traduzida para português pelo grupo de trabalho e c) na determinação dos critérios de diagnóstico das perturbações globais do desenvolvimento da DSM-IV<sup>24</sup>. Todos os elementos da equipa de observação estavam aptos a utilizar os diferentes instrumentos para o diagnóstico de PEA. Toda a equipa teve formação na entrevista ADI-R com a autora (Catherine Lord), que se deslocou a

Portugal em Março de 2000. A pediatra responsável do trabalho apresenta concordância na classificação da ADI-R com a Catherine Lord e os restantes membros da equipa têm concordância com a Pediatra. Ainda assim, todas as crianças foram observadas directamente pela pediatra responsável e todas as classificações dos diferentes instrumentos de diagnóstico foram discutidas em conjunto pelos técnicos intervenientes em cada caso.

Nos casos de maior dificuldade na classificação do diagnóstico foi pedido o parecer clínico ao pedopsiquiatra de apoio à investigação (três crianças) e ao médico assistente que fazia o seguimento dos casos em dúvida, o que aconteceu também em três crianças.

Para cada criança observada foi feita a história clínica, uma avaliação cognitiva e funcional.

## II.7. Avaliação cognitiva e funcional

As provas de avaliação cognitiva e funcional utilizadas (as habituais na consulta de autismo do HP) foram seleccionadas de acordo com o nível funcional da criança e da sua capacidade de adesão às tarefas propostas. Assim:

- Para crianças com idade mental sobreponível à cronológica (idade escolar) foram usadas as provas de avaliação - adaptação e aferição portuguesa<sup>364,365</sup> da *escala de inteligência de Wechsler para crianças (WISC)*<sup>366</sup>, e a escala de comportamento adaptativo-Vineland *adaptive behavior scale interview-survey form (VABS)*<sup>367</sup>, (tradução portuguesa pelo grupo de trabalho).
- Para crianças com nível funcional inferior à idade escolar foram usadas as *provas de avaliação de desenvolvimento de Ruth Griffiths*<sup>368</sup> (tradução e adaptação portuguesa)<sup>369</sup> e a VABS<sup>367</sup>.
- Para crianças com nível funcional muito baixo ou sem adesão às tarefas de avaliação directa foi utilizada somente a VABS<sup>367</sup>.

Uma descrição breve destes três instrumentos está disponível no anexo II.7.

No quadro II.6 apresenta-se os critérios da Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial de Saúde-1978- CID-9<sup>370</sup> de deficiência mental (DM) de acordo com a cotação do quociente de desenvolvimento (QD) ou do quociente de inteligência (QI).

Quadro II.6 - Classificação da gravidade da DM de acordo com a CID-9.

Classificação DM	Valores QI ou QD
Normal	≥ 70

DM ligeira	50-69
DM moderada	35-49
DM severa	34-20
DM profunda	< 20

DM-deficiência mental, QD-quociente desenvolvimento, QI-quociente intelectual.

## II.8. Instrumentos, critérios de diagnóstico e definição de caso de PEA

Englobados no conceito de perturbação do espectro do autismo (PEA) ou de autismo foram considerados dois subtipos clínicos: o **autismo típico** e o **autismo atípico**.

Foi assumido o diagnóstico de:

**1- Autismo típico**, se as quatro alíneas seguintes estivessem presentes:

- a) A idade mental ou funcional na subescala de realização ou pessoal-social da Griffiths ou na autonomia da VABS com nível superior ou igual a 18 meses.
- b) O resultado da entrevista ADI-R<sup>102</sup> com cotação positiva nas três áreas do algoritmo de diagnóstico de autismo, concretamente:
  - Interação social com cotação superior ou igual a 10 em 30.
  - Comunicação e linguagem com cotação superior ou igual a 8 em 26 nos sujeitos verbais e superior ou igual a 7 em 14 nos sujeitos não verbais.
  - Comportamento repetitivo com cotação superior ou igual a 3 em 12 .
- c) O resultado da escala CARS<sup>92</sup> com cotação total superior ou igual a 30.
- d) O mínimo de seis itens positivos dos critérios de perturbação autística da DSM-IV<sup>24</sup>, com pelo menos dois presentes na área da interação social, um na área da comunicação e um no comportamento repetitivo e a clínica com início antes dos três anos.

**2- Autismo atípico**, se :

- a) Houvesse discordância nos resultados da ADI-R, da CARS e da DSM-IV para autismo, sendo contudo necessária a positividade de pelo menos um dos instrumentos para ser considerado uma PEA  
ou se
- b) A ADI-R, a CARS e a DSM-IV apresentassem resultados positivos, mas a idade mental ou funcional da subescala de realização ou pessoal-social da Griffiths ou da autonomia da Vineland estivesse entre os 12 e os 18 meses.

O diagnóstico da síndrome de Asperger seria considerado nos casos em que se encontrassem preenchidos os critérios de diagnóstico de perturbação de Asperger da DSM-IV e contabilizado para o estudo da prevalência de PEA dentro do subgrupo de



autismo atípico (uma vez que, pelo menos na DSM-IV, estes casos não cumpriram os critérios de perturbação autística, logo não haveria concordância nos resultados para autismo nos três instrumentos de diagnóstico).

As crianças que não cumprissem os critérios referidos em 1 e 2 e todas aquelas que apresentassem um nível funcional inferior a 12 meses não seriam incluídas no diagnóstico de PEA.

Os critérios de diagnóstico da DSM-IV (perturbação autística, perturbação de Asperger e autismo atípico) estão descritos respectivamente nas páginas 20, 21 e 22. A escala CARS e a entrevista ADI-R estão descritas respectivamente nas páginas 28 e 29 e disponíveis nos anexos II.8 e II.9.

## **II.9. Recolha da história clínica (HC)**

O protocolo informatizado da consulta de autismo do HP foi adaptado para a colheita de dados deste grupo de estudo. Os dados aí registados referem-se aqui de um modo sucinto.

- Identificação da criança e residência.
- Antecedentes pessoais (pré e neonatais, doenças, internamentos).
- História do desenvolvimento.
- História da “doença actual-PEA” (idade de início, sintomatologia, problemas associados).
- Antecedentes familiares (história social, história de psicopatologia e problemas de neurodesenvolvimento).
- Cotação da ADI-R, da CARS e da DSM-IV.
- Exame objectivo (peso, estatura e perímetro craniano occipito-frontal, dismorfismos, manchas cutâneas, organomegalias).
- Exame neurológico clássico.
- Avaliação cognitiva e funcional.
- Escola que frequentava no ano lectivo 1999/2000, tipo de apoios educativos.
- Diagnóstico prévio ao estudo.
- Equipa de seguimento.
- Registo do questionário.
- Exames de neuroimagem eventualmente efectuados.
- Resultados da eventual avaliação prévia da acuidade auditiva e visual.
- Investigação laboratorial (análises de sangue e urina).

Destacamos aqui algumas questões e o modo como foram formuladas na HC, particularmente na área do desenvolvimento psicomotor, na história da “doença

actual-PEA” e problemas relacionados e ainda na história familiar, pelo facto destes dados serem tratados de um modo mais pormenorizado na análise dos resultados.

Assim, na história do desenvolvimento pretendemos conhecer especificamente:

- A idade de início da marcha (andar sem apoio).
- A idade de aquisição das primeiras palavras com significado para além de “papá” e de “mamã”.
- A idade de aquisição das primeiras frases (juntar duas palavras, sendo pelo menos uma delas um verbo).

Na história da doença actual questionámos sistematicamente:

- A idade em que pela primeira vez foi notado que “*alguma coisa não estava bem*” no desenvolvimento ou no comportamento.
- Qual ou quais foram os problemas que motivaram a preocupação inicial. Tentámos agrupar o tipo de problemas em atraso global do desenvolvimento, atraso da linguagem (sem palavras com significado no segundo ano de vida e sem frases no terceiro), problemas de comportamento (birras excessivas, comportamento estranho, problemas de sono, problemas alimentares, medos) e regressão da linguagem (perda de pelo menos cinco palavras que foram utilizadas diariamente pelo menos durante três meses).

Pretendemos conhecer os problemas associados ao autismo tais como:

- A presença de agitação psicomotora, hiperactividade e agressividade com interferência no funcionamento normal do dia a dia, que tenha motivado uma atitude terapêutica medicamentosa ou comportamental.
- A presença de problemas de sono que, no momento da avaliação, fosse motivo de preocupação (dificuldade em adormecer, acordar várias vezes durante a noite, dormir menos de cinco horas por dia e sono agitado).
- A presença de problemas alimentares que, no momento da avaliação, fosse motivo de preocupação (alimentação selectiva, dificuldades em mastigar, alimentos exclusivamente passados e ruminação).
- A ocorrência de pelo menos dois episódios de convulsões apiréticas.
- A medicação prescrita e administrada de um modo regular na data da avaliação.

Na história familiar questionámos sistematicamente :

- A ocorrência de distúrbios ou problemas do neurodesenvolvimento e problemas psiquiátricos como dificuldades de aprendizagem, depressão materna (prévia ao nascimento da criança com autismo), esquizofrenia, outras doenças psiquiátricas, perturbações do espectro do autismo, alcoolismo, toxicoddependência e epilepsia. Estas questões referiam-se aos pais, irmãos, avós, tios e primos em primeiro grau.

- A profissão dos pais e o grau de escolaridade, bem como as condições habitacionais, o número de irmãos e o número do agregado familiar.

## II.10. Definições e escalas utilizadas

Neste trabalho considerámos a existência de macrocefalia se o perímetro craniano (PC) occipito-frontal medido no momento da observação fosse superior ou igual ( $\geq$ ) a dois desvios padrão (2DP) da média. Considerou-se microcefalia se o PC fosse menor ( $<$ ) a 2DP da média (tabelas da Academia Americana de Pediatria 1968).

Os valores de peso e de estatura foram comparados com as curvas de percentis do American National Center of Health Statistic de 1976 que constam no BSIJ.

O crescimento pré-natal foi comparado com as curvas de Lubshenco de 1963. Foi considerado um atraso de crescimento intrauterino (ACIU) se o peso para a idade gestacional fosse inferior ao percentil (P)<sub>10</sub>.

Considerou-se um caso de prematuridade se a idade gestacional fosse inferior a 37 semanas.

Considerámos um caso de epilepsia se houvesse história de mais do que um episódio crítico sob apirexia.

Para a classificação da classe social recorreremos à escala de Graffar<sup>371</sup> adaptada, disponível no anexo II.10 .

A colheita da HC e o exame objectivo de todas as crianças foi realizada pela autora.

A colheita de dados para a história social (HS) foi realizada pela equipa de serviço social dos diferentes locais de observação, sempre que disponíveis para o efeito. Nos casos em que a esta disponibilidade não existia a HS foi colhida pela técnica de serviço social que apoia a consulta de autismo do HP.

## II.11. Investigação etiológica

Nas crianças em que o diagnóstico de PEA foi confirmado e em que, pela análise dos dados da história clínica (incluindo exames complementares de diagnóstico já realizados e observação médica), se concluíu tratar-se de um caso de autismo aparentemente idiopático (isto é, ausência ou desconhecimento de uma entidade médica associada), foi proposto à família uma investigação laboratorial alargada como solicitado na carta do anexo II.11.

O protocolo de investigação foi decidido com a colaboração e o acordo dos médicos dos núcleos de: Neuropediatria e Unidade de doenças metabólicas do HP e o Serviço de Genética Médica do Centro Hospitalar de Coimbra (CHC), bem como com a Doutora Astrid Vicente, investigadora do IGC. Este protocolo tinha como objectivo diagnosticar

os distúrbios médicos mais frequentemente referidos na literatura como associados ao autismo.

### **II.11.1. Investigação laboratorial**

#### **A investigação laboratorial realizada foi a seguinte:**

##### **No sangue**

- Cromatografia de aminoácidos no plasma (AAp) por cromatografia líquida de troca-iónica.
- Transferrina deficiente em carboidratos (CDT) por método turbidimétrico.
- Lactato e piruvato no plasma por método enzimático espectrofotométrico.
- Hormonas tiroideias (T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>/TSH) pelo método de quimioluminescência.
- Bioquímica corrente (função renal, função hepática, triglicérides, colesterol, creatinaquinase, ionograma e ácido úrico).
- Hemograma.
- Cariótipo de linfócitos do sangue periférico. A análise cromossómica foi realizada em metafases com bandas GTG e um nível de resolução de 700 bandas.
- Estudo molecular do síndrome de X Frágil (FRAXA e FRAXE). Caracterização molecular do *locus* FRAXA por “Southern – blotting” e caracterização molecular do *locus* FRAXE por PCR.

##### **Na urina**

- Cromatografia de aminoácidos urinários (AAu) por cromatografia líquida de troca-iónica.
- Cromatografia de ácidos orgânicos (AO) por cromatografia gasosa e espectrometria de massa (GC-MS).
- Teste de Bratton-Marshall (BM) através de reacção colorimétrica.
- Análise quantitativa dos metabolitos púricos e pirimídínicos (P/P) por cromatografia líquida-líquida de alta resolução, em fase reversa.
- Mucopolissacáridos (Mu) por turbidimetria (usando um sal de amónio quaternário).
- Oligossacáridos (O) por cromatografia em camada fina.
- Ácido guanidinoacético (GAA) e creatina por cromatografia gasosa com espectroscopia de massa por monitorização selectiva de iões (GC-MS-SIM).

### II.11.2. Grupo com hiperlactacidémia

O valor normal do lactato plasmático na população pediátrica, obtido por punção venosa nas mesmas condições da colheita do grupo com autismo, havia sido determinado previamente por Diogo L e col (1999) numa população de crianças saudáveis de idade escolar:  $1.15 \pm 0.48 \text{mM}^{372}$ . De modo a melhorar a especificidade do diagnóstico, definimos hiperlactacidémia como valores de ácido láctico plasmático  $\geq 2.5 \text{mM}$  (aproximadamente  $\geq 3\text{DP}$ ).

Nas crianças em que se verificou hiperlactacidémia procedeu-se à seguinte investigação:

- Biopsia do músculo (BM) deltóide sob anestesia geral.
- Estudo da actividade dos complexos enzimáticos da cadeia respiratória em mitocôndrias isoladas do tecido muscular por espectrofotometria de duplo comprimento de onda.
- Estudo de alterações do DNA mitocondrial (DNAm) em tecido muscular incluindo: mutações pontuais G8363A, A3243G, T3271C, T3256C, T8356C por AS-PCR e PCR-RFLP e deleções major por PCR longo e PCR de flanqueamento.
- Estudos histológicos realizados por microscopia óptica com as colorações correntes e técnicas histoenzimológicas (Gomori thricome, NADH-TR, SDH, COX e ATPase).
- A determinação da actividade do complexo da piruvato desidrogenase (PDH), baseada na medição do  $\text{CO}_2$  radioactivo libertado a partir do piruvato marcado com  $^{14}\text{C}$  em posição alfa, foi realizada nas crianças com um valor normal da relação lactato piruvato.

### II.11.3. Classificação da disfunção mitocondrial

Para este trabalho foram adoptados os critérios de diagnóstico clínicos e laboratoriais de doença da cadeia respiratória mitocondrial (anexo II.12) de acordo com a revisão de Bernier e col (2002) que aplicaram os critérios de diagnóstico do adulto à idade pediátrica<sup>373</sup>.

Nas nossas crianças, a deficiência mental e a hiperlactacidémia foram considerados critérios de diagnóstico *minor* (clínico e laboratorial, respectivamente). Os resultados da actividade dos complexos enzimáticos da cadeia respiratória, corrigida em relação à enzima citrato sintetase, inferior a 20% ou entre 20 a 30% da média normal, foram considerados critérios de diagnóstico *major* e *minor* respectivamente.

A doença mitocondrial da cadeia respiratória (DMCR) foi classificada em:

**Definitiva** se na presença de dois critérios *major* ou de um *major* e de dois *minor*.

**Provável** se na presença de um critério *major* e um *minor* ou de pelo menos três *minor*.  
**Possível** se na presença de um critério *major* ou de dois *minor*, um deles laboratorial.

## **II.12. Investigação genética**

Ao grupo de crianças onde, após investigação laboratorial alargada, não foi identificada uma entidade médica associada, foi proposta investigação genética. Procedeu-se então à colheita de sangue (à criança e aos pais) para extracção de DNA e doseamento de serotonina plaquetar desde que as crianças não apresentassem deficiência mental grave (QD/QI igual ou superior a 25).

## **II.13. Equipa, instituições e serviços envolvidos**

As instituições, os serviços, as equipas e as pessoas envolvidas neste trabalho são muitas e de diferentes disciplinas. Dividimo-las em grupos de investigação e de colaboradores. Por comodidade de leitura, no grupo de investigação enunciamos as instituições e de seguida os investigadores e os seus papéis principais de um modo necessariamente sumário. No grupo de colaboradores pelo grande número envolvido referimos os colaboradores e as instituições ou serviços em simultâneo, ou somente as instituições ou serviços. Esta informação encontra-se no anexo II.13.

## **II.14. Financiamento**

Este trabalho foi financiado pelo Serviço de Saúde e Protecção Social da Fundação Calouste Gulbenkian com o projecto “Estudo epidemiológico do autismo em Portugal” e pela Fundação para a Ciência e Tecnologia com o projecto “Epidemiologia genética do autismo” (POCTI/39636/ESP/2001).

## **II.15. Pedidos de autorização**

O estudo escolar da prevalência de PEA através de questionários por correio foi autorizado pelo departamento de ensino básico do Ministério da Educação no Continente (anexo II.14) e pela Secretaria Regional da Educação e Assuntos Sociais dos Açores (anexo II.15) que consideraram o estudo oportuno e de interesse inquestionável.

A convocação das crianças para a observação foi participada aos diferentes serviços (Pediatria, Neuropediatria e Pedopsiquiatria) do Serviço Nacional de Saúde em que estas crianças poderiam ser seguidas (anexo II.6).

Para observação, informatização dos dados e colheita de sangue e da urina para a investigação genética obteve-se um consentimento informado por escrito dos pais ou do responsável legal (anexo II.16).

Para realização da investigação genética, obteve-se consentimento da Comissão de Ética do HP (anexo II.17).

Para informatização dos dados foi obtida autorização da Comissão Nacional de Protecção de dados pessoais (anexo II.18).

Os dados obtidos são confidenciais e restritos à equipa de investigação. O anonimato das famílias e crianças é, obviamente, preservado em eventuais comunicações públicas dos trabalhos decorrentes desta investigação .

As famílias têm conhecimento da possibilidade de aceder à sua base de dados na presença do clínico responsável.

## **II.16. Estudo de casos registados de autismo na Região Centro**

Paralelamente ao estudo da prevalência de PEA na amostra de crianças alvo, cuja metodologia se descreveu anteriormente, procedemos à recolha de casos de PEA conhecidos na Região Centro, nascidos nos mesmos anos (1990,1991 e 1992), registados nos serviços de Saúde e da Educação.

Cruzámos os dados dos registos fornecidos pelos diferentes serviços, de modo a que se complementasse a informação sem que houvesse repetição de casos.

Tivemos como objectivo comparar os valores estimados de prevalência de PEA na Região Centro, no mesmo grupo etário, com os mesmos critérios de diagnóstico, obtidos por duas metodologias diferentes de procura (por amostragem e inquérito postal dirigido às escolas e pela recolha dos casos conhecidos e registados na mesma população).

Esta segunda procura de casos possibilitou-nos ainda a detecção de possíveis falsos negativos no estudo de amostragem, ou seja, verdadeiros casos de autismo que não tivessem sido referidos pelos professores e que pertencessem a populações de escolas estudadas no ano lectivo em causa.

A procura de casos de PEA conhecidos na Região Centro fez-se recorrendo a diversas fontes: Hospitalares (Hospital Pediátrico e restantes Hospitais da Região Centro com consulta de Pediatria/ Desenvolvimento/ Pedopsiquiatria-Guarda, Covilhã, Castelo Branco, Viseu, Figueira da Foz, Leiria e Aveiro) e da Educação através de pedido dirigido à Direcção Regional da Educação do Centro, que contactou com os núcleos de Coordenação das Áreas Educativas (CAE) dos seis distritos da Região Centro e das 19 equipas de Coordenação Educativa da Região Centro (ECAE) (Aveiro, Anadia, Ovar, Sertã, Castelo Branco, Covilhã, Coimbra, Montemor-o-velho, Lousã, Tábua, Figueira de Castelo Rodrigo, Seia, Guarda, Leiria, Pombal, Santa Comba Dão, Oliveira de Frades, Sátão e Viseu). A estes organismos educativos oficiais foi enviado um ofício da Direcção Regional de Educação do Centro (anexo II.19) solicitando a identificação de

crianças com o diagnóstico de PEA conhecido ou suspeito, por eles apoiados, nascidos em 1990, 1991 e 1992, pedindo simultaneamente a identificação da escola em que estas crianças teriam estado matriculadas no ano lectivo 1999/2000.

Os médicos responsáveis pelas consultas de desenvolvimento dos diferentes hospitais, foram contactados directamente pela autora, solicitando a identificação de crianças aí registadas com o diagnóstico ou suspeita de PEA, nascidas nos anos já referidos.

As crianças com PEA identificadas pelos diferentes organismos (DREC, CAE e ECAE e Hospitais da Região Centro) como tendo o diagnóstico ou suspeita de PEA que não fossem conhecidas da equipa de investigação, só seriam contabilizadas para o cálculo da prevalência de PEA por esta metodologia se, após análise do processo, o diagnóstico não levantasse dúvidas, ou então seriam convocadas e observadas pela equipa de investigação com a mesma metodologia do trabalho de amostragem.

## **II.17. Tratamento matemático e estatístico**

### **Tratamento matemático**

Sendo a população alvo de idade escolar recorreu-se às escolas do 1º ciclo do ensino básico ou especiais (unidade amostral primária) como meio de estudar as crianças (unidade de amostragem). No Continente, dada a grande dimensão da população alvo (332216), procedemos ao estudo de uma amostra. De forma a obter uma amostra representativa da população do estudo, dividimo-la em subpopulações homogéneas estratificando-a por tipo de escolas, e agrupando-as por distritos (amostra estratificada, combinada com amostragem por grupos). Considerou-se então a população do estudo dividida em três subgrupos disjuntos ou estratos (três tipos de escolas). O estrato 1- EBpub com a população de dimensão  $N_1$ , o estrato 2- EBpar com a população de dimensão  $N_2$  e o estrato 3-EE com a população de dimensão  $N_3$ . Dos estratos 1 e 2 estudámos amostras aleatórias de escolas agrupadas por distritos, de dimensão  $n_1$  e  $n_2$  de crianças, respectivamente. No estrato 3 estudámos a amostra total  $n_3$ . A dimensão da população alvo é então igual à soma das populações dos três estratos,  $N=N_1+N_2+N_3$  e a dimensão da amostra estudada igual à soma das dimensões das amostras dos três estratos,  $n=n_1+n_2+n_3$ . O número de crianças diagnosticado com PEA nas amostras estudadas ( $n_1$ ,  $n_2$  e  $n_3$ ) permitiu o cálculo da taxa de prevalência  $P_1$ ,  $P_2$  e  $P_3$  de cada estrato estudado, respectivamente. No cálculo da taxa de prevalência da população alvo ( $P$ ), tivemos que ter em conta “o peso” da dimensão de cada estrato populacional em relação à população alvo ( $N_1/N$ ,  $N_2/N$ ,  $N_3/N$ ), bem como os diferentes resultados da prevalência nos três estratos ( $P_1$ ,  $P_2$ ,  $P_3$ ). Assim, o cálculo da média ponderada da taxa de prevalência de PEA da população alvo obteve-se recorrendo à seguinte fórmula  $P = (N_1/N \times P_1) + (N_2/N \times P_2) + (N_3/N \times P_3)$  <sup>374,375,376,377</sup>.



### **Tratamento estatístico**

A comparação de características específicas entre duas amostras independentes foi feita utilizando a prova do qui-quadrado. Para comparar a mediana populacional entre diferentes grupos que não cumprem a assunção de normalidade utilizou-se a prova não paramétrica de Mann-Whitney U. A correlação entre variáveis foi obtida recorrendo ao coeficiente de correlação de Spearman.

Toda a análise estatística foi feita utilizando o programa SPSS<sup>360</sup>.

### III ANÁLISE DOS RESULTADOS PARA O ESTUDO DA PREVALÊNCIA

#### III.1. Continente

##### III.1.1. Escolas registadas e contactadas

Foram contactadas 2163 das 9546 escolas registadas. Após análise por diferentes tipos de escolas verificámos que foram contactadas 1788 das 8774 EBpub registadas, o que corresponde a 20.4%, taxa que variou entre 17.2% no distrito de Beja até 22.4% em Braga. Foram contactadas 24.2% das 524 EBpar registadas. As 248 EE registadas, foram todas contactadas (quadro III.1).

Quadro III.1 – Total de escolas (EBpub+ EBpar+ EE) registadas e contactadas. Número de escolas por tipo EBpub, EBpar e EE registadas e contactadas. (% registadas) - % dos diferentes tipos de escolas (EBpub, EBpar e EE) contactadas em relação ao número dos diferentes tipos de escolas (EBpub, EBpar e EE) registadas por distritos.

Distritos	EBpub+ EBpar+ EE		EBpub		Ebpar		EE	
	registadas	contactadas	registadas	contactadas (% registadas)	registadas	contactadas (% registadas)	registadas	contactadas (% registadas)
Aveiro	679	160	646	139 (21.5)	15	3(20)	18	18 (100)
Beja	247	48	238	41 (17.2)	3	1(33)	6	6 (100)
Braga	803	191	772	173 (22.4)	16	3(18.8)	15	15 (100)
Bragança	441	83	437	81 (18.5)	3	1(33)	1	1 (100)
C. Branco	263	50	255	46(18)	4	0(0)	4	4 (100)
Coimbra	610	137	564	111(19.7)	28	8(28.6)	18	18 (100)
Évora	162	38	150	30(20)	4	0(0)	8	8 (100)
Faro	297	73	268	59(22)	20	5(25)	9	9 (100)
Guarda	438	92	434	89(20.5)	1	0(0)	3	3 (100)
Leiria	612	137	587	122(20.8)	12	2(16.7)	13	13 (100)
Lisboa	1096	276	751	134(17.8)	273	70(25.6)	72	72(100)
Portalegre	132	29	124	24(19.4)	3	0(0)	5	5 (100)
Porto	1048	237	931	184(19.8)	83	19(22.9)	34	34(100)
Santarem	556	123	533	108(20.3)	10	2(20)	13	13 (100)
Setubal	357	92	308	67(21.8)	30	6(20)	19	19(100)
V.Castelo	354	75	349	72(20.6)	4	2(50)	1	1 (100)
V.Real	630	138	620	132(21.3)	7	3(42.9)	3	3 (100)
Viseu	821	184	807	176(21.8)	8	2(25)	6	6(100)
<b>Continente</b>	<b>9546</b>	<b>2163</b>	<b>8774</b>	<b>1788 (20.4)</b>	<b>524</b>	<b>127 (24.2)</b>	<b>248</b>	<b>248 (100)</b>

### III.1.2. Escolas contactadas e respostas recebidas

Das 9546 escolas registadas, foram enviadas cartas a 2163 (escolas contactadas). As escolas contactadas em que os professores nos enviaram resposta informativa passam a denominar-se, escolas estudadas. No Continente houve 1898 escolas estudadas. Este valor corresponde a 87.7% das 2163 escolas contactadas e a 19.9% das 9546 escolas registadas (figura III.1).

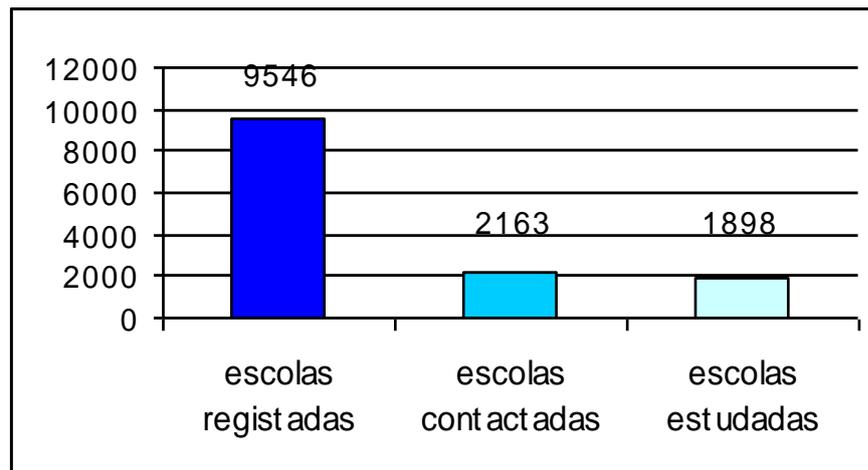


Figura III.1- Representação das escolas registadas, contactadas e estudadas no Continente.

Não obtivemos resposta de 265 (12.3%) das escolas contactadas. Em 47 escolas as cartas foram devolvidas e em 218 não houve resposta (figura III.2)

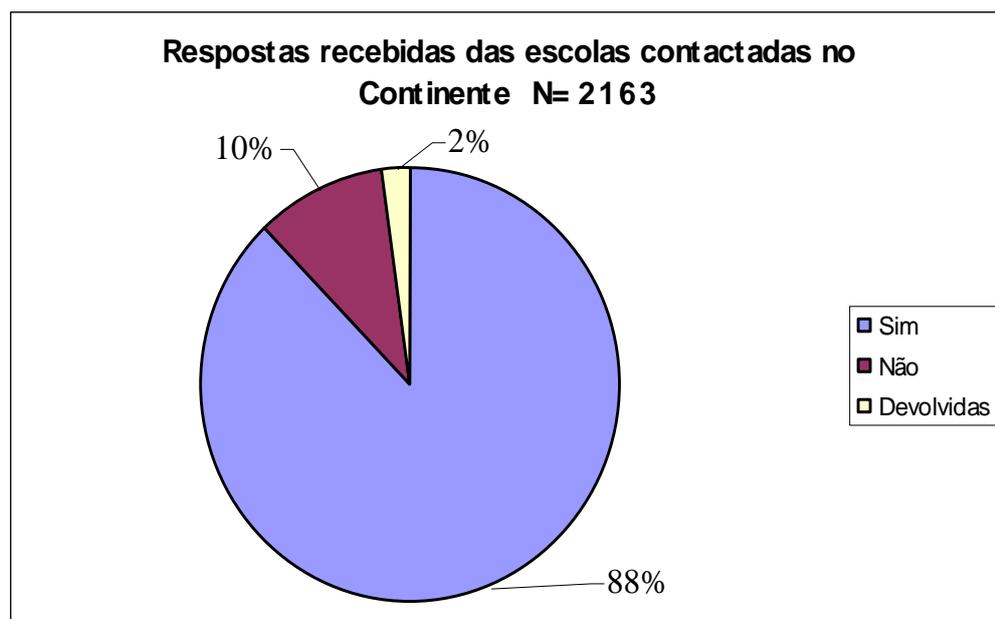


Figura III.2 – Respostas recebidas da totalidade das 2163 escolas contactada no Continente.

A taxa de escolas estudada por distritos variou de um valor mínimo de 78.7% em Viana do Castelo, até 94.2% em Leiria. Na distribuição da taxa de escolas estudada por NUTSII, a Região Centro liderou com 91.1%. Houve 11 escolas que denominámos de origem desconhecida (desc), das quais obtivemos resposta informativa em relação aos seus alunos, mas em que, para além de sabermos que se tratavam de EBpub, não foram fornecidos dados suficientes para a identificação da sua proveniência. Este número entra na totalidade das escolas estudadas, não sendo contudo possível associá-lo a distritos ou a regiões.

Recorrendo à amostra suplente, substituímos 28 das 47 escolas em que as cartas foram devolvidas. As escolas substituídas foram contabilizadas no número total de escolas contactadas, estando o número das escolas substituídas referido entre parêntesis nos quadros que se seguem. O quadro III.2 regista o tipo de resposta das 2163 escolas contactadas.

Quadro III.2–Tipo de resposta obtida das escolas contactadas (EBpub+EBpar+EE) por distritos e NUTSII. Escolas contactadas, número (Nº) total que engloba o número de substituídas (Nº sub). Tipo de resposta (S-sim; N-não; D-devolvidas). (% total)- percentagem de respostas positivas em relação ao número total de escolas contactadas.

Distritos	EBpub+EBpar+EE			
	contactadas	tipo resposta		
	Nº total (Nº sub)	S (% total)	N	D
Aveiro	160 (0)	143 (89.4)	16	1
Beja	48 (0)	41 (85.4)	7	0
Braga	191(6)	165 (86.4)	20	6
Bragança	83 (2)	67 (80.7)	13	3
C.Branco	50 (0)	47 (94)	3	0
Coimbra	137 (5)	124 (90.5)	9	4
Évora	38 (0)	35 (92.1)	3	0
Faro	73 (1)	59 (80.8)	13	1
Guarda	92 (3)	81 (88)	7	4
Leiria	137 (1)	129 (94.2)	7	1
Lisboa	276 (6)	230 (83.3)	26	20
Portalegre	29 (0)	26 ( 89.7)	3	0
Porto	237 (1)	207 (87.3)	28	2
Santarem	123 (0)	104 ( 84.6)	18	1
Setúbal	92 (0)	81 (88)	10	1
V. Castelo	75 (0)	59 (78.7)	16	0
V. Real	138 (2)	122 (88.4)	14	2
Viseu	184 (1)	167 (90.8)	16	1
Desc		11	-11	
<b>Continente</b>	<b>2163 (28)</b>	<b>1898 (87.7)</b>	<b>218</b>	<b>47</b>
NUTSII				
Norte	860 (11)	741 (86.1)	106	13
Centro	587 (10)	535 (91.1)	41	11
Lisboa V T	507 (6)	430 (84.8)	55	22
Alentejo	136(0)	122 (89.7)	14	0
Algarve	73 (1)	59 (80.8)	13	1
Desc		11	-11	

Das 1788 EBpub contactadas, obteve-se resposta informativa em 1560 (87.2%); não se obteve resposta em 206 (11.5%) e houve devolução do correio em 22 (1.2%). Foram substituídas 19 (86.4%), das 22 escolas EBpub com carta devolvidas.

Nas EBpar a taxa de respostas informativas foi igualmente elevada (87.4%) e semelhante à das escolas EBpub e à da totalidade das escolas (87.7%). Em 6.3% dos casos das EBpar as cartas foram devolvidas, tendo sido as escolas correspondentes substituídas. Não se obteve resposta em 6.3% das escolas EBpar contactadas, valor inferior ao das EBpub.

Foi nas EE onde se registou a maior percentagem de escolas estudadas (91.5%), só não tendo sido obtida resposta em 1.6% de escolas. Numa taxa elevada de EE (6.9%) as cartas foram devolvidas, não havendo possibilidade de substituição, uma vez que todas as EE conhecidas haviam sido contactadas, sendo de presumir que estas 17 escolas tivessem sido encerradas ou mudadas. As respostas obtidas pelos diferentes tipos de escolas contactadas encontram-se discriminadas no quadro III.3.

Quadro III.3 – Tipo de resposta obtida pelos diferentes tipos de escolas contactadas EBpub, EBpar e EE, por distritos e NUTSII. Escolas contactadas, número (N°) total que engloba o número de substituídas (N°sub). Tipo de resposta (S-sim; N-não; D-devolvidas). (% total)- percentagem de respostas positivas em relação ao número total de escolas contactadas por diferentes tipos.

Distritos	EBpub				EBpar				EE			
	contactadas	tipo resposta			contactadas	tipo resposta			contactadas	tipo resposta		
	total (N°sub)	S (% total)	N	D	total (N°sub)	S (% total)	N	D	total (N°sub)	S(%total)	N	D
Aveiro	139(0)	122(87.8)	16	1	3 (0)	3 (100)	0	0	18 (0)	18 (100)	0	0
Beja	41(0)	35(85.4)	6	0	1(0)	1(100)	0	0	6 (0)	5 (83.3)	1	0
Braga	173(5)	148(85.5)	20	5	3 (1)	3 (100)	0	0	15 (0)	14 (93.3)	0	1
Bragança	81(2)	66(81.5)	13	2	1(0)	1(100)	0	0	1(0)	0 (0)	0	1
C.Branco	46 (0)	43(93.5)	3	0	0 (0)	0	0	0	4 (0)	4 (100)	0	0
Coimbra	111(4)	99(89.2)	8	4	8 (1)	7 (87.5)	1	0	18 (0)	18 (100)	0	0
Évora	30 (0)	27(90)	3	0	0 (0)	0	0	0	8 (0)	8 (100)	0	0
Faro	59 (0)	46(78)	13	0	5 (1)	4 (80)	0	1	9 (0)	9 (100)	0	0
Guarda	89 (3)	78(87.6)	7	4	0 (0)	0	0	0	3 (0)	3 (100)	0	0
Leiria	122 (1)	114(93.4)	7	1	2 (0)	2 (100)	0	0	13 (0)	13 (100)	0	0
Lisboa	134 (1)	115(85.8)	18	1	70 (5)	57 (81.4)	6	7	72 (0)	58 (80.6)	2	12
Portalegre	24 (0)	21(87.5)	3	0	0 (0)	0	0	0	5 (0)	5 (100)	0	0
Porto	184(0)	157(85.3)	26	1	19 (1)	18(94.7)	1	0	34 (0)	32 (94.1)	1	1
Santarem	108(0)	90 (83.3)	18	0	2 (0)	2 (100)	0	0	13 (0)	12 (92.3)	0	1
Setúbal	67(0)	57 (85.1)	10	0	6 (0)	6 (100)	0	0	19 (0)	18 (94.7)	0	1
V.Castelo	72(0)	56 (77.8)	16	0	2 (0)	2 (100)	0	0	1(0)	1 (100)	0	0
V.Real	132(2)	116(87.9)	14	2	3 (0)	3 (100)	0	0	3 (0)	3 (100)	0	0
Viseu	176(1)	159(90.3)	16	1	2 (0)	2 (100)	0	0	6 (0)	6 (100)	0	0
Desc		11	-11									
<b>Continente</b>	<b>1788 (19)</b>	<b>1560 (87.2)</b>	<b>206</b>	<b>22</b>	<b>127(9)</b>	<b>111(87.4)</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>248(0)</b>	<b>227(91.5)</b>	<b>4</b>	<b>17</b>
<b>NUTSII</b>												
Norte	767 (9)	653 (85.1)	104	10	30(2)	29 (96.7)	1	0	63 (0)	59 (93.7)	1	3
Centro	527 (9)	476 (90.3)	40	11	13(1)	12 (92.3)	1	0	47 (0)	47 (100)	0	0
LVTejo	321 (1)	273 (85)	47	1	78(5)	65 (83.3)	6	7	108 (0)	92 (85.2)	2	14
Alentejo	114 (0)	101 (88.6)	13	0	1(0)	1(100)	0	0	21(0)	20 (95.2)	1	0
Algarve	59 (0)	46 (78)	13	0	5(1)	4 (80)	0	1	9(0)	9 (100)	0	0
Desc		11	-11									

Analisando-se as escolas estudadas (dependente das respostas dadas pelos professores) verificou-se que a representação dos diferentes tipos de escolas (EBpub, EBpar e EE), relativamente ao número total de escolas estudadas, foi semelhante à proporção que existia dos diferentes tipos de escolas em relação ao grupo total das escolas registadas e das escolas contactadas. Tal semelhança foi mais forte nas escolas regulares (EBpub e EBpar) (figuras II.1, II.2 e III.3).



Figura III.3 - Escolas estudadas no Continente por tipo (EBpub, EBpar e EE).

Deste modo, no Continente, o número das EBpub representava 91.9% da totalidade das escolas registadas, 82.7% das escolas contactadas e 82.2% das escolas estudadas (quadro III.4). Na maioria dos distritos esta relação foi mantida. O distrito de Lisboa afastava-se desta proporção geral do Continente ali, as EBpub representavam 68.5% das escolas registadas, 48.6% das escolas contactadas e 50% das escolas estudadas (quadro III.4).

No Continente, a relação do número das EBpar para o total das escolas registadas, contactadas e estudadas foi próximo de 6%. Mais uma vez o distrito de Lisboa diferiu do Continente. Neste distrito, a relação do número das EBpar para o total das escolas registadas, contactadas e estudadas foi sempre próximo de 25% (quadro III.5).

As EE correspondiam a 2.6% da totalidade de escolas registadas. Como foram todas contactadas representavam uma proporção muito superior (11.5%) na totalidade das escolas contactadas, tal como das escolas estudadas (12%). No distrito de Lisboa, 6.6% das escolas registadas eram EE. A proporção das EE na totalidade das escolas contactadas neste distrito foi de 26.1% e a proporção das estudadas foi de 25.2% (quadro III.6).

Poderemos concluir que a percentagem das EBpub, EBpar e EE estudada relativamente à respectiva totalidade, cujos valores dependeram das respostas dadas pelos professores, foi semelhante à taxa verificada nas escolas contactadas, quadros III.4, III.5 e III.6 que se seguem.

Quadro III.4– Total de escolas (EBpub+EBpar+EE) registadas, contactadas e estudadas. EBpub registadas. % total registadas – EBpub registadas / total escolas registadas. EBpub contactadas. % total escolas contactadas – EBpub contactadas / total escolas contactadas. EBpub estudadas. % total estudadas –EBpub estudadas / total escolas estudadas, por distritos e NUTSII.

Distritos	EBpub+EBpar+EE			EBpub					
	total registadas	total contactadas	total estudadas	registadas	% total registadas	contactadas	% total contactadas	estudadas	% total estudadas
Aveiro	679	160	143	646	95.1	139	86.9	122	85.3
Beja	247	48	41	238	96.4	41	85.4	35	85.4
Braga	803	191	165	772	96.1	173	90.6	148	89.7
Bragança	441	83	67	437	99	81	97.6	66	98.5
C Branco	263	50	47	255	97	46	92	43	91.5
Coimbra	610	137	124	564	92.5	111	81	99	79.8
Évora	162	38	35	150	92.6	30	78.9	27	77.1
Faro	297	73	59	268	90.2	59	80.8	46	78
Guarda	438	92	81	434	99.1	89.1	96.7	78	96.3
Leiria	612	137	129	587	96	122	89	114	88.4
Lisboa	1096	276	230	751	68.5	134	48.6	115	50
Portalegre	132	29	26	124	93.9	24	82.8	21	80.8
Porto	1048	237	207	931	88.8	184	77.6	157	75.8
Santarem	556	123	104	533	95.9	108	87.8	90	86.5
Setubal	357	92	81	308	86.3	67	72.8	57	70.4
V Castelo	354	75	59	349	98.6	72	96	56	94.9
V Real	630	138	122	620	98.4	132	95.7	116	95
Viseu	821	184	167	807	98.3	176	95.7	159	95.2
Desc			11					11	
<b>Continente</b>	<b>9546</b>	<b>2163</b>	<b>1898</b>	<b>8774</b>	<b>91.9</b>	<b>1788</b>	<b>82.7</b>	<b>1560</b>	<b>82.2</b>

Quadro III.5 –Total de escolas (EBpub+EBpar+EE) registadas, contactadas e estudadas. EBpar registadas. % total registadas – EBpar registadas / total escolas registadas. EBpar contactadas. % total contactadas – EBpar contactadas / total escolas contactadas. EBpar estudadas. % total estudadas – EBpar estudadas / total escolas estudadas, por distritos e NUTSII.

Distritos	(EBpub+EBpar+EE)			EBpar					
	total registadas	total contactadas	total estudadas	registadas	% total registadas	contactadas	% total contactadas	estudadas	% total estudadas
Aveiro	679	160	143	15	2.2	3	1.9	3	2.1
Beja	247	48	41	3	1.2	1	2.1	1	2.4
Braga	803	191	165	16	2	3	1.6	3	1.8
Bragança	441	83	67	3	0.7	1	1.2	1	1.5
C Branco	263	50	47	4	1.5	0		0	
Coimbra	610	137	124	28	4.6	8	5.8	7	5.6
Évora	162	38	35	4	2.5	0		0	
Faro	297	73	59	20	6.7	5	6.8	4	6.8
Guarda	438	92	81	1	0.2	0		0	
Leiria	612	137	129	12	2	2	1.5	2	1.6
Lisboa	1096	276	230	273	24.9	70	25.4	57	24.8
Portalegre	132	29	26	3	2.3	0		0	
Porto	1048	237	207	83	7.9	19	8	18	8.7
Santarem	556	123	104	10	1.8	2	1.6	2	1.9
Setubal	357	92	81	30	8.4	6	6.5	6	7.4
V Castelo	354	75	59	4	1.1	2	2.7	2	3.4
V Real	630	138	122	7	1.1	3	2.2	3	2.5
Viseu	821	184	167	8	1	2	1	2	1.2
Desc			11						
<b>Continente</b>	<b>9546</b>	<b>2163</b>	<b>1898</b>	<b>524</b>	<b>5.5</b>	<b>127</b>	<b>5.9</b>	<b>111</b>	<b>5.8</b>



Quadro III.6 – Total de escolas (EBpub+EBpar+EE) registadas, contactadas e estudadas. EE registadas. % total registadas – EE registadas / total escolas registadas. EE contactadas. % total contactadas – EE contactadas / total escolas contactadas. EE estudadas. % total estudadas – EE estudadas / total escolas estudadas, por distritos e NUTSII.

Distritos	(EBpub+EBpar+EE)			EE					
	total registadas	total contactadas	total estudadas	registadas	% total registadas	contactadas	% total contactadas	estudadas	% total estudadas
Aveiro	679	160	143	18	2.7	18	11.3	18	12.6
Beja	247	48	41	6	2.4	6	12.5	5	12.2
Braga	803	191	165	15	1.9	15	7.9	14	8.5
Bragança	441	83	67	1	0.2	1	1.2	0	
C Branco	263	50	47	4	1.5	4	8	4	8.5
Coimbra	610	137	124	18	3	18	13.1	18	14.5
Évora	162	38	35	8	4.9	8	21.1	8	22.9
Faro	297	73	59	9	3	9	12.3	9	15.3
Guarda	438	92	81	3	0.7	3	3.3	3	3.7
Leiria	612	137	129	13	2.1	13	9.5	13	10.1
Lisboa	1096	276	230	72	6.6	72	26.1	58	25.2
Portalegre	132	29	26	5	3.9	5	17.2	5	19.2
Porto	1048	237	207	34	3.2	34	14.3	32	15.5
Santarem	556	123	104	13	2.3	13	10.6	12	11.5
Setubal	357	92	81	19	5.3	19	20.7	18	22.2
V Castelo	354	75	59	1	0.3	1	1.3	1	1.7
V Real	630	138	122	3	0.5	3	2.2	3	2.5
Viseu	821	184	167	6	0.7	6	3.3	6	3.6
Desc			11						
<b>Continente</b>	<b>9546</b>	<b>2163</b>	<b>1898</b>	<b>248</b>	<b>2.6</b>	<b>248</b>	<b>11.5</b>	<b>227</b>	<b>12</b>

No início deste trabalho prevíamos estudar 20% da população alvo. Para isso procedeu-se a uma amostra estratificada combinada com uma amostragem por grupos (distritos) com selecção aleatória de cerca de 20% de escolas de ensino básico regular (EBpub e EBpar) registadas na base de amostragem e de uma amostra suplente de 4% para substituição de cartas devolvidas.

Com base nessa amostra e com substituições das cartas devolvidas, foram de facto contactadas 20.4% das EBpub registadas e 24.2% das EBpar registadas (valor superior ao previsto pelo facto de ter havido um número significativo de substituições, 7% como já foi referido). Analisando as respostas informativas recebidas das escolas contactadas verificámos que a taxa de resposta das EBpub foi de 87.2%. Deste modo as EBpub estudadas representavam 17.8% das EBpub registadas, variando este valor de 15.3% no distrito de Lisboa, até 19.7% no distrito de Viseu (quadro III.7).

Nas EBpar contactadas a taxa de resposta informativa foi igualmente de 87.4% o que determinou que 21.2% das EBpar registadas tivessem sido estudadas (quadro III.7).

As EE registadas foram todas contactadas. Obteve-se uma taxa de respostas de 91.5%; foram devolvidas 6.9% das cartas. Deste modo, somente em 4 (1.6%) EE não foi obtida qualquer resposta o que permitiu que a quase totalidade das EE fosse estudada (quadro III.7).

Quadro III.7- Escolas registadas, contactadas e estudadas por tipo EBpub, EBpar e EE. (% registadas)- relação entre o número de escolas contactadas ou estudadas / número de escolas registadas por tipo.

Distritos	EBpub			EBpar			EE	
	registadas	contactadas (%registadas)	estudadas (%registadas)	registadas	contactadas (%registadas)	estudadas (%registadas)	registadas = contactadas	estudadas (%registadas)
Aveiro	646	139(21.5)	122(18.9)	15	3(20)	3(20)	18	18(100)
Beja	238	41(17.2)	35(14.7)	3	1(33)	1(33)	6	5(83.3)
Braga	772	173(22.4)	148(19.2)	16	3 (18.8)	3(18.8)	15	14(93.3)
Bragança	437	81(18.5)	66(15.1)	3	1(33)	1(33)	1	0(0)
C. Branco	255	46(18)	43(16.9)	4	0 (0)	0(0)	4	4(100)
Coimbra	564	111(19.7)	99 (16.6)	28	8 (28.6)	7 (25)	18	18(100)
Évora	150	30 (20)	27(18)	4	0(0)	0(0)	8	8 (100)
Faro	268	59(22)	46(17.2)	20	5(25)	4(20)	9	9 (100)
Guarda	434	89(20.5)	78(18)	1	0(0)	0(0)	3	3(100)
Leiria	587	122(20.8)	114(19.4)	12	2(16.7)	2(16.7)	13	13 (100)
Lisboa	751	134(17.8)	115(15.3)	273	70(25.6)	57(20.9)	72	58 (80.6)
Portalegre	124	24(19.4)	21(16.9)	3	0(0)	0(0)	5	5 (100)
Porto	931	184(19.8)	157(16.9)	83	19(22.9)	18(21.7)	34	32(94.1)
Santarem	533	108(20.3)	90(16.9)	10	2(20)	2(20)	13	12(92.3)
Setúbal	308	67(21.8)	57(18.5)	30	6(20)	6(20)	19	18(94.7)
V. Castelo	349	72(20.6)	56(16)	4	2(50)	2 (50)	1	1(100)
V. Real	620	132(21.3)	116(18.7)	7	3(42.9)	3(42.9)	3	3(100)
Viseu	807	176(21.8)	159(19.7)	8	2(25)	2(25)	6	6(100)
desc			11					
Continente	8774	1788(20.4)	1560(17.8)	524	127(24.2)	111(21.2)	248	227 (91.5)

As respostas informativas das 1898 escolas estudadas (87.7% das 2163 contactadas) foram conseguidas após três contactos sucessivos por correio. Foi no primeiro correio que obtivemos a maior percentagem de respostas positivas (73.8%). No segundo correio tal percentagem foi de 17.9% e finalmente de 8.3% no terceiro.

O quadro III.8 regista o número e a taxa de respostas positivas nos diferentes correios na totalidade das escolas estudadas.

Quadro III.8 - Número total de escolas EBpub+EBpar+EE com resposta informativa, S1-1º correio, S2 - 2º correio, S3 - 3º correio. % total S- relação respostas S1, S2 e S3 / número total de S (S1+S2+S3), por distritos e NUTSII.

Distritos	EBpub +EBpar +EE						
	S1	% total S (S1/S)	S2	%total S (S2/S)	S3	% total S (S3/S)	total S (S1+S2+S3)
Aveiro	67	46.9	60	42	16	11.2	143
Beja	32	78	7	17.1	2	4.9	41
Braga	126	76.4	27	16.4	12	7.3	165
Bragança	51	76.1	10	14.9	6	9	67
C. Branco	33	70.2	9	19.1	5	10.6	47
Coimbra	94	75.8	18	14.5	12	9.7	124
Évora	20	57.1	11	31.4	4	11.4	35
Faro	48	81.4	9	15.3	2	3.4	59
Guarda	67	83	10	12.3	4	4.9	81
Leiria	101	78.3	25	19.4	3	2.3	129
Lisboa	173	75.2	25	10.9	32	13.9	230
Portalegre	16	61.5	7	26.9	3	11.5	26
Porto	157	75.8	40	19.3	10	4.8	207
Santarém	77	74	18	17.3	9	8.7	104
Setúbal	63	77.8	8	9.9	10	12.3	81
V. Castelo	49	82.7	4	6.8	6	10.2	59
Vila Real	87	71.3	23	18.9	12	9.8	122
Viseu	129	77.2	27	16.2	11	6.6	167
Desc	10		1				11
<b>Continente</b>	<b>1400</b>	<b>73.8</b>	<b>339</b>	<b>17.9</b>	<b>159</b>	<b>8.3</b>	<b>1898</b>
NUTSII							
Norte	535	72.2	149	20.1	57	7.7	741
Centro	398	74.4	97	18.1	40	7.5	535
Lisboa V T	323	75.1	56	13	51	11.9	430
Alentejo	86	70.5	27	22.1	9	7.4	122
Algarve	48	81.4	9	15.3	2	3.4	59
Desc	10		1				11

Nas EBpub obtivemos 73.9% de respostas no primeiro correio, 18.5% no segundo e 7.6 % no terceiro. Nas EBpar o primeiro correio contribuiu com 68.5% das respostas (valor inferior ao das EBpub), 9.9% no segundo correio e um valor bastante elevado (21.6%) no terceiro.

Nas EE os valores percentuais das respostas nos diferentes correios são similares aos das EBpub (75.3% de respostas no primeiro, 17.6% no segundo e 7% no terceiro). Estes resultados por distritos e NUTSII encontram-se discriminados nos quadros 1, 2 e 3 do anexo III.1.

Houve contacto pelo telefone em 221 das 1898 escolas com resposta informativa (11.6%), correspondendo respectivamente a 7.4%, 43.2 % e 25.1% das EBpub, EBpar e EE (quadro 4 do anexo III.1).

### III.1.3. População contactada e estudada

No ano lectivo 1999/2000 o número de crianças da população alvo matriculado nas escolas regulares EBpub (299329) e EBpar (32400) e nas escolas EE (valor provisório

487) totalizava um valor de 332216. Através de uma amostra aleatória estratificada combinada com amostragem por distritos nos dois estratos das escolas regulares foram contactadas 1788/8774 (20.4%) das EBpub e 127/524 (24.2%) das EBpar. As EE (248) foram todas contactadas.

O número total previsto de crianças a estudar nestas 2163 escolas contactadas seria de 69391: [61063 (20.4% das 299329 crianças matriculadas nas EBpub) + 7841 (24.2% das 32400 matriculadas nas Ebpar) + 487 das EE].

Dependente das respostas dadas pelos professores das 2163 escolas contactadas, foram efectivamente estudadas 1898 escolas: [1560 (17.8% das 8774 EBpub) + 111 (21.2% das 524 Ebpar) + 227 (91.5% das 248 EE)].

Nessas escolas estudadas seria de esperar encontrar um número de 60596 crianças: [53281(17.8%/299329) EBpub + 6869 (21.2%/32400) das EBpar + 446 (91.5/487) EE ].

O número total de crianças realmente estudado (o referido pelos professores das 1898 escolas estudadas) foi de 59478, muito próximo (98.2%) do valor de 60596 que seria de esperar tendo em conta o número de escolas estudadas.

As EBpub referiram menos 2171 crianças do esperado pela taxa de escolas estudadas. Pelo contrário, as EBpar e as EE ultrapassaram o valor, com um excesso de 421 e 634 crianças respectivamente (quadro III.9 e figura III.4).

Quadro III.9 – Escolas regulares (EBpub, Ebpar) e EE registadas. (% registadas)- percentagem de escolas contactadas e estudadas em relação às registadas. Número de crianças previstas, esperadas e estudadas. (% previstas)-percentagem de crianças estudadas em relação às previstas.

	EBpub	EBpar	EE	Total
Escolas registadas	8774	524	248	9546
Crianças matriculadas	299329	32400	487*	332216
Escolas contactadas (% registadas)	1788 (20.4%)	127 (24.2%)	248 (100%)	2163
Crianças previstas nas escolas contactadas	61063	7 841	487*	69 391
Escolas estudadas (% registadas)	1560 (17.8%)	111 (21.2%)	227 (91.5%)	1898
Crianças esperadas nas escolas estudadas	53281	6869	446	60596
Crianças estudadas (% previstas)	51109 (95.9%)	7290 (106.1%)	1079 ( 241.9%)	59 478( 98.2%)

\*Valor provisório

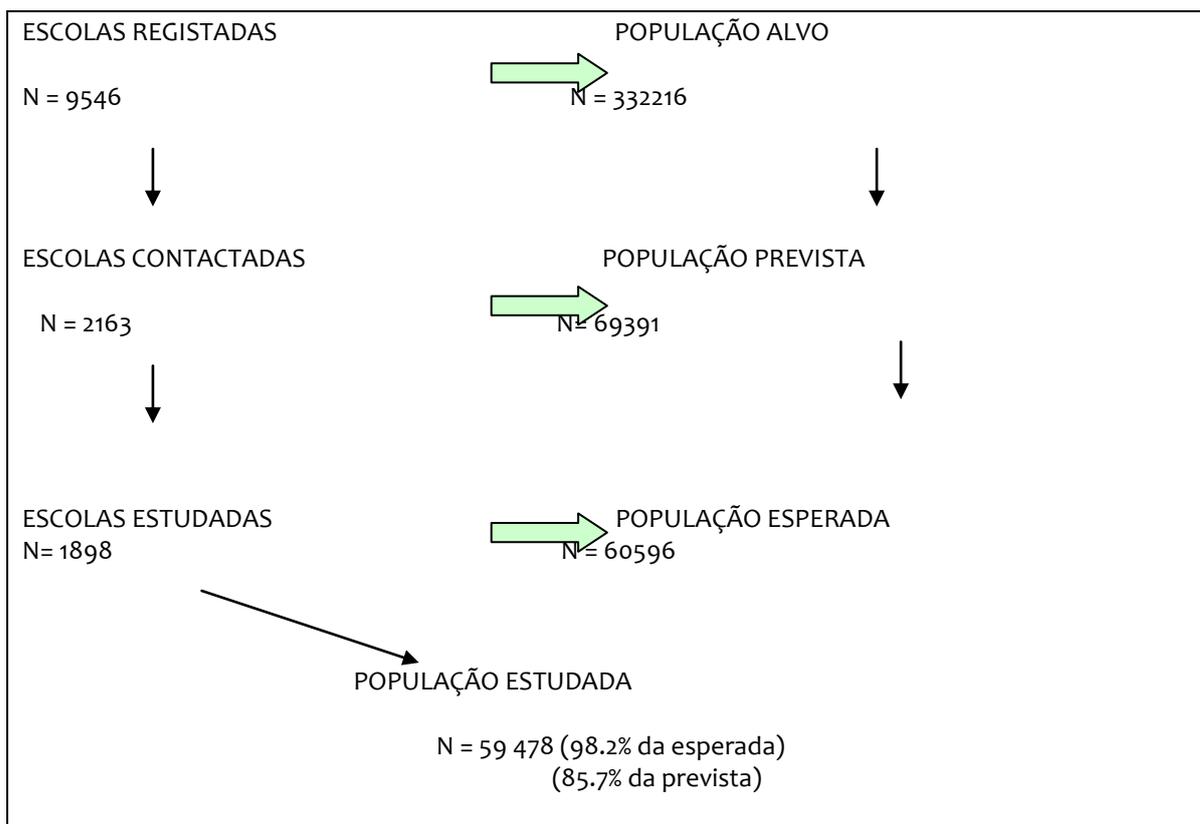


Figura III.4- Representação esquemática do número das escolas registadas e da população alvo, do número das escolas contactadas e da previsão da população a estudar, das escolas e da população efectivamente estudada.

No global foram estudadas 59478 das 332216 (17.9%) crianças alvo. Por distrito, a percentagem de crianças estudadas, em relação às matriculadas, variou entre 12.8% em Beja e 22.6% em Vila Real. Na distribuição por NUTSII o número de crianças estudadas, em relação às matriculadas, variou de 16.4% no Algarve até 18.8% na Região Centro. No quadro III.10 estão registados os valores da população matriculada e estudada por distritos e NUTSII, bem como o número total de escolas registadas e estudadas.

Quadro III.10 - Crianças de sete, oito e nove anos matriculadas em 99/00. Total de escolas registadas. Total de escolas estudadas (%)- total escolas estudadas / total de escolas registadas. Total de crianças estudadas (%)- total crianças estudadas / total crianças matriculadas, por distritos e NUTSII.

Distritos	Crianças matriculadas (EBpub e EBpar + EE)	EBpub+EBpar+EE		
		escolas registadas	escolas estudadas (%)	crianças estudadas (%)
Aveiro	25850+36 (25886)	679	143 (21.1)	4865 (18.8)
Beja	5367+8 (5375)	247	41 (16.6)	690 (12.8)
Braga	33655+39(33694)	803	165( 20.5)	5869 (17.4)
Bragança	4250+6(4256)	441	67(15.2)	815 (19.1)
Castelo Branco	5873+5(5878)	263	47 (17.9)	773(13.2)
Coimbra	12758+21(12779)	610	124 (20.3)	2425(19)
Évora	5147+14(5161)	162	35 (21.6)	887(17.2)
Faro	12759+18(12777)	297	59 (19.9)	2090 (16.4)
Guarda	5264+14(5278)	438	81(18.5)	783(14.8)
Leiria	15043+19(15062)	612	129(21.1)	2641(17.5)
Lisboa	68846+67(68913)	1096	230(21)	12105(17.6)
Portalegre	3734+ 14(3748)	132	26 (19.7)	654(17.4)
Porto	65937+ 132(66069)	1048	207(19.8)	11580(17.5)
Santarém	13262+5(13267)	556	104(18.7)	2854(21.5)
Setúbal	24889+ 29(24918)	357	81(22.7)	4311(17.3)
Viana Castelo	7894+ 21(7915)	354	59(16.7)	1452(18.3)
Vila Real	7472+12(7484)	630	122 (19.4)	1688(22.6)
Viseu	13729+27(13756)	821	167(20.3)	2833(20.6)
Desc			11	163
<b>Continente</b>	<b>331729+487 (332216)</b>	<b>9546</b>	<b>1898 (19.9)</b>	<b>59478 (17.9)</b>
NUTSII				
Norte	136120+243(136363)	*	741	24386(17.9)
Centro	56 226+85(56311)	*	535	10585(18.8)
Lisboa V Tejo	110100+99(110199)	*	430	19359(17.6)
Alentejo	16524+42(16566)	*	122	2895(17.5)
Algarve	12759+18(12777)	*	59	2090 (16.4)
desc			11	163

\* Numero de escolas EBpub registadas por NUTSII não disponível.

No Continente foram estudadas 17.8% (1560/8774) da totalidade das EBpub registadas. Este grupo de escolas referiu 51109 crianças, o que correspondeu a 17% da população alvo aí matriculada (299329).

Foram estudadas 21.2% da totalidade das 524 EBpar que referiram 7290 crianças, o que correspondeu a 22.5% da população alvo aí matriculada (32400).

As EE estudadas quase na sua totalidade (91.5%) contribuíram com 1079 crianças. Este número, que poderemos assumir como real (resposta dada pelos professores), representava mais do dobro do valor de crianças matriculadas neste tipo de escolas no ano lectivo 99/00, fornecidas pelo ME (487) como provisório.

Deste modo, no Continente, as EBpub, as EBpar e as EE contribuíram respectivamente com 85.9%, 12.3% e 1.8% da população estudada (59478).

Tendo em conta a grande diferença da proporção dos diferentes tipos de escolas: EBpub (91.9%), EBpar (5.5%) e EE (2.6%) da totalidade das escolas registadas, da totalidade das escolas contactadas EBpub (82.7%), EBpar (5.9%) e EE (11.5%) e da totalidade das escolas estudadas EBpub (82.2%), EBpar (5.8%) e EE (12%) (quadros III.4, III.5 e III.6) procurámos saber se o número de crianças referidas pelos diferentes tipos de escolas estava de acordo com a sua representação percentual na globalidade das escolas estudadas.

As EBpub estudadas representavam 82.2% da totalidade estudada; o número de alunos referidos por estas escolas foi de 51109 (85.9% da totalidade dos referidos 59478).

As EBpar estudadas correspondiam a 5.8% da totalidade estudada contribuindo com 7290 crianças, (12.2% das estudadas), o que reflectiu um número mais elevado de crianças por escola privada. Pelo contrário as 227 EE estudadas correspondendo a 12% da totalidade da amostra das escolas estudadas, contribuíram apenas com um reduzido número de crianças, 1079, (1.8% da totalidade alunos estudados), o que reflectiu, como seria de esperar, um menor número de crianças por escola EE.

Mais uma vez foi o distrito de Lisboa que se afastou destes valores médios, onde as EBpub contribuíram apenas com 61% das crianças estudadas, as EBpar com 35% e as escolas EE com 4%. Este comportamento correspondeu ao que era de prever tendo em conta a proporção dos diferentes tipos de escolas deste distrito que diferia da distribuição média do Continente (quadro III.11).

Quadro III.11-Total escolas estudadas.Total crianças estudadas. Diferentes tipos de escolas estudadas,EBpub, EBpar e EE. (%)- diferentes tipos de escolas estudadas / total escolas estudadas. Crianças estudadas por diferente tipo de escola. (%) - crianças estudadas por diferentes tipos escola / total de crianças estudadas, por distritos e NUTSII.

Distritos	EBpub+Ebpar+EE		EBpub		EBpar		EE	
	total escolas	total crianças	escolas (%)	crianças (%)	escolas (%)	crianças (%)	escolas (%)	crianças (%)
Aveiro	143	4865	122 (85.3)	4569 (93.9)	3 (2.1)	171(3.5)	18(12.6)	125 (2.6)
Beja	41	690	35 (85.4)	686 (99.4)	1 (2.4)	0 (0)	5 (12.2)	4(0.6)
Braga	165	5869	148 (89.7)	5755(98.1)	3 (1.8)	10 (0.2)	14 (8.5)	104(1.8)
Bragança	67	815	66(98.5)	792 (97.2)	1 (1.5)	23 (2.8)	0 (0)	0 (0)
C Branco	47	773	43 (91.5)	766 (99.1)	0 (0)	0 (0)	4 (8.5)	7 (0.9)
Coimbra	124	2425	99 (79.8)	1897 (78.2)	7 (5.6)	497 (20.5)	18 (14.5)	31(1.3)
Évora	35	887	27 (77.1)	883 (99.5)	0 (0)	0 (0)	8 (22.9)	4 (0.5)
Faro	59	2090	46 (78)	1910 (91.4)	4 (6.8)	170 (8.1)	9 (15.3)	10 (0.5)
Guarda	81	783	78 (96.3)	771 (98.5)	0 (0)	0 (0)	3 (3.7)	12 (1.5)
Leiria	129	2641	114 (88.4)	2467 (93.4)	2 (1.6)	149 (5.6)	13 (10.1)	25 (0.9)
Lisboa	230	12105	115 (50)	7418 (61.3)	57(24.8)	4251(35.1)	58 (25.2)	436 (3.6)
Portalegre	26	654	21(80.8)	648 (99.1)	0 (0)	0 (0)	5(19.2)	6 (0.9)
Porto	207	11580	157 (75.8)	10160 (87.7)	18 (8.7)	1300(11.2)	32(15.5)	120(1)
Santarem	104	2854	90(86.5)	2677(93.8)	2(1.9)	129 (4.5)	12(11.5)	48(1.7)
Setubal	81	4311	57 (70.4)	4068(94.4)	6(7.4)	120(2.8)	18(22.2)	123(2.9)
V Castelo	59	1452	56(94.9)	1345(92.6)	2(3.4)	105(7.2)	1(1.7)	2(0.1)
V Real	122	1688	116(95.1)	1418(84)	3(2.5)	269(15.9)	3(2.5)	1(0.1)
Viseu	167	2833	159(95.2)	2716(95.9)	2(1.2)	96(3.4)	6(3.6)	21(0.7)
Desc	11	163	11	163				
<b>Continente</b>	<b>1898</b>	<b>59478</b>	<b>1560(82.2)</b>	<b>51109(85.9)</b>	<b>111(5.8)</b>	<b>7290(12.3)</b>	<b>227 (12)</b>	<b>1079(1.8)</b>
NUTSII								
Norte	741	24386	653 (88.1)	22188 (91)	29 (3.9)	1862 (7.6)	59 (7.8)	336 (1.4)
Centro	535	10585	476 (89)	9728 (91.9)	12 (2.2)	758 (7.1)	47 (8.8)	99(0.9)
Lisboa V T	430	19359	273 (63.5)	14239 (73.6)	65 (15.1)	4500 (23.3)	92 (21.4)	620 (3.2)
Alentejo	122	2895	101 (82.8)	2881 (99.5)	1 (0.8)	0 (0)	20 (16.4)	14 (0.5)
Algarve	59	2090	46 (78)	1910 (91.4)	4 (6.8)	170 (8.1)	9 (15.3)	10 (0.5)
desc	11	163	11	163				



### III.1.4. População estudada e crianças suspeitas

Os professores referiram 59478 crianças nascidas em 1990,1991 e1992 que frequentavam a totalidade das escolas estudadas no ano lectivo 1999/2000. Denominámos esta população como amostra de crianças estudadas. Destas, 226 foram consideradas pelos professores como suspeitas de apresentarem alterações do comportamento ou do desenvolvimento compatíveis com uma perturbação do espectro do autismo (PEA).

O número de crianças suspeitas, sinalizadas pela totalidade das escolas e diferentes tipos de escolas, por distritos e NUTSII, está indicado no quadro III.12.

Quadro III.12- Crianças estudadas. Crianças suspeitas de PEA na totalidade das escolas (EBpub+EBpar e EE) e por escolas EBpub, EBpar e EE por distritos e NUTSII. (‰)-representa o número de crianças suspeitas por 1000 estudadas.

Distritos	EBpub+EBpar+EE		EBpub		EBpar		EE	
	estudadas	suspeitas	estudadas	suspeitas (‰)	estudadas	suspeitas(‰)	estudadas	suspeitas(‰)
Aveiro	4865	12	4569	7 (1.5 )	171	1 (5.8)	125	4 (32)
Beja	690	0	686	0	0	0	4	0
Braga	5869	19	5755	12 (2.1)	10	0	104	7 (67.3)
Bragança	815	4	792	4 (5.1)	23	0	0	0
C Branco	773	6	766	5 (6.5)	0	0	7	1 (142.9)
Coimbra	2425	9	1897	6 (3.2)	497	0	31	3 (96.8)
Évora	887	7	883	6 (6.8)	0	0	4	1 (250)
Faro	2090	8	1910	5 (2.6)	170	0	10	3 (300)
Guarda	783	2	771	1 (1.3)	0	0	12	1 (83.3)
Leiria	2641	6	2467	3 (1.2)	149	0	25	3 (120)
Lisboa	12105	50	7418	17 (2.3)	4251	2 (0.5)	436	31 (71.1)
Portalegre	654	0	648	0	0	0	6	0
Porto	11580	28	10160	13 (1.3)	1300	0	120	15 (125)
Santarém	2854	14	2677	7 (2.6)	129	0	48	7 (145.8)
Setúbal	4311	25	4068	16 (3.9)	120	1 (8.3)	123	8 (65)
V Castelo	1452	5	1345	5 (3.7)	105	0	2	0
Vila Real	1688	8	1418	8 (5.6)	269	0	1	0
Viseu	2833	23	2716	13 (4.8)	96	0	21	10 (476.2)
Desc	163	0	163	0				
<b>Continente</b>	<b>59478</b>	<b>226</b>	<b>5109</b>	<b>128 (2.5‰)</b>	<b>7290</b>	<b>4 (0.5‰)</b>	<b>1079</b>	<b>94 (87.1‰)</b>
NUTSII								
Norte	24386	73	22188	49 (2.2)	1862	0	336	24 (71.4)
Centro	10585	46	9728	27 (2.8)	758	1 (1.3)	99	18 (181.8)
Lisboa V T	19359	90	14239	39 (2.7)	4500	3 (0.7)	620	48 (77.4)

Alentejo	2895	9	2881	8 (2.8)	0	0	14	1 (71.4)
Algarve	2090	8	1910	5 (2.6)	170	0	10	3 (300)
desc	163	0	163	0				

Analisando o quadro anterior verificámos que a permilagem de crianças suspeitas de apresentarem uma PEA variou substancialmente entre os diferentes tipos de escolas. Como se esperava nas escolas de EE, o número de crianças suspeitas foi muito elevado, concretamente de 94/1079 (87.1%); nas EBpub a taxa de suspeita foi de 128/51109 (2.5%) e nas EBpar foi apenas de 4/7290 (0.55%).

### III.1.5. População estudada e crianças suspeitas (convocadas, faltas e observadas)

Convocaram-se 198 (87.6%) das 226 crianças referidas como suspeitas. Não se convocaram 28, 27 por apresentarem menos de quatro critérios positivos no questionário de rastreio e residirem fora da Região Centro (como previamente referido na metodologia) e uma por ter falecido.

No quadro III.13 encontra-se representado o número de crianças suspeitas e o número de convocadas por tipo de escolas, distritos e NUTSII.

Quadro III.13-Crianças suspeitas e convocadas pelo total de escolas e por tipo (EBpub, EBpar e EE), por distritos e NUTSII.

Distritos	EBpub+ EBpar+EE		EBpub		EBpar		EE	
	suspeitas	convocadas/ suspeitas (%)	suspeitas	convocada /suspeitas (%)	suspeitas	convocadas /suspeitas(%)	suspeitas	convocadas /suspeitas (%)
Aveiro	12	12/12 (100)	7	7/7(100)	1	1/1(100)	4	4/4(100)
Beja	0	0	0	0	0	0	0	0
Braga	19	15/19 (78.9)	12	9/12 (75)	0	0	7	6/7 (85.7)
Bragança	4	1/4 (25)	4	1/4(25)	0	0	0	
C Branco	6	6/6 (100)	5	5/5(100)	0	0	1	1/1(100)
Coimbra	9	9/9 (100)	6	6/6(100)	0	0	3	3/3(100)
Évora	7	4/7 (57.1)	6	3/6(50)	0	0	1	1/1(100)
Faro	8	8/8 (100)	5	5/5(100)	0	0	3	3/3(100)
Guarda	2	2/2 (100)	1	1/1(100)	0	0	1	1/1(100)
Leiria	6	5/6 (83.3)	3	2/3 (66.7)	0	0	3	3/3(100)
Lisboa	50	44/50 (88)	17	12/17(70.6)	2	2/2(100)	31	30/31 (96.8)
Portalegre	0	0	0	0	0	0	0	0
Porto	28	24/28 (85.7)	13	11/13(84.6)	0	0	15	13 /15(86.7)

Santarém	14	10/14 (71.4)	7	6/7 (85.7)	0	0	7	4/7 (57.1)
Setúbal	25	24/25 (96)	16	15/16(93.8)	1	1/1(100)	8	8/8(100)
V Castelo	5	5/5 (100)	5	5/5(100)	0		0	0
Vila Real	8	7/8 (87.5)	8	7/8 (87.5)	0		0	0
Viseu	23	22/23 (95.7)	13	12/13 (92.3)	0		10	10/10(100)
Continente	<b>226</b>	<b>198 (87.6)</b>	<b>128</b>	<b>107 ( 83.6)</b>	<b>4</b>	<b>4 (100)</b>	<b>94</b>	<b>87 (92.6)</b>
NUTSII								
Norte	73	60/73 (82.2)	49	39/49 (79.6)	0	0	24	21/24(87.5)
Centro	46	46/46 (100)	27	27/27 (100)	1	1/1(100)	18	18/18(100)
Lisboa V T	90	78/90 (86.7)	39	31/39 (79.5)	3	3/3 (100)	48	44/48(91.7)
Alentejo	9	6/9 (66.7)	8	5/8 (62.5)	0	0	1	1/1(100)
Algarve	8	8/8 (100)	5	5/5 (100)	0	0	3	3/3(100)

Da análise do quadro anterior conclui-se que das 198 crianças convocadas, 107 correspondiam a 83.6% das 128 crianças suspeitas das EBpub, quatro representavam 100% das crianças suspeitas das EBpar, e 87 correspondiam a 92.6% das 94 suspeitas das EE.

Da 198 crianças convocadas faltaram 16 (8%). Deste modo 182 crianças foram observadas directamente pela equipa de trabalho, correspondendo a 91.9 % das 198 convocadas e a 80.5% das 226 suspeitas (quadro III.14).

Quadro III.14- Crianças suspeitas, convocadas, não convocadas, faltas e observadas na totalidade das escolas e diferentes tipos (EBpub, EBpar e EE).

	Suspeitas	Convocadas /suspeitas (%)	Nãoconvocadas /suspeitas (%)	Faltas /convocadas (%)	Observadas /convocadas (%)	Observadas /suspeitas (%)
EBpub	128	107/128 (83.6)	21/128(16.4)	11/107(10.3)	96/107(89.7)	96/128(75)
EBpar	4	4/4 (100)	0/4(0)	2/4(50)	2/4(50)	2/4(50)
EE	94	87/94 (92.6)	7/94(7.4)	3/87(3.4)	84/87(96.6)	84/94(89.4)
Total escolas	226	198/226 (87.6)	28/226(12.4)	16/198(8.1)	182/198(91.9)	182/226(80.5)

Da análise do quadro anterior verificámos que das EBpub foram convocadas 107 (83.6%) dos 128 alunos suspeitos; faltaram à observação 11 (10.3%), tendo sido observadas 96 (89.7%) das convocadas e 75% das suspeitas.

Nas EBpar foram convocadas as quatro crianças suspeitas (uma no distrito de Aveiro, duas no distrito de Lisboa e uma no distrito de Setúbal); faltaram duas (uma do distrito de Lisboa e outra do distrito de Setúbal), tendo sido possível observar apenas 50% das convocadas.

Nas EE convocámos 92.5% das crianças referidas como suspeitas. Faltaram apenas 3.2%, o que permitiu a maior taxa de observação de todas as escolas (96.9% das crianças convocadas e 89.4 % das suspeitas).

No quadro III.15 apresenta-se este tipo de informação, relativamente à totalidade das escolas, detalhada por distritos e NUTSII. A informação relativamente às EBpub e EE está representada nos quadros 1 e 2 do anexo III.2. A informação em relação às EBpar não é apresentada em quadro uma vez que se refere apenas a quatro crianças suspeitas distribuídas por três distritos.

Quadro III.15 - Crianças suspeitas, convocadas, não convocadas, faltas e observadas na totalidade das escolas por distritos e NUTSII.

Distritos	EBpub + EBpar+EE					
	suspeitas	convocadas/ suspeitas (%)	não convocadas/ suspeitas (%)	faltas /convocadas (%)	observadas /convocadas(%)	observadas /suspeitas (%)
Aveiro	12	12/12 (100)	0/12 (0)	0/12(0)	12/12 (100)	12/12(100)
Beja	0	0	0	0	0	0
Braga	19	15/19 (78.9)	4/19(21.1)	2/15(13.3)	13/15(86.7)	13/19(68.4)
Bragança	4	1/4(25)	3/4 (75)	0/1(0)	1/1(100)	1 /4 (25)
C Branco	6	6/6(100)	0/6(0)	0/6(0)	6/6(100)	6/6(100)
Coimbra	9	9/9(100)	0/9(0)	0/9(0)	9/9(100)	9/9(100)
Évora	7	4/7(57.1)	3/7(42.9)	1/4 (25)	3 /4(75)	3/7(42.9)
Faro	8	8/8(100)	0/8(0)	1/8(12.5)	7/8(87.5)	7/8(87.5)
Guarda	2	2/2(100)	0/2(0)	1/2 (50)	1 /2(50)	1 /2(50)
Leiria	6	5/6(83.3)	1/6(16.7)	0/5(0)	5/5(100)	5/6(83.3)
Lisboa	50	44/50(88)	6/50(12)	6/44(13.6)	38/44(86.4)	38/50(76)
Portalegre	0	0	0	0	0	0
Porto	28	24/28(85.7)	4/28(14.3)	1/24(4.2)	23/24(95.8)	23/28(82.1)
Santarém	14	10/14(71.4)	4/14(28.6)	0/10(0)	10/10(100)	10/14(71.4)
Setúbal	25	24/25(96)	1/25(4)	2/24(8.3)	22/24(91.7)	22/25(88)
V Castelo	5	5/5(100)	0/5(0)	1/5(20)	4/5(80)	4/5(80)
Vila Real	8	7/8(87.5)	1/8(12.5)	1/7(14.3)	6/7(85.7)	6/8(75)
Viseu	23	22/23(95.7)	1/23(4.3)	0/22(0)	22/22(100)	22/23(95.7)
<b>Continente</b>	<b>226</b>	<b>198/226(87.6)</b>	<b>28/226(12.4)</b>	<b>16/198(8.1%)</b>	<b>182/198(91.9)</b>	<b>182/226(80.5)</b>
NUTSII						
Norte	73	60/73(82.2)	13/73(17.8)	5/60(8.3)	55/60(91.7)	55/73(75.3)
Centro	46	46/46(100)	0/46(0)	1/46(2.2)	45/46(97.8)	45/46(97.8)
Lisboa V T	90	78/90(86.7)	12/90(13.3)	8/78(10.3)	70/78(89.7)	70/90(77.8)
Alentejo	9	6/9(66.7)	3/9(33.3)	1/16.7)	5/6(83.3)	5/9(55.6)
Algarve	8	8/8(100)	0/8(0)	1/8(12.5)	7/8(87.5)	7/8(87.5)

### III.1.6. População estudada e diagnóstico nas crianças observadas

Em 107/182 (58.8%) das crianças observadas no Continente foi confirmado o diagnóstico de PEA, de acordo com os critérios definidos na metodologia. Das crianças com PEA, 82/107 (76.6%) preenchem os critérios adoptados de autismo típico (figura III.5).

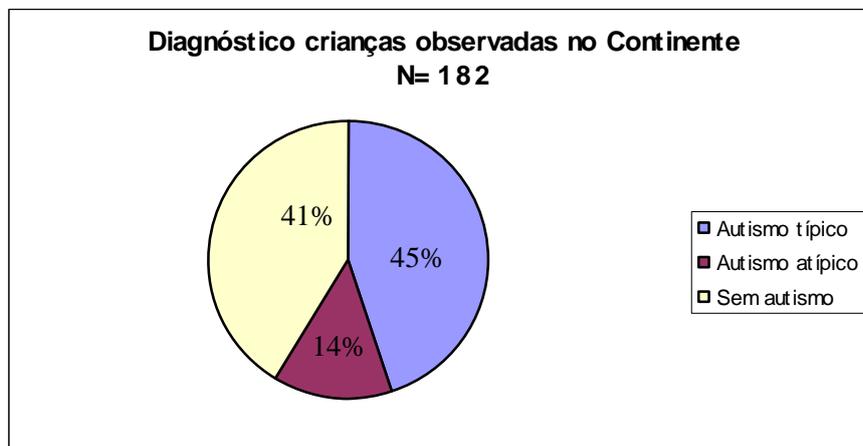


Figura III.5 - Diagnóstico realizado nas 182 crianças observadas no Continente.

Nas escolas regulares, Epub e Epar, o diagnóstico de PEA foi confirmado, respectivamente, em 40/96 (41.7%) e 1/2 (50%) das crianças suspeitas observadas, enquanto que nas EE esse diagnóstico foi confirmado numa maior percentagem 66/84, (78.6%). O quadro III.16 discrimina estes resultados por distritos e NUTSII na totalidade das escolas. Os resultados referentes às Epub, Epar e EE está disponível nos quadros 1, 2 e 3 do anexo III.3.

Quadro III.16- Crianças estudadas e observadas e tipo de diagnóstico realizado na totalidade das escolas por distritos e NUTSII.

Distritos	Epub + Epar +EE					
	estudadas	observadas	PEA			sem autismo
			autismo típico	autismo atípico	total	
Aveiro	4865	12	5	2	7	5
Beja	690	0	0	0	0	0
Braga	5869	13	4	0	4	9
Bragança	815	1	0	1	1	0
C Branco	773	6	3	0	3	3
Coimbra	2425	9	3	0	3	6
Évora	887	3	1	0	1	2
Faro	2090	7	2	1	3	4
Guarda	783	1	1	0	1	0
Leiria	2641	5	3	0	3	2
Lisboa	12105	38	23	7	30	8
Portalegre	654	0	0	0	0	0
Porto	11580	23	14	3	17	6
Santarém	2854	10	2	3	5	5
Setúbal	4311	22	11	4	15	7
V Castelo	1452	4	2	0	2	2
Vila Real	1688	6	2	1	3	3
Viseu	2833	22	6	3	9	13
Desc	163					
<b>Continente</b>	<b>59478</b>	<b>182</b>	<b>82</b>	<b>25</b>	<b>107</b>	<b>75</b>
NUTSII						
Norte	24386	55	23	5	28	27
Centro	10585	45	18	5	23	22
Lisboa VT	19359	70	37	13	50	20
Alentejo	2895	5	2	1	3	2
Algarve	2090	7	2	1	3	4
desc	163					

### III.1.7. Prevalência de PEA na amostra de crianças estudadas

As estimativas de prevalência que se seguem são apresentadas em per milagem (‰), os limites do intervalo de confiança (IC) são apresentados com um grau de confiança de 95%. Nas crianças estudadas nas EBpub (51109), confirmou-se o diagnóstico de PEA em 40. Deste modo, a prevalência estimada de PEA nas EBpub (P1) no Continente foi de (40/51109) ou seja 0.78 ‰, IC (0.54 a 1.03‰) (quadro III.17).

Quadro III.17-Prevalência de PEA na população de crianças estudadas a frequentar as EBpub (P1).

Distritos	EBpub					
	crianças matriculadas (população alvo) (N1)	crianças estudadas (n1)	PEA			P1 PEA ‰ crianças estudadas (IC-95%)
			autismo típico	autismo atípico	total	
Aveiro	24928	4569	1	1	2	0.44 (-0.17,1.04)
Beja	5309	686	0	0	0	0.0
Braga	32438	5755	1	0	1	0.17 (-0.17,0.51)
Bragança	4015	792	0	1	1	1.26 (-1.21, 3.74)
C Branco	5661	766	2	0	2	2.61 (-1, 6.22)
Coimbra	11398	1897	1	0	1	0.53 (-0.5, 1.56)
Évora	4869	883	0	0	0	0.0
Faro	11877	1910	0	0	0	0.0
Guarda	5183	771	0	0	0	0.0
Leiria	14366	2467	1	0	1	0.41 (-0.39, 1.2)
Lisboa	52664	7418	6	1	7	0.94 (0.24, 1.64)
Portalegre	3587	648	0	0	0	0.0
Porto	59054	10160	4	1	5	0.49 (0.06, 0.92)
Santarém	12846	2677	1	2	3	1.12 (-0.15, 2.39)
Setúbal	23018	4068	5	3	8	1.97 (0.61, 3.33)
V Castelo	7717	1345	2	0	2	1.49 (-0.57,3.55)
V Real	7007	1418	2	1	3	2.12 (-0.28,4.51)
Viseu	13392	2716	3	1	4	1.47 (0.03, 1.03)
Desc		163	0	0	0	0.0
<b>Continente</b>	<b>299329</b>	<b>51109</b>	<b>29</b>	<b>11</b>	<b>40</b>	<b>0.78 (0.54,1.03)</b>
NUTS II						
Norte	126 478	22188	9	3	12	0.54 (0.23, 0.85)
Centro	53366	9728	8	2	10	1.03 (0.39,1.66)
L V Tejo	91563	14239	11	5	16	1.12 (0.57,1.67)
Alentejo	16036	2881	1	1	2	0.69 (-0.27,1.66)
Algarve	11877	1910	0	0	0	0.0
Desc		163	0	0	0	0.0

Nas crianças estudadas nas EBpar (7290), confirmou-se o diagnóstico de PEA em uma criança das duas que foi possível observar. A taxa de PEA nas EBpar (P2) no Continente foi de (1/7290) ou seja de 0.14 ‰, IC (-0.13 a 0.41) tratando-se de um caso de autismo típico. Foi nas crianças que frequentavam as EBpar que se verificou a menor taxa de PEA (quadro III.18).

Quadro III.18 – Prevalência de PEA na população de crianças estudadas a frequentar as EBpar (P2).

Distritos	EBpar					
	crianças matriculadas (N2)	crianças estudadas (n2)	PEA			P2 PEA (% crianças estudadas) IC-95%
			autismo típico	autismo atípico	total	
Aveiro	922	171	1	0	1	5.85 (-5.85,17.28)
Beja	58	0	0	0	0	0
Braga	1217	10	0	0	0	0
Bragança	235	23	0	0	0	0
C Branco	212	0	0	0	0	0
Coimbra	1360	497	0	0	0	0
Évora	278	0	0	0	0	0
Faro	882	170	0	0	0	0
Guarda	81	0	0	0	0	0
Leiria	677	149	0	0	0	0
Lisboa	16182	4251	0	0	0	0
Portalegre	147	0	0	0	0	0
Porto	6883	1300	0	0	0	0
Santarém	416	129	0	0	0	0
Setúbal	1871	120	0	0	0	0
V Castelo	177	105	0	0	0	0
V Real	465	269	0	0	0	0
Viseu	337	96	0	0	0	0
<b>Contínente</b>	<b>32400</b>	<b>7290</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0.14(-0.13,0.41)</b>
NUTSII						
Norte	9633	1862	0	0	0	0
Centro	2860	758	1	0	1	1.32(-0.13,0.41)
Lisboa V T	18537	4500	0	0	0	0
Alentejo	488	0	0	0	0	0
Algarve	882	170	0	0	0	0

Nas 1079 crianças estudadas nas EE confirmou-se o diagnóstico de PEA em 66. A taxa de PEA nas EE (P3) foi de (66/1079), ou seja, 61.2‰, IC (46.8 a 75.4) (quadro III.19).

Quadro III.19 – Prevalência de PEA na população de crianças estudadas a frequentar as EE (P3).

Distritos	EE					
	crianças matriculadas* N3	crianças estudadas n3	PEA			P3 PEA (% crianças estudadas) IC-95%
			autismo típico	autismo atípico	total	
Aveiro	36	125	3	1	4	32 (1.15,62.8)
Beja	8	4	0	0	0	0
Braga	39	104	3	0	3	28.9 (3.32,61.0)
Bragança	6	0	0	0	0	0
C Branco	5	7	1	0	1	142.9 (116.3,402)
Coimbra	21	31	2	0	2	64.5 (21.9,151.0)
Évora	14	4	1	0	1	250 (174.3,674.3)
Faro	18	10	2	1	3	300 (15.9,584)
Guarda	14	12	1	0	1	83.3 (73,239.7)
Leiria	19	25	2	0	2	80.0 (26.3,186.3)
Lisboa	67	436	17	6	23	52.8 (31.7,73.7)
Portalegre	14	6	0	0	0	0
Porto	132	120	10	2	12	100(46.3,153.6)
Santarém	5	48	1	1	2	41.7(14.8,98.2)
Setúbal	29	123	6	1	7	56.9(15.9,97.8)
V Castelo	21	2	0	0	0	0
V Real	12	1	0	0	0	0
Viseu	27	21	3	2	5	238.1 (55.9,420.2)
<b>Continente</b>	<b>487</b>	<b>1079</b>	<b>52</b>	<b>14</b>	<b>66</b>	<b>61.2 (46.8,75.4)</b>
NUTSII						
Norte	243	336	14	2	16	47.6 (24.8,70.3)
Centro	85	99	9	3	12	121.2 (56.9,185.5)
Lisboa V T	99	620	26	8	34	54.8 (36.9,72.7)
Alentejo	42	14	1	0	1	71.4 (63.4,206.3)
Algarve	18	10	2	1	3	300 (15.9,584)

\*Valores provisórios. Fonte-ME

A taxa de PEA nas EE (P3) foi aproximadamente 78 vezes superior à das EBpub (P1). Comparando as estimativas das prevalências de PEA pelos três tipos de escolas, EBpub (P1), EBpar (P2) e EE (P3) verificámos que elas são estatisticamente diferentes entre si (quadro III.20).

Quadro III.20 -Comparação dos valores de prevalência de PEA dos três tipos de escola (P1, P2 e P3).

Prevalências PEA %	P1(0.78%)	P2(0.14%)
P1 (0.78%)	-----	-----
P2 (0.14%)	d (p= 0.05)	-----
P3 (61.2%)	d (p=0.00)	d (p=0.00)

d= diferença com significado estatístico

### III.1.8. Estimativa de prevalência de PEA na população alvo do Continente



O objectivo global do estudo foi o de estimar a prevalência de PEA na população alvo [de nove, oito e sete anos de idade em 1999 (nascida nos anos 1990, 1991 e 1992)]. O número de crianças matriculadas nas escolas regulares neste grupo etário no ano lectivo 1999/2000 era nas EBpub  $N_1=299329$  e nas EBpar  $N_2=32400$ . Nas EE o número de crianças referidas pelos professores foi de  $N_3=1079$ . Considerámos, assim, como população alvo no Continente, as 331729 crianças matriculadas nas escolas regulares (EBpub+EBpar), mais as 1079 que frequentavam exclusivamente as EE. Consequentemente, a população alvo era constituída por 332808 crianças de nove, oito e sete anos a frequentar os três tipos de escolas do Continente no ano lectivo 99/00.

Deste modo, o cálculo da estimativa mais correcta de prevalência de PEA da população alvo (P) no Continente (totalidade de crianças a frequentar as EBpub,  $N_1=299329$ , as EBpar,  $N_2=32400$  e as EE,  $N_3=1079$ ), estava dependente das diferentes fracções de amostragem estudadas, com as respectivas prevalências nos três estratos populacionais considerados.

Com este raciocínio em mente tivemos em conta a prevalência **P1 das EBpub** [40 crianças com PEA numa amostra estudada,  $n_1 = 51109$ , ( $P_1 = 40/51109$ )], a prevalência **P2 das EBpar** [uma criança com PEA numa amostra estudada,  $n_2 = 7290$ , ( $P_2=1/7290$ )], e a prevalência **P3 das EE** [66 crianças com PEA numa população estudada,  $n_3 = 1079$ , ( $P_3=66/1079$ )].

Assim, a prevalência de PEA estimada no Continente (P) nesta população alvo de tamanho  $N = [N_1 (299329) + N_2 (32400) + N_3 (1079)] = 332\ 808$ , foi calculada de acordo com a seguinte fórmula:

$$P=(N_1/N \times P_1) + (N_2/N \times P_2) + (N_3/N \times P_3)=1/N \times [(N_1 \times P_1 + N_2 \times P_2 + N_3 \times P_3)]$$

$$P=1/332808 [(299329 \times 40/51109 + 32400 \times 1/7290 + 1079 \times 66/1079)]$$

$$P= 0.92/1000$$

Deste modo, no Continente a estimativa de prevalência de PEA na população alvo (P) foi de 0.92 ‰, com limites de confiança de 0.81 a 1‰, para um intervalo de confiança de 95%.

Recorrendo à mesma fórmula, no quadro III.21, estão representados os valores das estimativas de prevalência de PEA da população alvo (P) por distritos e NUTS II.

Quadro III.21- Prevalência de PEA na população alvo no Continente por distritos e NUTS II.

Distritos	EBpub		EBpar		EE		População alvo		
	N1	P1 PEA	N2	P2 PEA	N3	P3 PEA	N (N1+N2+N3)	P% PEA	IC 95%
Aveiro	24928	2/4569	922	1/171	125	4/125	25975	0.78	0.44, 1.1
Beja	5309	0/686	58	0	4	0/4	5371	0	-
Braga	32438	1/5755	1217	0/10	104	3/104	33759	0.26	0.09, 0.4
Bragança	4015	1/792	235	0/23	0	0/0	4250	1.2	0.16, 2
C Branco	5661	2/766	212	0	7	1/7	5880	2.7	1.4, 4.0
Coimbra	11398	1/1897	1360	0/497	31	2/31	12789	0.63	0.19, 1.0
Évora	4869	0/883	278	0	4	1/4	5151	0.2	0.19, 0.57
Faro	11877	0/1910	882	0/170	10	3/10	12769	0.24	-0.03, 0.5
Guarda	5183	0/771	81	0	12	1/12	5276	0.2	0.18, 0.56
Leiria	14366	1/2467	677	0/149	25	2/25	15068	0.5	0.16, 0.88
Lisboa	52664	7/7418	16182	0/4251	436	23/436	69282	1	0.8, 1.29
Portalegre	3587	0/648	147	0	6	0/6	3740	0	
Porto	59054	5/10160	6883	0/1300	120	12/120	66057	0.6	0.4, 0.8
Santarém	12846	3/2677	416	0/129	48	2/48	13310	1.2	0.6, 1.8
Setúbal	23018	8/4068	1871	0/120	123	7/123	25012	2.09	1.5, 2.7
V Castelo	7717	2/1345	177	0/105	2	0/2	7896	1.5	0.6, 2.3
V Real	7007	3/1418	465	0/269	1	0/1	7473	1.98	0.9, 2.9
Viseu	13392	4/2716	337	0/96	21	5/21	13750	1.8	1.1, 2.5
Desc		163							
<b>Continente</b>	<b>239329</b>	<b>40/51109</b>	<b>32400</b>	<b>1/7290</b>	<b>1079</b>	<b>66/1079</b>	<b>332808</b>	<b>0.92</b>	<b>0.81, 1.0</b>
<b>NUTS II</b>									
Norte	126487	12/22188	9633	0/1862	336	16/336	136456	0.6	0.5, 0.75
Centro	53366	10/9728	2860	1/758	99	12/99	56325	1.25	0.96, 1.5
Lisboa V T	91563	16/14239	18537	0/4500	620	34/620	110720	1.23	1, 1.4
Alentejo	16036	2/2881	488	0/0	14	1/14	16538	0.7	0.3, 1.1
Algarve	11877	0/1910	882	0/170	10	3/10	12769	0.24	-0.03, 0.5
Desc		163							

As regiões Centro e Lisboa e Vale do Tejo apresentaram a maior taxa de prevalência de PEA, sendo estatisticamente semelhantes entre si e diferentes do Continente, do

Norte e do Algarve. As regiões do Norte e do Algarve apresentaram a menor taxa de prevalência de PEA, diferenças com significado estatístico das do Continente, de Lisboa e Vale do Tejo e do Centro. O Alentejo apresentou uma prevalência intermédia não diferindo com significado estatístico das restantes regiões nem do Continente (quadro III.22). A figura III.6 representa os valores de prevalência por NUTSII.

Quadro III.22 - Comparação dos valores de prevalência de PEA da população alvo (P) nas diferentes NUTSII.

Prevalência de PEA % (IC 95%)	Norte 0.6 (0.5,0.75)	Centro 1.25 (0.96,1.5)	Lisboa V T 1.23 (1,1.4)	Alentejo 0.7 (0.3,1.1)	Algarve 0.24 (-0.03,0.5)	Continente 0.92 (0.81,1)
Norte 0.6 (0.5,0.75)	---	d ( <b>p=0.00</b> )	d ( <b>p=0.00</b> )	nd (p=0.55)	nd (p=0.09)	d ( <b>p=0.00</b> )
Centro 1.25 (0.96,1.5)	---	---	nd (p=0.96)	nd (p=0.08)	d ( <b>p=0.01</b> )	d ( <b>p=0.02</b> )
Lisboa V T 1.23 (1,1.4)	---	---	---	nd (p=0.07)	d ( <b>p=0.00</b> )	d ( <b>p=0.00</b> )
Alentejo 0.7 (0.3,1.1)	---	---	---	---	nd (p=0.06)	nd(p=0.42)
Algarve 0.24 (-0.03,0.5)	---	---	---	---	---	d( <b>p=0.01</b> )

d-diferença com significado estatístico, nd- diferença sem significado estatístico.

A análise dos valores de prevalência da população alvo por distritos está disponível no quadro 1 do anexo III.4.



Figura III.6 - Representação da taxa de prevalência de PEA da população alvo no Continente por NUTSII, valores em permilagem (limites do IC-95%).

NOTA- (Em relação ao cálculo da estimativa da prevalência da população alvo no Continente). Faltaram 16 crianças à observação, onze das EBpub, duas das EBpar e três das EE.

O valor predictivo positivo nas crianças suspeitas observadas foi respectivamente de 41.7%, 50% e 78.6% na população das EBpub, das EBpar e das EE. Se considerarmos que as crianças que faltaram têm a mesma probabilidade de apresentarem PEA como as que foram observadas, então: nas EBpub teríamos que contabilizar mais cinco crianças (41,7% de 11), nas EBpar mais uma (50% de 2) e nas EE mais duas (78.6% de 3). Deveríamos então considerar mais oito crianças com PEA. Aplicando a fórmula de cálculo de prevalência de PEA da população alvo acima pormenorizada a prevalência corrigida seria de :

$$[1/332808(299329 \times 45/51109 + 32400 \times 2/7290 + 1079 \times 68/1079)] = 1/1000, \text{ IC } (0.9 \text{ a } 1.1 \%)$$

O valor corrigido de 1‰, não apresenta diferença com significado estatístico ( $p=0,29$ ) ao obtido de 0.92 ‰ (sem termos em conta o número das crianças que faltaram).

## III.2. Açores

### III.2.1. Escolas contactadas e respostas recebidas

Nos Açores inquiriu-se toda a população alvo. Das 254 escolas contactadas, obteve-se resposta informativa em 85% dos casos (15% não responderam). Em três ilhas (Corvo, São Jorge e Flores) a taxa de respostas foi de 100%. Na ilha de Santa Maria apenas responderam metade das oito escolas inquiridas. Nas EBpar a taxa de resposta foi de 100%. O quadro III.23 discrimina as respostas obtidas por tipo de escolas e ilhas.

Quadro III.23 –Escolas contactadas, respostas recebidas, S-sim, N-não, (%) - repostas S / total escolas contactadas, nos Açores.

Ilhas	EBpub+EBpar			EBpub			EBpar		
	contactadas	respostas		contactadas	respostas		contactadas	respostas	
	total	S (%)	N	total	S (%)	N	total	S (%total)	N
Corvo	1	1 (100)	0	1	1 (100)	0	0	0	0
Faial	21	20 (95.2)	1	20	19(95)	1	1	1 (100)	0
Flores	7	7 (100)	0	7	7 (100)	0	0	0	0
Graciosa	8	7 (87.5)	1	8	7(87.5)	1	0	0	0
Pico	31	29 (93.5)	2	31	29 (93.5)	2	0	0	0
S Maria	8	4 (50)	4	8	4 (50)	4	0	0	0
S Jorge	22	22 (100)	0	22	22 (100)	0	0	0	0
S Miguel	100	85 (85)	15	97	82 (84.5)	15	3	3 (100)	0
Terceira	56	41 (73.2)	15	55	40 (72.7)	15	1	1 (100)	0
<b>Açores</b>	<b>254</b>	<b>216 (85)</b>	<b>38</b>	<b>249</b>	<b>211 (84.7)</b>	<b>38</b>	<b>5</b>	<b>5 (100)</b>	<b>0</b>

### III.2.2. População contactada e estudada

A dimensão da população alvo dos Açores, matriculada nas 254 EBpub e EBpar foi estimada em 10910 (ver metodologia página 74).

Obteve-se informação de 85% das escolas, que nos referiram 8317 crianças (76.2% das 10 910 crianças matriculadas), correspondendo a 97% (631/650) das matriculadas nas EBpar e a 74.9% das matriculadas nas EBpub (7686/10260). O número de crianças referido (8317) foi inferior ao que seria de esperar tendo em conta a taxa de escolas que responderam (85%), que deveria corresponder a 9273 crianças (85% das10910

matriculadas). Das 8317 crianças estudadas, 92.4% frequentavam as EBpub (7686) e 7.6% as EBpar (631).

No quadro III.24 encontra-se discriminado o número de crianças referido por escolas e por ilhas.

Quadro III.24 - Crianças matriculadas. Escolas registadas. Crianças estudadas, (%) - crianças estudadas/crianças matriculadas. Escolas estudadas, (%) - escolas estudadas /escolas registadas nos Açores.

Ilhas	Crianças matriculadas			Escolas registadas			Crianças estudadas (%)			Escolas estudadas (%)		
	total	EBpub	EBpar	total	EBpub	EBpar	total	EBpub	EBpar	total	EBpub	EBpar
Corvo	9	9	0	1	1	0	9 (100)	9 (100)	0	1 (100)	1 (100)	0
Faial	522	455	67	21	20	1	440 (84.3)	374 (82.2)	66 (98.5)	20 (95.2)	19 (95)	1 (100)
Flores	137	137	0	7	7	0	132 (96.4)	132 (96.4)	0	7 (100)	7 (100)	0
Graciosa	172	172	0	8	8	0	148 (86)	148 (86)	0	7 (87.5)	7 (87.5)	0
Pico	504	504	0	31	31	0	429 (85.1)	429 (85.1)	0	29 (93.5)	29 (93.5)	0
S Maria	243	243	0	8	8	0	119 (49)	119 (49)	0	4 (50)	4 (50)	0
S Jorge	367	367	0	22	22	0	313 (85.3)	313 (85.3)	0	22 (100)	22 (100)	0
S Miguel	6598	6139	459*	100	97	3	5403 (81.9)	4930 (80.3)	473**	85 (85)	82 (84.5)	3 (100)
Terceira	2358	2234	124	56	55	1	1324 (56.1)	1232 (55.1)	92 (74.2)	41 (73.2)	40 (72.7)	1 (100)
<b>Açores</b>	<b>10910</b>	<b>10260</b>	<b>650</b>	<b>254</b>	<b>249</b>	<b>5</b>	<b>8317 (76.2)</b>	<b>7686 (74.9)</b>	<b>631 (97.1)</b>	<b>216 (85)</b>	<b>211 (84.7)</b>	<b>5 (100)</b>

\*valor referido de crianças matriculadas, \*\*valor referido pelos professores de crianças a frequentar a escola.

Na análise do quadro anterior verificámos que o número de crianças oficialmente registadas como matriculadas nas escolas EBpar da ilha de São Miguel (459) era inferior ao número de crianças que nos foi referido pelos professores dessas escolas (473). Considerámos para cálculo de prevalência o número de crianças referido pelos professores (473).

### III.2.3. População estudada e crianças suspeitas

Nos Açores estudaram-se 8317 crianças. Destas, 25 foram sinalizadas como apresentando problemas de comportamento ou de desenvolvimento compatível com PEA, uma taxa de suspeitas de 3.0%. À semelhança do Continente, as EBpub dos Açores apresentavam uma taxa de suspeitas superior à das EBpar, respectivamente de 3.1% e de 1.6%. O quadro III.25 regista o número de crianças suspeitas por ilhas e por tipo de escolas.

Quadro III.25 – Crianças estudadas por tipo de escolas, crianças suspeitas (%) - crianças suspeitas/crianças estudadas nos Açores.

Ilhas	EBpub+EBpar		EBpub		EBpar	
	estudadas	suspeitas (%)	estudadas	suspeitas (%)	estudadas	Suspeitas (%)
Corvo	9	0 (0)	9	0 (0)	0	0 (0)
Faial	440	1 (2.3)	374	1 (2.7)	66	0 (0)
Flores	132	0 (0)	132	0 (0)	0	0 (0)
Graciosa	148	1 (6.8)	148	1 (6.8)	0	0 (0)
Pico	429	2 (4.7)	429	2 (4.7)	0	0 (0)
S Maria	119	0 (0)	119	0 (0)	0	0 (0)
S Jorge	313	1 (3.2)	313	1 (3.2)	0	0 (0)
S Miguel	5403	17 (3.1)	4930	16 (3.3)	473	1 (2.1)
Terceira	1324	3 (2.3)	1232	3 (2.4)	92	0 (0)
<b>Açores</b>	<b>8317</b>	<b>25 (3.0)</b>	<b>7686</b>	<b>24 (3.1)</b>	<b>631</b>	<b>1(1.6)</b>

#### III.2.4. População estudada e crianças suspeitas (convocadas, faltas e observadas)

Das 25 crianças suspeitas foram convocadas 24 (96%); uma não foi convocada por apresentar menos de quatro questões positivas no questionário de estudo. Das convocadas, faltou uma criança. Foram assim observadas 95.8% das convocadas (23/24) e 92% do grupo total suspeito (23/25). Todas as crianças suspeitas frequentavam as EBpub à exceção de uma criança na Ilha da São Miguel que frequentava uma EBpar. Esta criança foi convocada e observada. O quadro III.26 discrimina o número de crianças suspeitas, convocadas, as que faltaram e as observadas por ilhas.

Quadro III.26 – Crianças suspeitas, convocadas, não convocadas, faltas e observadas nas escolas (EBpub + Ebpar) dos Açores.

Ilhas	EBpub + Ebpar					
	suspeitas	convocadas/ suspeitas (%)	não convocadas/ suspeitas (%)	faltas/ convocadas (%)	observadas/ convocadas(%)	observadas/ suspeitas (%)
Corvo	0	0	0	0	0	0
Faial	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)
Flores	0	0	0	0	0	0
Graciosa	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)
Pico	2	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	2 (100)
S Maria	0	0	0	0	0	0
S Jorge	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)
S Miguel	17	16 (94.1)	1 (5.9)	1 (6.3)	15 (93.8)	15 (88.2)
Terceira	3	3 (100)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	3 (100)
<b>Açores</b>	<b>25</b>	<b>24 (96)</b>	<b>1 (4)</b>	<b>1 (4.2)</b>	<b>23 (95.8)</b>	<b>23 (92)</b>

### III.2.5. População estudada e diagnóstico das crianças observadas

Em 13 das 23 crianças observadas (56.5%) foi confirmado o diagnóstico de PEA (quadro III.27). Também aqui foi mais frequente o autismo típico 9/13 (69.2%) que o atípico 4/13 (30.7%) (figura III.7).

Quadro III.27- Crianças estudadas, observadas e diagnóstico realizado na totalidade das escolas por ilhas.

Ilhas	EBpub + Ebpar					
	estudadas	observadas	PEA			sem autismo
			autismo típico	autismo atípico	total	
Corvo	9	0	0	0	0	0
Faial	440	1	0	0	0	1
Flores	132	0	0	0	0	0
Graciosa	148	1	0	0	0	1
Pico	429	2	0	1	1	1
S Maria	119	0	0	0	0	0
S Jorge	313	1	0	1	1	0
S Miguel	5403	15	7	2	9	6
Terceira	1324	3	2	0	2	1
<b>Açores</b>	<b>8317</b>	<b>23</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>13</b>	<b>10</b>



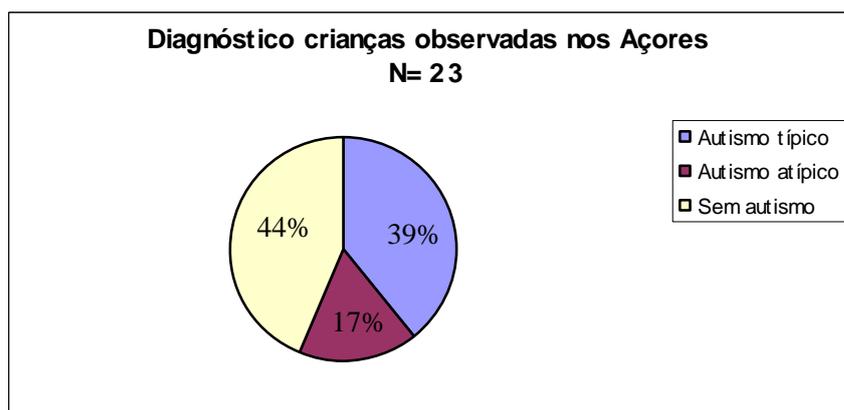


Figura III.7- Diagnóstico realizado nas 23 crianças observadas nos Açores.

### III.2.6. Estimativa de prevalência de PEA na população alvo dos Açores

A prevalência de PEA nas crianças a frequentar as EBpub nos Açores (P1) na população estudada (n1=7686) foi de (12/7686), 1,56‰, IC (0,68 a 2,44‰).

Das EBpar, apenas foi referida uma criança suspeita na ilha de S Miguel, vindo a confirmar-se o diagnóstico de autismo típico, o que determinou uma prevalência de PEA nas EBpar dos Açores (P2) na população estudada (n2=631) de (1/631), 1,58‰, IC (-1,5 a 4,6‰).

O cálculo da estimativa de prevalência de PEA conjunta dos Açores (P) da população alvo N=10910, seguiu o mesmo raciocínio matemático aplicado ao Continente, tendo sido calculada com recurso à fórmula que se segue:

$$P = (N1/N \times P1 + N2/N \times P2) = 10260/10910 \times 12/7686 + 650/10910 \times 1/631 = [1/10910 \times (10260 \times 12/7686 + 650 \times 1/631)] = 1,56/1000.$$

Deste modo, nos Açores a estimativa de prevalência de PEA na população alvo foi de 1,56‰, com limites de confiança de 0,8 a 2,3‰.

No quadro III.28 estão registados os valores de prevalência de PEA na população alvo dos Açores por ilha.

Quadro III.28- Prevalência de PEA na população alvo nos Açores (P).

Ilhas	EBpub		EBpar		População alvo	
	N1	P1 PEA	N2	P2 PEA	N (N1+N2)	P % PEA (IC 95%)
Corvo	9	0/9	0	0/0	9	0
Faial	455	0/374	67	0/66	522	0
Flores	137	0/132	0	0/0	137	0
Graciosa	172	0/148	0	0/0	172	0
Pico	504	1/429	0	0/0	504	2.3 (-1.9, 6.5)
S Maria	243	0/119	0	0/0	243	0
S Jorge	367	1/313	0	0/0	367	3.2(-2.6, 8.9)
S Miguel	6139	8/4930	459*	1/473**	6598	1.7 (0.7, 2.6)
Terceira	2234	2/1232	124	0/92	2358	1.5(-0.04, 3.1)
<b>Açores</b>	<b>10260</b>	<b>12/7686</b>	<b>650</b>	<b>1/631</b>	<b>10910</b>	<b>1.56 (0.8, 2.3)</b>

\* Considerado para cálculos o número 473

Da análise do quadro anterior verificámos que em três ilhas (Corvo, Flores e Santa Maria), o número de crianças estudado foi muito baixo, reflectindo a baixa população destas ilhas, não tendo sido referidas crianças suspeitas. No Faial e na Graciosa identificaram uma criança suspeita em cada ilha. Estas crianças foram ambas observadas, não tendo sido confirmado o diagnóstico de PEA. Na ilha de São Jorge confirmou-se o diagnóstico de autismo atípico na única criança referida, o que determinou uma taxa de prevalência de PEA muito elevada, com limites de confiança muito amplos. Na ilha do Pico referiram duas crianças tendo sido confirmado o diagnóstico de autismo atípico numa delas, determinando uma prevalência também elevada de PEA e de igual modo com limites de confiança muito dispares. Nas ilhas mais populosas dos Açores, São Miguel e Terceira a taxa de prevalência encontrada foi semelhante, 1.7% e 1.5% respectivamente

### III.3. Representação esquemática do estudo

#### Metodologia e principais resultados

**CONTINENTE****População alvo**

Crianças com 9, 8 e 7 anos matriculadas no ano lectivo 99/00  
(nascidas em 1990,1991 e 1992)

**População alvo**

Três estratos (três tipos de escolas)  
Escolas (EBpub 8774+EBpar 524+ EE 248)  
Crianças (EBpub 299329+ EBpar 32400+ EE 487? (1079))  
**N= 332808**

**Amostra seleccionada e contactada**

EBpub e EBpar, selecção aleatória de  $\pm 20\%$  todas EE  
**Nº escolas = 2163** (EBpub;1788)+(EBpar;127)+(EE; 248)

**Recolha de informação**

(ano lectivo 99/00)

Questionário às escolas seleccionadas (2163).  
Solicitava-se o número total dos alunos nascidos em 1990,91 e  
92 e identificação de casos suspeitos.

**Respostas**

Taxa respostas -1898/2163 (87.7%)  
Taxa escolas sem respostas-218/2163(10.1%)  
Taxa cartas devolvidas- 47/2163 (2.1%)

**Crianças estudadas**  
N=59478  
(EBpub-51109 + EBpar-7290 + EE-1079)  
17.9% População alvo

**Crianças suspeitas de PEA**  
N= 226 /59478

**Observação e diagnóstico**  
Convocadas -198/226 (87.6% suspeitas)  
Faltaram -16/198 (8% convocadas)  
Observadas -182 /226 (80.5% suspeitas)  
PEA - 107/ 182 (58.8% observadas)

**Prevalência de PEA no Continente**  
Crianças com 9,8 e 7 anos no ano lectivo 99/00  
(nascidas em 90/91 e 92)  
**0.92%**  
**IC-95% (0.81 a 1‰)**

**AÇORES**  
**População alvo**  
Crianças com 9, 8 e 7 anos matriculadas no ano lectivo 99/00  
( nascidas em 1990, 1991 e 1992)  
**N= 10910**

**População contactada**  
Todas as escolas  
EBpub + EBpar  
**N° escolas =254**

**Recolha da informação**

(ano lectivo 99/00)

Questionário a todas escolas EBpub (249) e EBpar (5).  
Solicitava-se o número total dos alunos nascidos em 1990, 91 e 92 e identificação de casos suspeitos.

**Respostas**

Taxa respostas - 216/254 (85%)  
Taxa escolas sem respostas - 38/254 (15%)

**Crianças estudadas**

N= 8317  
(EBpub-7686+EBpar-631)  
(76.2% população alvo)

**Crianças suspeitas de PEA**

N= 25/8137

**Observação e diagnóstico**

Convocadas - 24/25 (96% suspeitas)  
Faltaram-1/24 (4.2% convocadas )  
Observadas - 23/25 (92% dos suspeita)  
PEA-13/ 23 (56.5% observadas)

**Prevalência de PEA nos Açores**

Crianças com 9,8 e 7 anos no ano lectivo 99/00  
(nascidas em 90/91 e 92)  
(1.56 %)  
IC-95% (0.8 a 2.3%)

### III.4. Estudo de casos conhecidos (registados) de autismo na Região Centro

Estavam registadas 42 crianças com o diagnóstico de PEA ou suspeita.

Deste total de 42 crianças, 37 (88.1%) apresentavam o diagnóstico de autismo registado no HP. As equipas de apoios educativos (AE) sinalizaram 27 (64.3%) destas 42 crianças e os outros hospitais tinham registo deste diagnóstico em 11 (26.2%) (quadro III.29).

O estudo populacional do ano 99/00 identificou nove crianças com autismo que eram desconhecidas das três fontes anteriores (Hospitais e AE).

De notar que havia crianças registadas simultaneamente em diferentes fontes, deste modo a soma das parcelas ultrapassa o número total de crianças que era de 42. Assim, no HP estavam registadas 37 crianças; destas, 24 eram conhecidas noutros organismos, contribuindo o HP exclusivamente com 13. Os outros hospitais referiram 11 crianças; destas, nove foram sinalizadas noutras fontes, contribuindo estes hospitais exclusivamente com duas. As escolas contribuíram com 27, 24 das quais estavam codificadas noutros locais, referindo as escolas exclusivamente três crianças (quadro III.29).

Quadro III.29- Casos de autismo conhecidos nos distritos da Região Centro e fontes de registo.

Fonte	Distritos Região Centro						Total
	Aveiro	C Branco	Coimbra	Guarda	Leiria	Viseu	
Outros Hospitais	1	2	0	0	6	2	11*
Hospital Pediátrico	11	4	7	2	8	5	37 **
Apoios educativos	6	4	3	2	7	5	27 ***
Total	13	5	7	2	8	7	42

Nota- A soma das parcelas ultrapassa o número total 42, uma vez que existiam casos registados em diferentes fontes.

\*-destas, 9 estavam referidas noutras fontes; \*\*-destas, 24 estavam referidas noutras fontes;

\*\*\*- destas, 24 estavam referidas noutras fontes

Das 42 crianças, 37 eram seguidas no HP, sendo o diagnóstico de PEA conhecido da equipa de investigação antes do trabalho epidemiológico. Das restantes cinco crianças, duas (uma referida pela equipa educativa, outra por um hospital) foram conhecidas e observadas de novo pela nossa equipa no decurso do trabalho populacional, tendo assim o diagnóstico de autismo confirmado. As outras três (duas referidas pelas equipas educativas e uma por um hospital) não constavam da nossa informatização como casos de autismo, contudo apresentavam processos clínicos no HP. Duas delas já

havia sido observadas pela nossa equipa, ambas apresentavam dados nos processos suficientes para confirmação do diagnóstico de PEA, mas não haviam sido registadas com este diagnóstico, provavelmente por terem sido observadas há alguns anos. A terceira criança foi o único falso negativo no estudo de amostragem. Tratava-se de uma criança que frequentava uma escola seleccionada e estudada, que não foi sinalizada no questionário, tendo sido posteriormente identificada pela equipa educativa em 2002/2003. Esta criança foi convocada e observada por nós, tendo sido confirmado o diagnóstico de PEA.

Destas 42 crianças com PEA conhecidas na Região Centro, cinco frequentavam escolas de ensino especial e 37 escolas regulares.

A estimativa da população de nove, oito e sete anos de idade na Região Centro matriculada nas EBpub, EBpar e EE no ano lectivo 99/00 foi de 56325.

Deste modo a taxa de prevalência de PEA pelo registo de casos conhecidos da população alvo da Região Centro foi de 42/56325, isto é, 0.75‰, IC-95% (0.5 a 0.9‰). Este valor é significativamente diferente ( $p=0.00$ ) da taxa de prevalência estimada de PEA nesta Região pelo estudo populacional (1.25‰).

#### **III.4.1. Sensibilidade e especificidade do questionário de rastreio na Região Centro**

Avaliámos a validade (sensibilidade e especificidade) do questionário utilizado no estudo da PEA por amostragem dirigido às escolas com os dados da Região Centro (quadro III.30).

A amostra da Região Centro integrava 10585 crianças. Destas, 46 foram sinalizadas como suspeitas de apresentarem uma PEA. Foram todas convocadas, uma faltou.

Quadro III.30- Resumo dos dados da Região Centro.

Região Centro	
<b>Crianças matriculados</b>	<b>56 325</b>
<b>Crianças estudadas (total)</b>	<b>10585</b>
EBpub	9728
EBpar	758
EE	99
<b>Suspeitas (total)</b>	<b>46</b>
EBpub	27
EBpar	1
EE	18
<b>Convocadas</b>	<b>46</b>
<b>Faltas</b>	<b>1</b>
<b>Observadas (total)</b>	<b>45</b>
EBpub	26
EBpar	1
EE	18
<b>PEA (total)</b>	<b>23</b>
EBpub	10
EBpar	1
EE	12
<b>Prevalência PEA ‰ ( IC 95%)</b>	<b>1.25 (0.96 a 1.54‰)</b>

Identificou-se um falso caso negativo, como já referido.

Das 45 crianças suspeitas e observadas, em 23 (51.1%) confirmou-se o diagnóstico de PEA

(quadro III.30). Logo, poderemos considerar 23.5 casos de verdadeiros positivos (V+), e 22.5 casos de falsos positivos (F+), considerando que a criança que faltou apresentava cerca 50% de probabilidade de sofrer de autismo.

Nas 10359 (10585 estudadas-46 suspeitas) crianças não suspeitas foi detectado um caso de falso negativo (F-), podemos assim considerar os 10358 casos como verdadeiros negativos (V-) (quadro III.31).

Quadro III.31- Amostra de crianças estudadas, suspeitas e confirmação do diagnóstico de PEA da Região Centro.

Questionário	Autismo	Sem autismo	Total
Positivo	V + (23.5)	F+ (22.5)	46
Negativo	F <sup>-</sup> (1)	V <sup>-</sup> (10538)	10539
Total	24.5	10560.5	10585

Sensibilidade =  $V+ / (V+ + F-)$ ,  $(23.5 / 23.5 + 1 = 95.9\%)$ . Especificidade =  $V- / (V- + F+)$ ,  $(10538 / 10538 + 22.5 = 99.8\%)$

Poderemos então considerar que o questionário de rastreio de PEA na Região Centro apresentou uma sensibilidade de 95.9%, IC a 95% (87 a 103%) e uma especificidade de 99.8%, IC a 95% (99.7 a 99.9%).



## IV ANÁLISE DOS RESULTADOS DA SÉRIE DE CRIANÇAS SUSPEITAS E OBSERVADAS (CONTINENTE E AÇORES)

### IV.1. Análise das crianças suspeitas

Foram referidas como suspeitas de apresentarem PEA, 251 crianças (226 no Continente e 25 nos Açores). Convocaram-se para observação 222, das quais 17 faltaram, tendo sido observadas 205.

Das 205 crianças observadas, 120 (58.5%) cumpriam os critérios clínicos de PEA (quadro IV.1).

Quadro IV.1 - Crianças suspeitas, convocadas, que faltaram, observadas e tipo de diagnóstico realizado no Continente e nos Açores.

Crianças	Continente	Açores	Total
Suspeitas	226	25	251
Convocadas	198	24	222
Não convocadas	28	1	29
Faltaram	16	1	17
Observadas	182	23	205
Sem PEA	75	10	85
PEA	107	13	120

### Crianças não convocadas

Das 29 crianças não convocadas, 28 obedeciam às condições metodológicas previamente definidas; não convocar crianças com menos de quatro respostas positivas às 12 perguntas do questionário matriculadas fora da Região Centro.

Houve uma criança com quatro critérios positivos que faleceu antes de ser observada. O sumário dos dados das 29 crianças não convocadas encontra-se registado no quadro 1 do anexo IV.1.

Na Região Centro, cinco crianças apresentavam menos de quatro respostas positivas no questionário (quatro com três critérios positivos e uma com dois). Foram todas observadas e em nenhuma delas foi confirmado o diagnóstico de PEA.

### Crianças que faltaram

Das 17 crianças que faltaram e que nunca haviam sido observadas pela equipa de investigação, em dez não foi possível obter qualquer informação adicional. Em sete,

obteve-se informação clínica que nos pareceu de confiança (análise do processo hospitalar em quatro, contacto telefónico com médico especialista assistente em duas e conversa telefónica com a mãe e a professora num caso). Deste modo foi possível excluir o diagnóstico de autismo em três crianças e considerá-lo com grande probabilidade em quatro. O quadro IV.2 sumaria alguns dados relativos a estas 17 crianças.

Quadro IV.2 – Resumo dos dados das 17 crianças que faltaram à observação.

	DN	Sexo	Escola distrito/Região/tipo escola	Falta (motivo)	Diagnóstico provável	Informação adicional	N ° respostas positivas
1	6/1/90	M	Guarda /Centro/EBpub	Desc	Desc	Etnia cigana (abandono escolar)	6
2	9/4/90	M	Porto/ Norte/EBpub	Desc	Desc	-	8
3	30/11/90	F	S Miguel/Açores/EBpub	Internada tumor cerebral	<b>Autismo</b>	Autismo H Ponta Delgada	12
4	29/6/92	M	Faro /Algarve/EBpub	Desc	Desc	-	8
5	6/6/90	M	V Real/ Norte/EBpub	Problema social	Não autismo	Autismo negado H Vila Real	7
6	21/9/92	M	Braga / Norte/EBpub	Emigrou França	Desc	-	5
7	11/12/91	F	V Castelo/Norte/EBpub	Problema social	Não autismo	Autismo negado HV Castelo	7
8	30/9/92	M	Lisboa /L V T/EBpub	Desc	Desc	-	10
9	17/7/91	F	Lisboa /LV T/EE	Internada tumor cerebral	<b>Autismo</b>	Autismo H Estefânia	9
10	20/11/90	M	Lisboa /L V T/EE	Desc	Desc	-	4
11	1/1/91	M	Lisboa /LV T/EBpar	Desc	Desc	-	6
12	2/10/90	M	Lisboa/L V T/EBpub	Pais recusaram	Desc	-	6
13	19/9/91	M	Braga /Norte/EBpub	Pais recusaram	<b>Autismo</b>	Autismo H S João	11
14	31/5/91	M	Évora/Alentejo/EBpub	Desc	Não autismo	Autismo negado H Évora	4
15	4/10/91	M	Setúbal/L V T/EBpub	Desc	Desc	-	4
16	18/9/92	F	Lisboa/Lisboa V T/EE	Pais recusaram	Desc	-	Não preenchido
17	25/12/90	M	Setúbal/LV T/EBpar	Pais recusaram	<b>Autismo</b>	Autismo, escola	8

(Desc) – Desconhecido, DN-data nascimen to, F-feminino, H-hospital, LVT-Lisboa e Vale do Tejo,M-masculino.

### Crianças observadas e locais de observação

A observação das 205 crianças decorreu em diferentes locais. A grande maioria, 169 (82.4%) deslocou-se de acordo com a sua área de residência às instituições (escolas ou hospitais) previamente acordadas entre o grupo de investigação e as equipas educativas ou de saúde locais. Em Coimbra, no HP observámos 34.6% das crianças, quase a totalidade da Região Centro, algumas das regiões Norte e de Lisboa e Vale do Tejo. Na escola Passos Manuel em Lisboa observaram-se 13.2% das crianças. Não tiveram possibilidade de comparecer aos locais programados 36 crianças. Nestes casos, a equipa de investigação deslocou-se às escolas que as crianças frequentavam, após um acordo com os professores, com os pais ou com os responsáveis. Uma criança na ilha de São Miguel foi observada no próprio domicílio, na presença da mãe. O quadro 1 do anexo IV.2 resume os locais de observação de todas as crianças.

Para a observação e para a entrevista de diagnóstico as crianças foram acompanhadas pelos pais (mãe e ou pai) na grande maioria dos casos 166/205 (81%). Trinta e quatro

em 205 (16.6%), foram acompanhadas pelos professores ou pelos responsáveis legais. Tratavam-se de crianças que viviam em instituições ou de casos em que os pais não as puderam acompanhar.

De acordo com os critérios de diagnóstico e com a definição de caso referidos na metodologia, o diagnóstico de PEA foi confirmado em 120 das 205 crianças observadas (58.5%), (107 no Continente e 13 nos Açores). As restantes 85 crianças (41.5%) foram consideradas como não apresentando uma PEA.

## **IV. 2. Análise dos resultados das 120 crianças com PEA**

### **Colheita da história clínica (HC)**

As questões referentes à HC e à entrevista ADI-R foram dirigidas aos acompanhantes. Na carta de convite à observação era pedido que se fizessem acompanhar do boletim de saúde infantil e juvenil (BSIJ), de todos os relatórios médicos, psicológicos ou educativos e exames complementares de diagnóstico (ECD) que dispusessem, de modo a tornar mais completa a colheita da HC.

Os pais foram os acompanhantes em 97 (80.8%) destas 120 crianças, os professores em 21 (17.5%) e as avós em duas (16.7%). Considerámos que a colheita de dados foi fácil em 93 (77.5%) dos 120 casos; nos restantes 27 (22.5%) a obtenção das respostas levantou dificuldades.

### **Idade de observação**

A idade com que as crianças foram observadas, avaliadas e realizada a colheita da HC variou dos 7.4 aos 11.6 anos com uma mediana de 9.9 (P10-8.6, P90-11.1).

### **Diagnóstico de PEA**

Todas as crianças foram submetidas a avaliação clínica para o diagnóstico de PEA utilizando a entrevista semi-estruturada ADI-R e a observação com a escala CARS. O tempo de entrevista e de observação foi variável, mas nunca inferior a duas horas por criança.

De acordo com os critérios de diagnóstico da DSM-IV, 115 (95.8%) das 120 crianças apresentavam os critérios de perturbação autística; as restantes cinco crianças preenchiam os critérios de perturbação pervasiva do desenvolvimento sem outra especificação (autismo atípico). Em rigor, nenhuma das 120 crianças cumpriu os critérios de perturbação de Asperger de acordo com a DSM-IV, uma vez que mesmo naquelas que não apresentavam atraso quantitativo da linguagem, foi considerado pelo menos um critério positivo na área da comunicação, o que exclui este diagnóstico. 100/120 crianças (83.3%), apresentavam mais de seis critérios positivos dos

doze que fazem parte da DSM-IV. O número de critérios positivos variou de três a doze com uma mediana de oito (P10-6, P90-10) (figura IV.1).

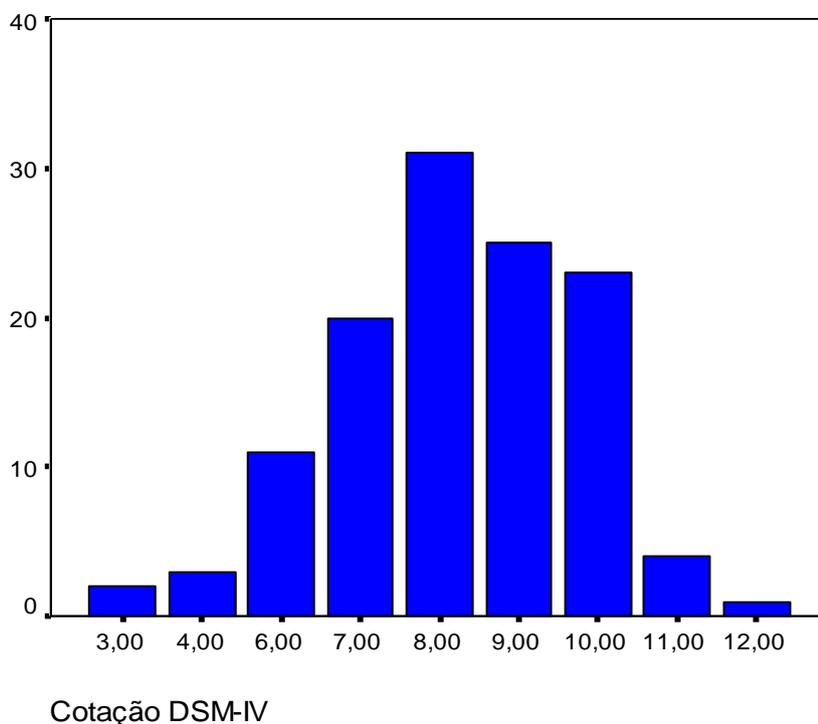


Figura IV.1- Número de critérios positivos da DSM-IV, cotação total nas 120 crianças com PEA.

Na DSM-IV os critérios mais vezes referidos como alterados foram os seguintes: no grupo da interação social (IS) foi a a) “*diminuição marcada de múltiplos comportamentos não verbais*” em 117 crianças, seguido da b) “*incapacidade para desenvolver relações com os companheiros, adequadas ao nível de desenvolvimento*” em 108; no grupo da comunicação (C), foi a a) “*atraso ou ausência de linguagem falada, não acompanhado de esforço de um modo alternativo de comunicação*” presente em 110 crianças, seguido da d) “*ausência de jogo realista espontâneo, variado, ou de jogo social imitativo adequado ao nível de desenvolvimento*” em 98; no grupo do comportamento repetitivo e estereotipado (CR) foi a c) “*maneirismos motores repetitivos e estereotipados*” em 110 crianças (figura IV.2).

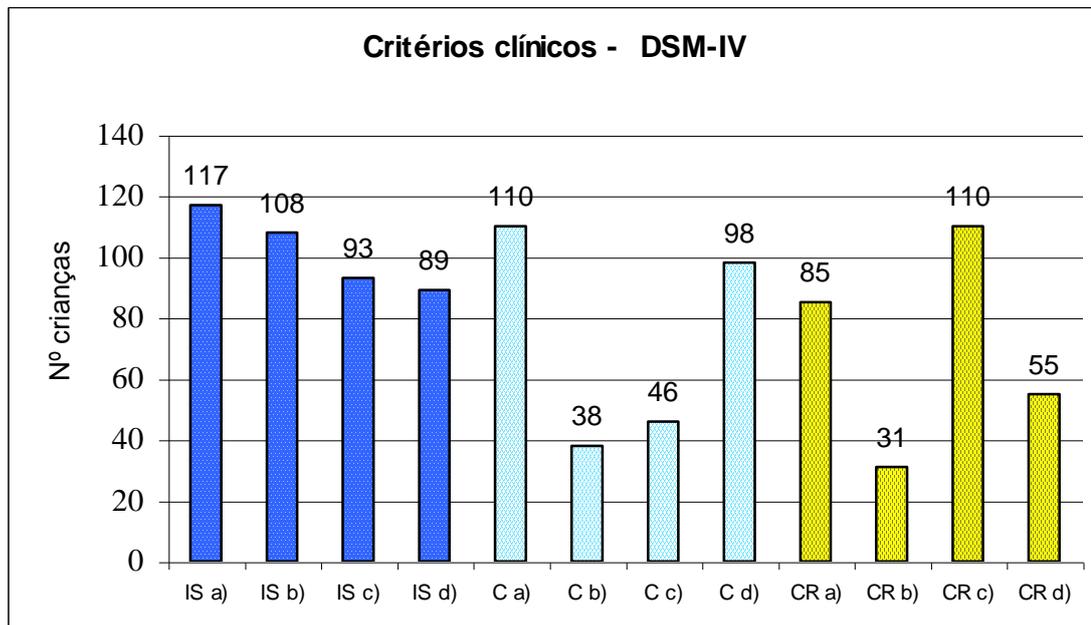


Figura IV.2 - Critérios clínicos da DSM-IV presentes nas áreas da interacção social (IS), da comunicação (C) e do comportamento repetitivo (CR) nas 120 crianças com PEA.

Na escala CARS, 107/120 (89.2%) das crianças atingiram a cotação necessária para o diagnóstico de autismo (72 casos de autismo grave e 35 de autismo moderado a ligeiro). Em 13 (10.8%), esse valor limiar (30) não foi obtido (figura IV.3).

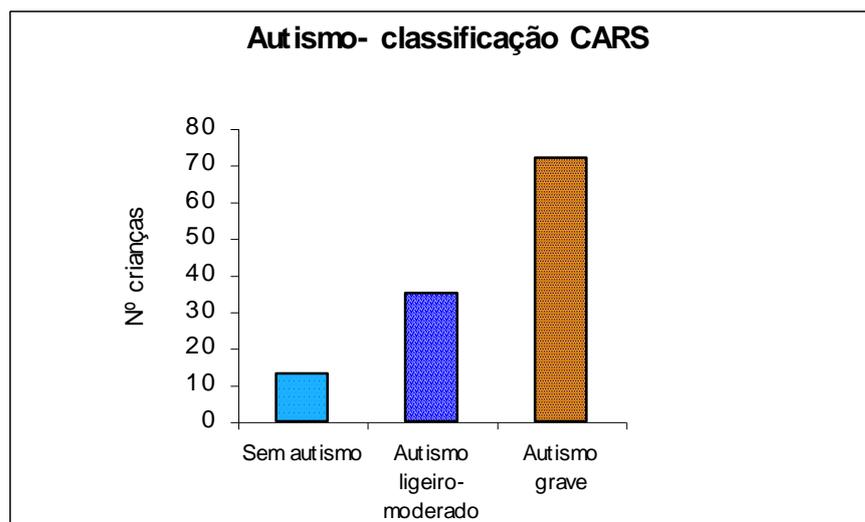


Figura IV.3 - Classificação da CARS nas 120 crianças com PEA.

O valor da cotação da escala CARS variou de 22 a 55 com uma mediana de 40.5 (P10-28, P90-49.5) (figura IV.4).

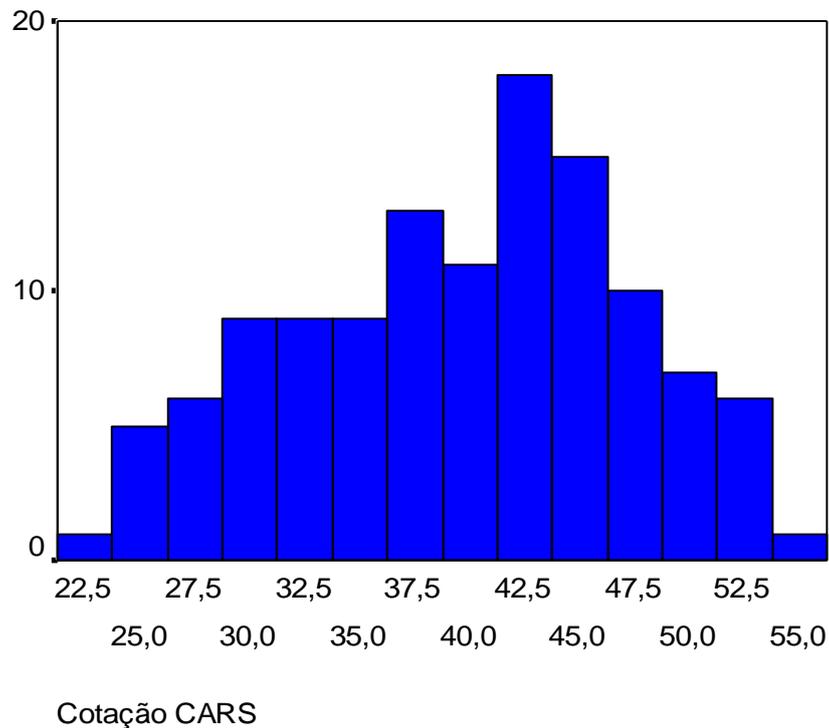


Figura IV.4- Resultados da avaliação clínica com a CARS, cotação total nas 120 crianças com PEA.

Pela entrevista ADI-R, 111 (92.5%) das 120 crianças atingiram a cotação mínima exigida em simultâneo nas três áreas (interacção social- dez, comunicação para sujeitos verbais- oito e para sujeitos não verbais- sete, comportamento repetitivo- três) para o diagnóstico de autismo.

Na área da interacção social avaliada pela ADI-R, 117/120 das crianças (97.5%) ultrapassaram o limiar de dez para o diagnóstico de autismo. Nesta área a cotação obteve uma mediana de 27 (P10-12, P90-30) variando de nove a trinta (figuraIV.5).

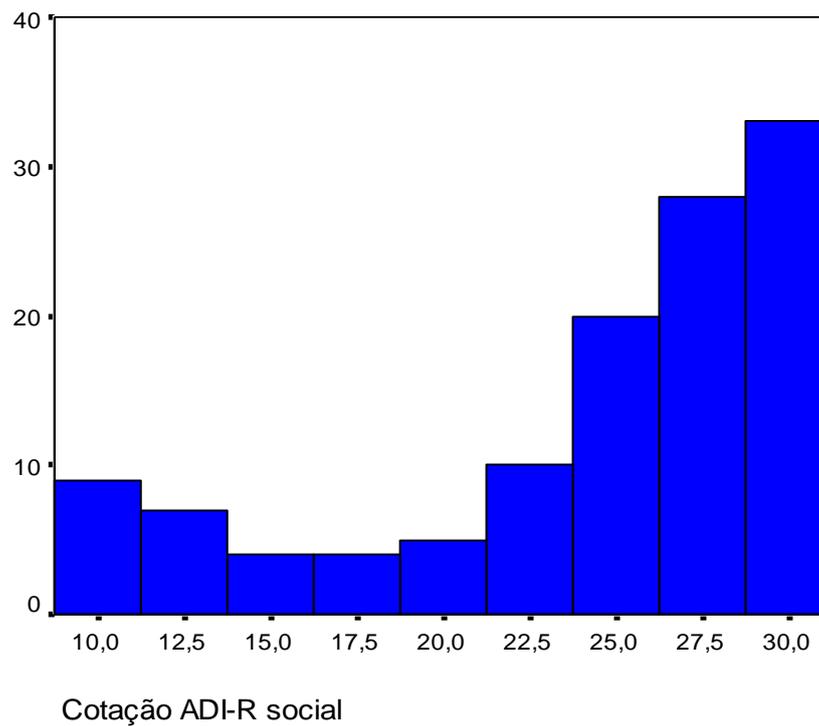


Figura IV.5 - Resultados da avaliação clínica com a ADI-R, cotação da área da interação social nas 120 crianças com PEA.

Na área da comunicação da ADI-R, 112/120 (93.3%) ultrapassaram o limiar para o diagnóstico de autismo. Foram consideradas verbais (capazes de utilizar com sentido frases de pelo menos três palavras) 54/120 (45%) das crianças; neste subgrupo a cotação variou de quatro a vinte e seis com uma mediana de 15.5 ( P10-6.5, P90-23) (figura IV.6).

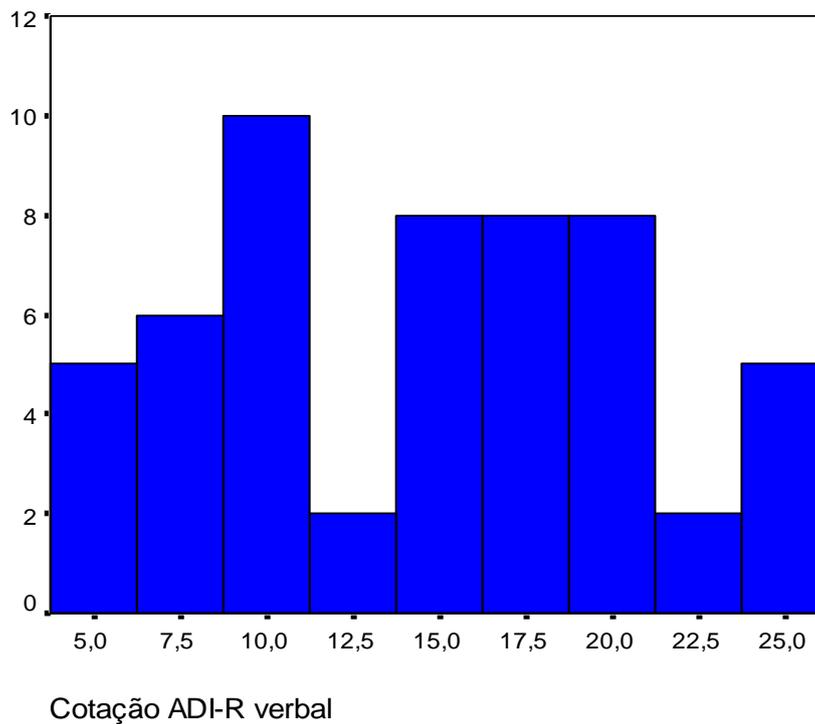


Figura IV.6 - Resultados da avaliação clínica com a ADI-R, cotação da área da comunicação para sujeitos verbais em 54 crianças com PEA.

As restantes 66 crianças (55%) foram consideradas como não verbais (incapazes de utilizar com sentido frases de pelo menos três palavras). Nestas, a cotação variou de oito a catorze com uma mediana de 14 (P10-11, P90-14), o que significa que todas as crianças não verbais ultrapassaram a cotação limiar de sete para o diagnóstico de autismo (figura IV.7).



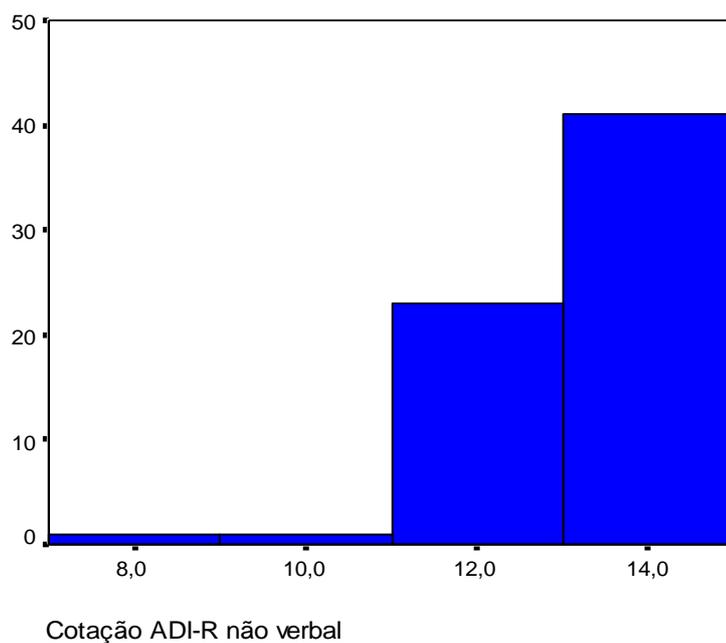


Figura IV.7 - Resultados da avaliação clínica com a ADI-R, cotação da área da comunicação para sujeitos não verbais em 66 crianças com PEA.

Na área do comportamento repetitivo da ADI-R, 116/120 (96.7%) ultrapassaram a cotação mínima de três para o diagnóstico de autismo. A mediana foi de cinco (P10-3, P90-8) variando de dois a doze (figura IV.8).

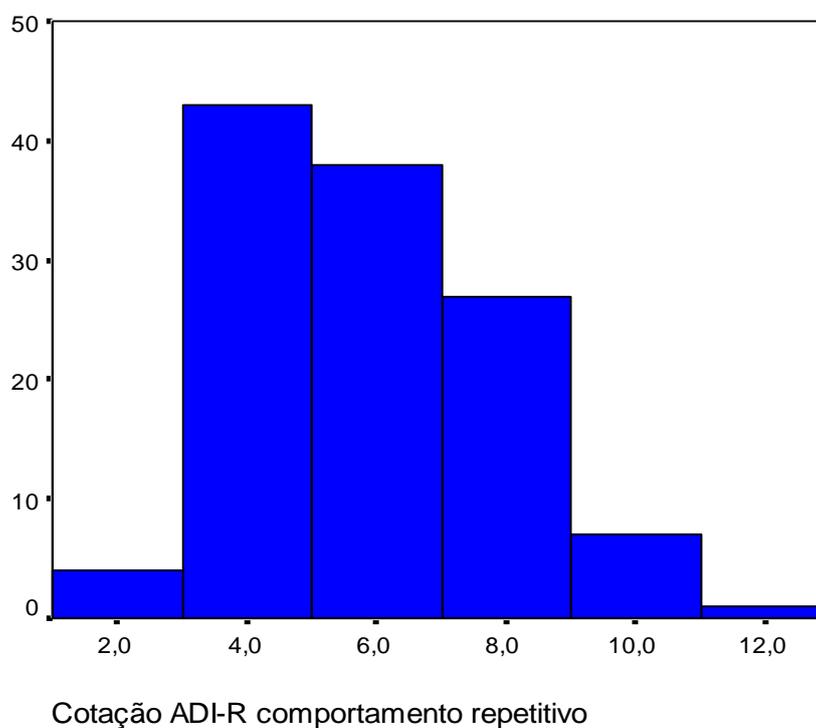


Figura IV.8 - Resultados da avaliação clínica com a ADI-R, cotação da área do comportamento repetitivo nas 120 crianças com PEA.

Após análise dos resultados dos três instrumentos de diagnóstico em conjunto (ADI-R, CARS e DSM-IV) e do nível funcional (critérios de diagnóstico de caso de PEA adoptados, ver páginas 81 e 82), 91/120 (75.8%) das crianças cumpriam os critérios de autismo típico. Nas restantes 29 (24.2%), foi considerado o diagnóstico de autismo atípico

Nas 120 crianças com o diagnóstico de PEA, a cotação limiar para o diagnóstico de autismo foi mais frequentemente obtida na DSM-IV (115) que com a ADI-R (111) ou a CARS (107) (figura IV.9).

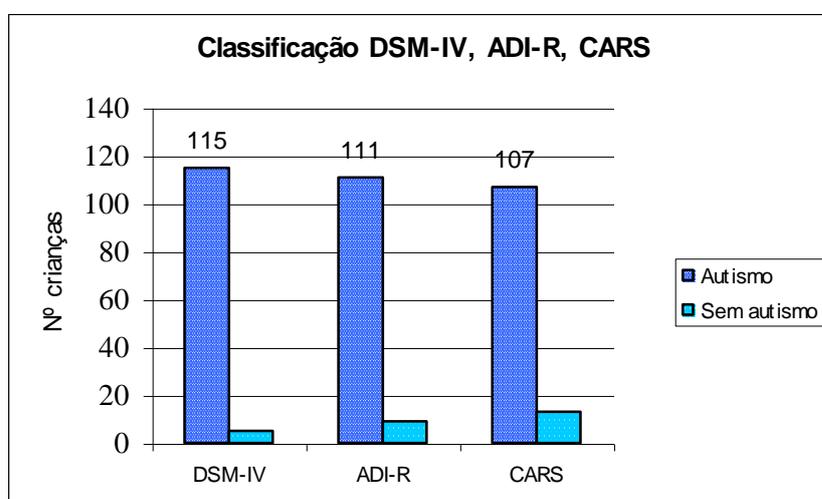


Figura IV.9- Diagnóstico de autismo de acordo com a ADI-R, a CARS e a DSM-IV nas 120 crianças com PEA.

### **Análise do resultado dos questionários respondidos pelos professores no grupo de crianças com PEA**

Analisámos o número de respostas positivas nos questionários respondidos pelos professores, por cada criança com PEA. Obteve-se uma mediana de oito respostas positivas por criança variando de duas a doze (P10-5, P 90-11).

As questões mais frequentemente respondidas pelos professores como positivas (alteradas) foram as seguintes: nº 1 “*utilização reduzida de comportamentos não verbais na interacção social*”; nº 2 “*a interacção com outras crianças é deficitária*”; nº 8 “*não brinca, ou brinca pouco ao faz de conta*”, e nº11 “*maneirismos motores*”. Estas questões correspondem respectivamente às seguintes alíneas da DSM-IV: a) da interacção social (IS); b) da IS; d) da comunicação (C) e c) do comportamento repetitivo (CR). Na nossa observação os critérios da DSM-IV mais vezes registados foram de igual modo a a) e b) da IS, a d) da C e a c) do CR, como representado na figura IV.10.

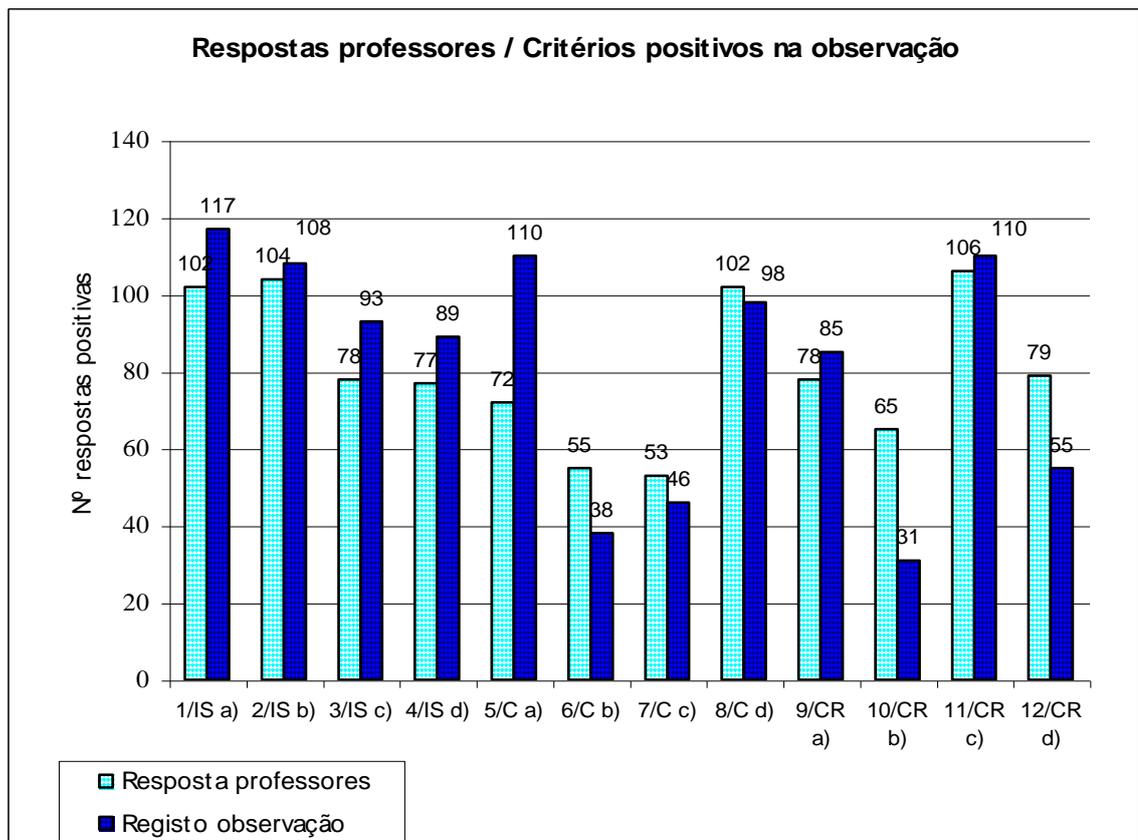


Figura IV.10 - Respostas positivas dadas pelos professores no questionário de rastreio e critérios clínicos observados na DSM-IV nas 120 crianças com PEA.

Analisando a frequência das respostas positivas e negativas dadas pelos professores nos 12 critérios clínicos da DSM-IV e registadas posteriormente por nós na observação, verificámos que não existe diferença com significado estatístico na maioria das respostas (66.7%), como discriminado no quadro IV.3.

Quadro IV.3- Respostas dadas pelos professores (fase de rastreio) e pela equipa de investigação (fase de observação) às doze questões clínicas da DSM-IV nas crianças com PEA.

Itens	Observação professores		Observação equipa investigação		Qui-Quadrado (p)	
	sim	não	sim	não		
1	102	16	117	3	0.001	d
2	104	14	108	12	0.65	nd
3	78	37	93	27	0.57	nd
4	77	40	89	31	0.16	nd
5	72	46	110	10	0.000	d
6	55	62	38	82	0.016	d
7	53	66	46	74	0.33	nd
8	102	17	98	22	0.40	nd
9	78	41	85	35	0.38	nd
10	65	52	31	89	0.000	d
11	106	12	110	10	0.63	nd
12	79	37	55	65	0.051	nd

d= diferença com significado estatístico, nd=diferença sem significado estatístico.

## IV.2.1. Caracterização das 120 crianças com PEA

### Sexo

Predominavam os rapazes [89 /120 (74.2%)], com uma relação de 2.9/1.

### Ano de nascimento

Analisando-se o número das 120 crianças com PEA, por ano de nascimento incluído no estudo (1990, 1991 e 1992), verifica-se que nasceram respectivamente nestes 3 anos, 39 (33%), 47 (39%) e 34 (28%). Esta diferença não revela significado estatístico ( $X^2=3.23$   $p=0.199$ ).

### Antecedentes prénatais

A gravidez foi considerada vigiada (pelo menos seis consultas) em 110 (93.2%) das 118 gestações (dois pares de irmãos gémeos).

Foram registados incidentes em 32 das 118 gestações (27.1%).

Dos incidentes referidos, registados na figura IV.11, os mais frequentes foram a ingestão de medicamentos (medicação psiquiátrica-dois, broncodilatadores-um, antibiótico e antipiréticos-um, propranolol-um) e tóxicos(hábitostabágicos-três, hábitos alcoólicos-um, toxicoddependência-um) em dez mães. Houve registo de hemorragias ou de ameaça de abortamentos ou de parto prematuro em oito gestações. Registou-se doença materna em sete casos (asma-um, arritmia cardíaca-um, distúrbios psiquiátricos-dois, toxicoddependência-um, infeccção-dois). Cinco gestações foram gemelares, três complicaram-se com diabetes e duas com HTA. Em três casos a gravidez não foi desejada.

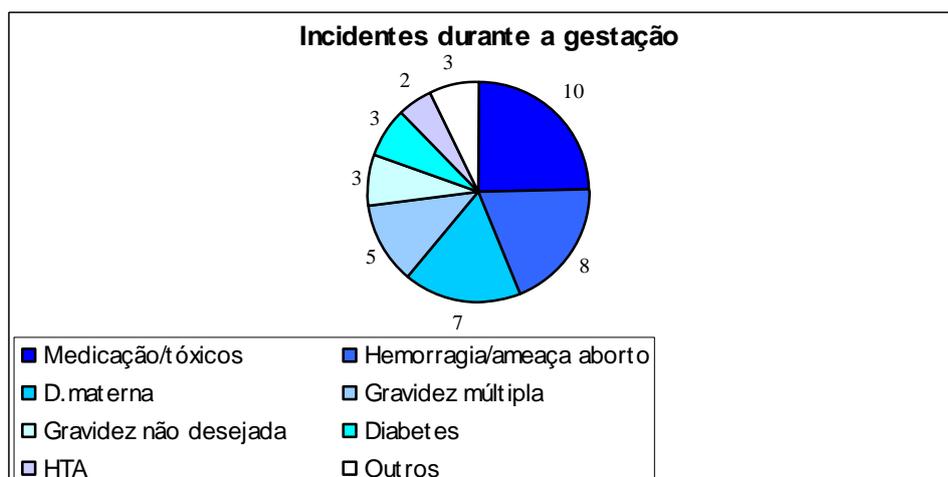


Figura IV.11- Incidentes durante a gestação de 120 crianças com PEA.

A maioria das crianças com PEA nasceu de primeira (38%) ou de segunda gestação (30%). Dez mães eram multigestas (> quarta gestação).

Conhecemos a idade gestacional em 110 das 120 crianças. A grande maioria (96.4%) nasceu de termo (37 a 42 semanas de gestação). Quatro crianças nasceram prematuras (duas com 36, uma com 34 e outra com 31 semanas).

### Antecedentes perinatais

O Parto foi hospitalar em 115 crianças, era desconhecido em cinco.

Predominaram os partos eutócicos (56%). O parto por cesariana registou-se em 25% dos casos. A apresentação foi pélvica em quatro crianças.

### Antecedentes neonatais

Em 31 crianças (25.8%) houve registo de algum incidente ao nascimento.

Só foram considerados para este trabalho os incidentes referidos no boletim de saúde infantil e juvenil (BSIJ) ou noutra forma de registo médico. A asfixia foi o incidente mais frequente, atingindo 15 crianças, oito das quais apresentavam alterações congénitas (duas com trissomia 21, uma com a síndrome de X frágil, uma com displasia septo-óptica, uma com a síndrome de rubéola congénita, uma síndrome de Marfan ou FG, um caso de ACIU e surdez e uma criança com sinais dismórficos minor). O baixo peso e/ou ACIU verificaram-se em dez crianças, as anomalias congénitas foram referidas em seis (cardiopatia-três, pé boto-dois e gastrosquisis-um). Estavam registadas alterações ao exame neurológico e/ou convulsões neonatais em cinco crianças (figura IV.12).

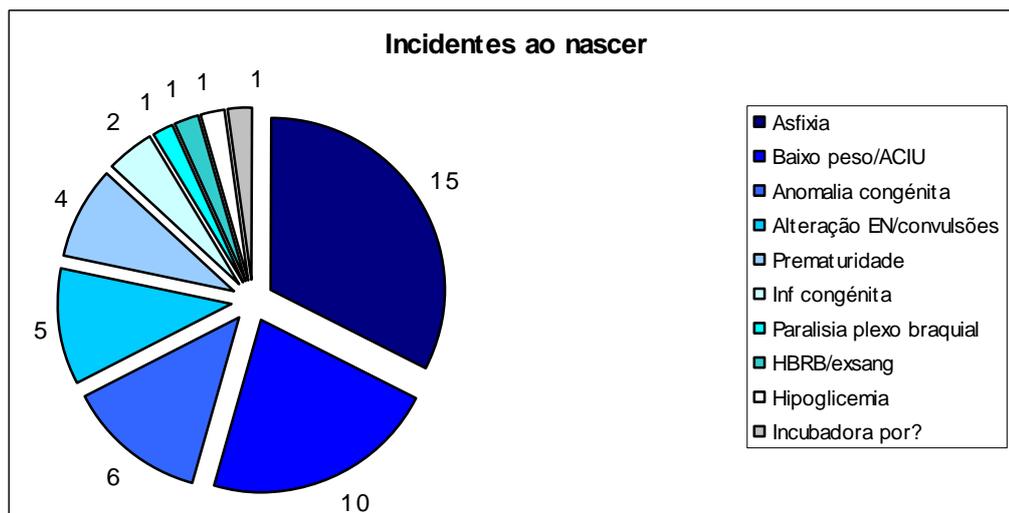


Figura IV.12 - Tipo de incidentes ao nascimento de 120 crianças com PEA.

Só foi possível obter o registo do valor do índice de Apgar (IA) ao primeiro minuto em 55 das 120 crianças (45.8%) que foi inferior a sete em nove. Ao quinto minuto já foi possível obter este resultado em 94 crianças (78.3%) e em nenhuma foi inferior a sete. Treze de 103 crianças (12.6%) tiveram necessidade de reanimação. Dez foram ventiladas com máscara e três necessitaram de entubação endotraqueal (2.9%).

### Somatometria ao nascer

O peso ao nascer estava registado em 105/120 crianças (87.5%). Nasceram com baixo peso dez crianças. O atraso de crescimento intrauterino foi verificado em três. A macrossomia registou-se em 23/105 (21.9%).

Foi possível conhecer o comprimento ao nascer em 73 das 120 crianças (60.8%). Uma criança apresentava comprimento abaixo do P10 e cinco tinham um comprimento superior ao P90 para a idade gestacional.

O perímetro craniano (PC) ao nascer estava registado em 57 crianças (47.5%), duas apresentavam microcefalia e 12 (21%) macrocefalia.

A figura IV.13 representa a distribuição por percentis do peso, comprimento e perímetro craniano ao nascimento.

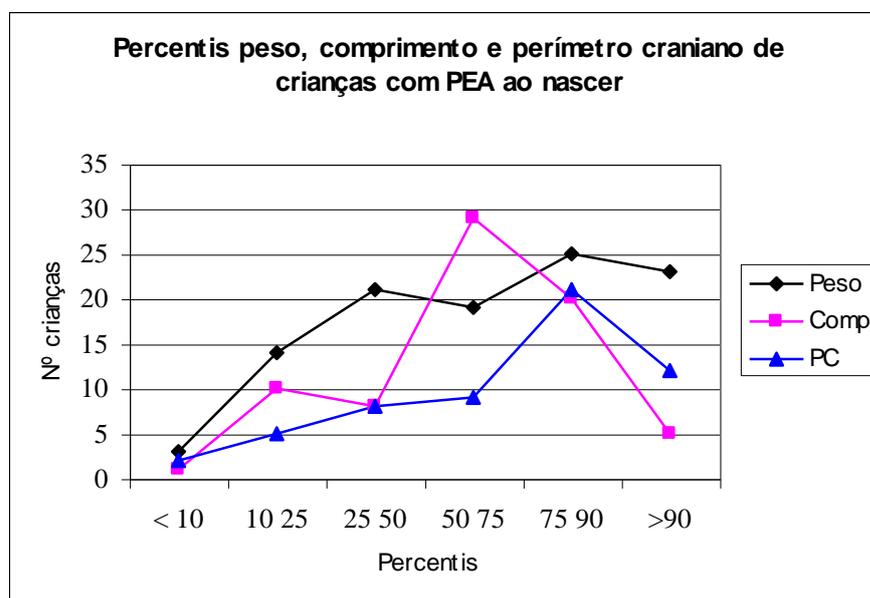


Figura IV.13 - Distribuição por percentis do peso (n=105), comprimento (n=73) e perímetro craneano (n=57) de crianças com PEA ao nascer.

## Antecedentes pós neonatais

### Doenças ou problemas não neurológicos

A grande maioria das crianças com PEA [93/120 (77.5%)] não apresentava ou tinha apresentado qualquer outro problema relevante de saúde para além do autismo. Nas restantes 27 crianças (22.5%) estavam registados outros problemas, predominando as infecções respiratórias altas de repetição em 12 (submetidas a intervenção cirúrgica do foro otorrinolaringológico-dez), seguindo-se a asma em seis. Três crianças (2.5%) foram operadas a estenose hipertrófica do piloro. Duas crianças tiveram internamento por gastroenterite aguda grave com desidratação (figura IV.14).

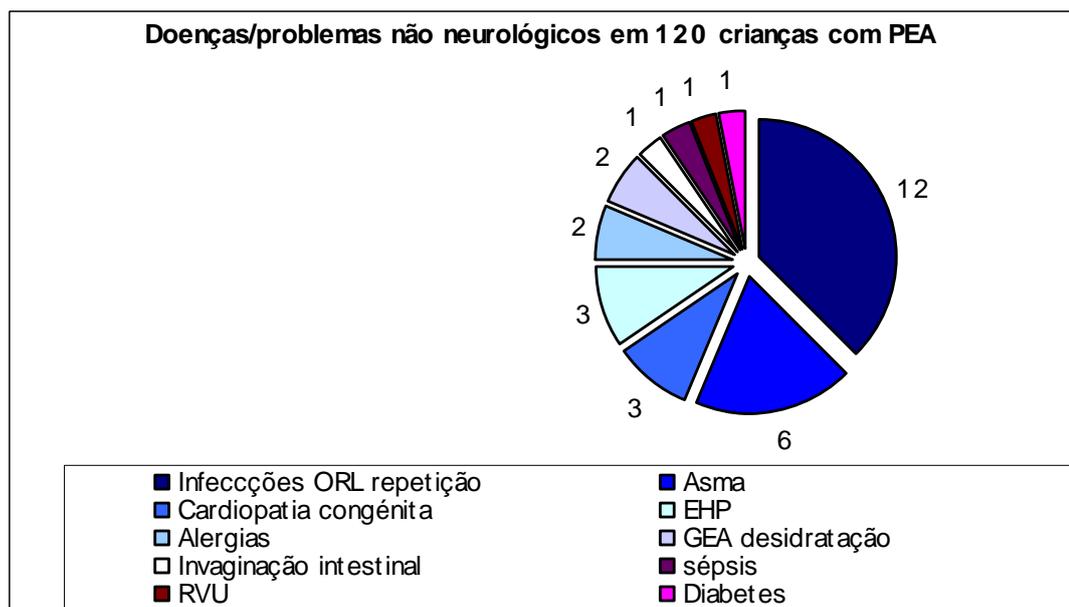


Figura IV.14– Problemas ou doenças não neurológicas em 120 crianças com PEA.

## História e problemas de neurodesenvolvimento

### Idade de início

Em 66 das 120 crianças (55%) o início dos problemas de comportamento ou de desenvolvimento foi detectado no primeiro ano de vida, em 38% no segundo e em 7% no terceiro. Em todos os casos a clínica foi notada até ao terceiro ano de vida.

Dos problemas que motivaram a preocupação inicial, o mais referido [65/120 (54.2%)] foi o atraso nas aquisições do desenvolvimento psicomotor. Em 29/120 (24.2%), notou-se atraso na aquisição da linguagem. A perda de capacidades previamente adquiridas foi a principal queixa em 14/120 (11.7%) crianças. Os problemas de comportamento (medos, birras excessivas, relações sociais anómalas) foram os motivos de alerta inicial em oito crianças e o desenvolvimento desviante (leitura precoce) em quatro (figura IV.15).



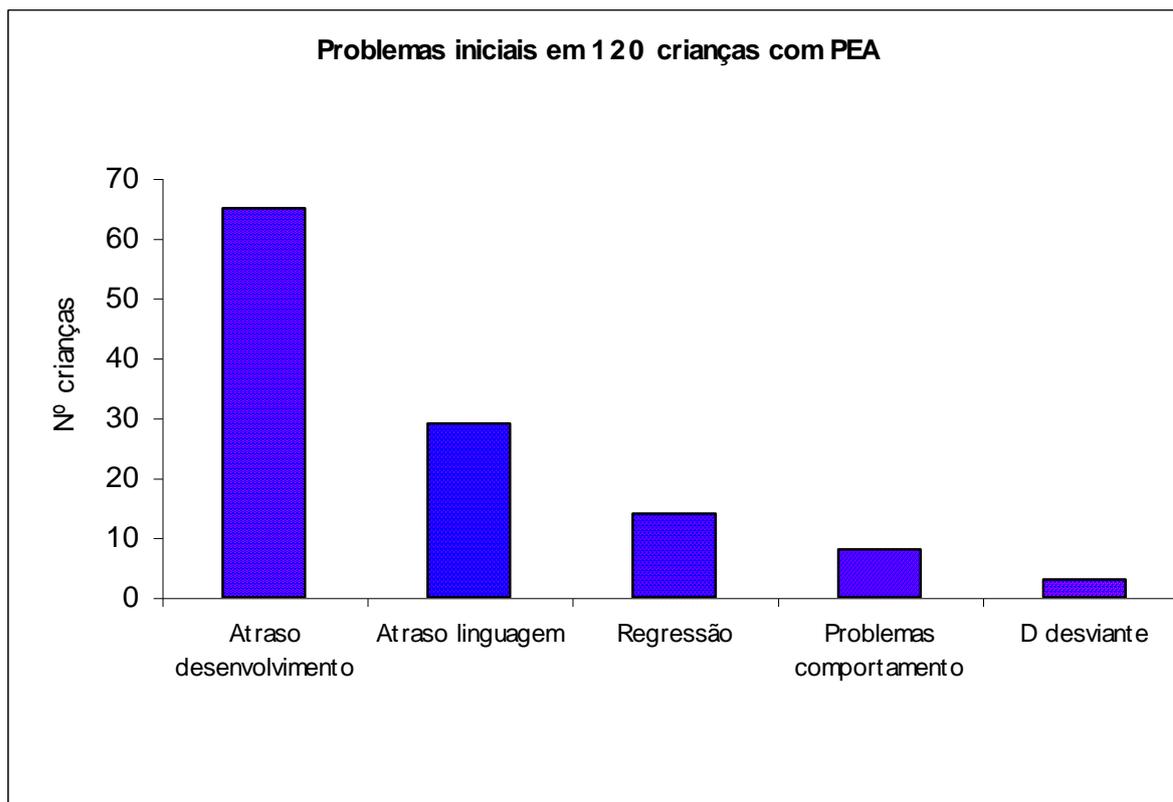


Figura IV.15 - Problemas de desenvolvimento e de comportamento que motivaram preocupação inicial nas 120 crianças com PEA.

Analisando em conjunto os tipos de problemas que motivaram preocupação e a idade em que tiveram início, verificámos que o que preocupou quase exclusivamente no primeiro ano de vida foi o atraso global nas aquisições de desenvolvimento. O atraso de linguagem e a perda de aquisições foram as fontes de preocupação mais frequentes no segundo ano. Os problemas de comportamento isolados foram as queixas mais comuns do terceiro ano.

### **História de desenvolvimento**

Foi possível conhecer a idade do início da marcha (andar sem apoio) em 108 crianças. A idade variou entre os 10 e os 120 meses (uma criança com síndrome de Angelman), com uma mediana de 18 meses (P10-12, P90- 40) (figura IV.16). Se destes cálculos excluirmos oito crianças que iniciaram a marcha em idades muito tardias (entre os 60 e os 120 meses) nas restantes 100 crianças cuja idade variou entre os 10 e os 48 meses a mediana passou a ser de 17.5 meses (P10-12, P90-36).

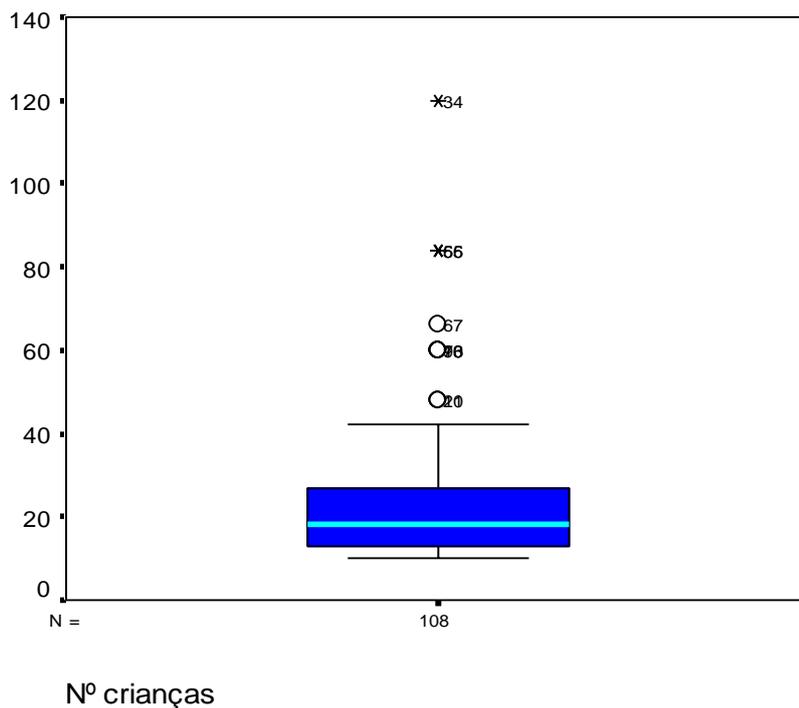


Figura IV.16- Idade de aquisição da marcha independente em 108 crianças com PEA.

A idade de aquisição das primeiras palavras com significado para além de “mamã” e de “papá” foi conhecida em 73 crianças. Essa idade variou entre os 8 e os 120 meses com uma mediana de 24 meses (P10-12, P90-76.8). Ainda não tinham adquirido qualquer palavra funcional 41/120 crianças (34.2%) (figura IV.17). Se excluirmos desta análise seis crianças com idades extremas de início das primeiras palavras (84 aos 120 meses), nas restantes 67 a idade mediana mantêve-se nos 24 meses (P10-12, P90-48).

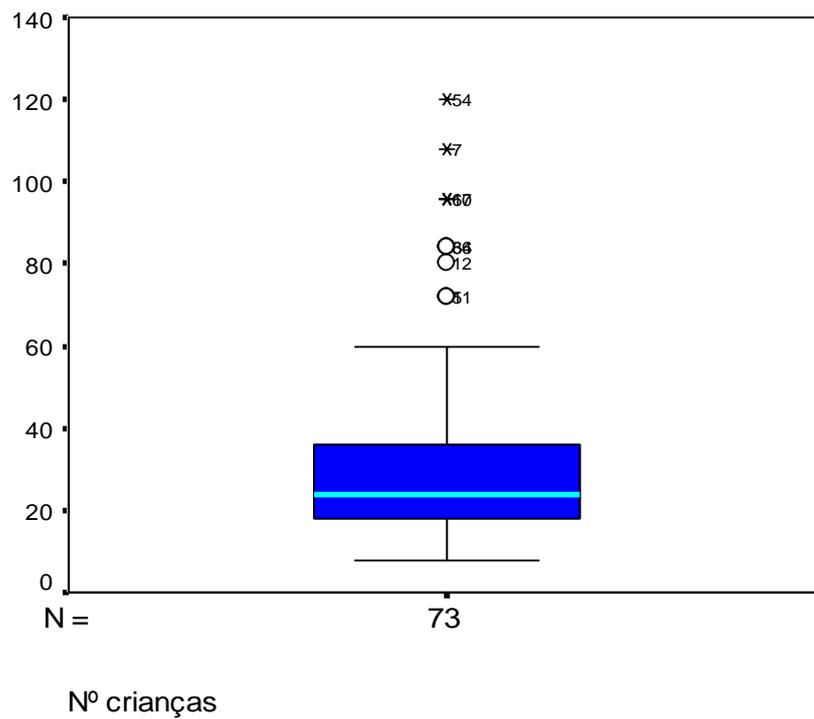


Figura IV.17-Idade de início das primeiras palavras em 73 crianças com PEA.

A idade de início das primeiras frases era conhecida em 52 crianças e ainda não foi adquirida qualquer frase em 60/120 crianças (50%). No grupo das crianças em que essa aquisição era conhecida, a idade de início das primeiras frases variou de 12 a 120 meses com uma mediana de 36 meses (P10-24, P90-80.4) (figura IV.18).

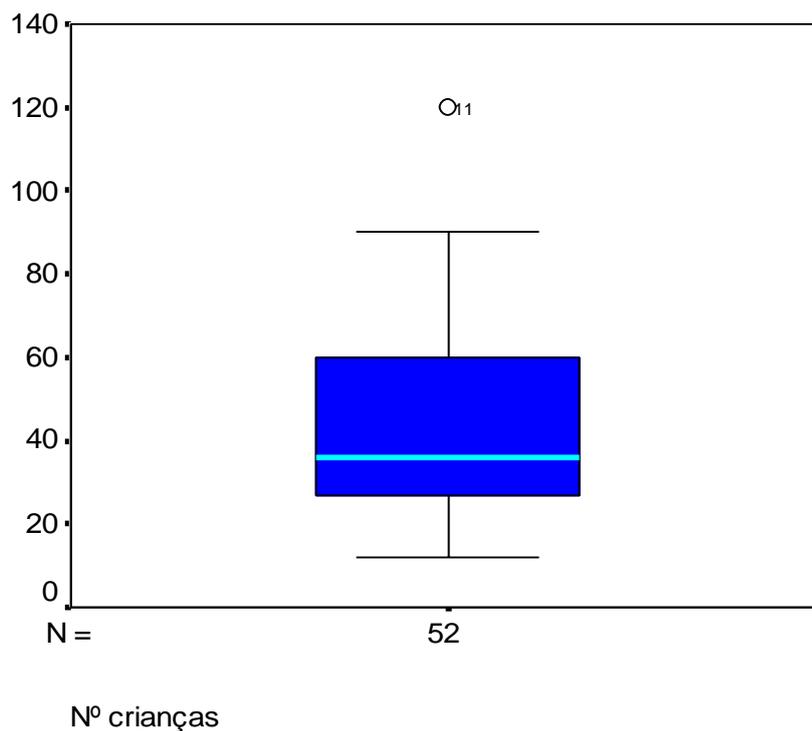


Figura IV.18 -Idade de aquisição das primeiras frases em 52 crianças com PEA.

## Caracterização social das famílias e antecedentes familiares

### História social

A maioria das crianças [110/120 (91.7%)] vivia com os pais. Por se tratarem de casos sociais complexos, oito (6.7%) destas crianças estavam a cargo de instituições e duas viviam com as avós.

Eram de etnia caucasiana 115/120 (95.8%) crianças; as restantes eram de etnia africana.

### Nível social

A classe social foi avaliada pela escala de Graffar em 105/120 crianças (87.5%). Predominavam as classes sociais IV (41%), III (24.8%) e I (18.1%) (figura IV.19).

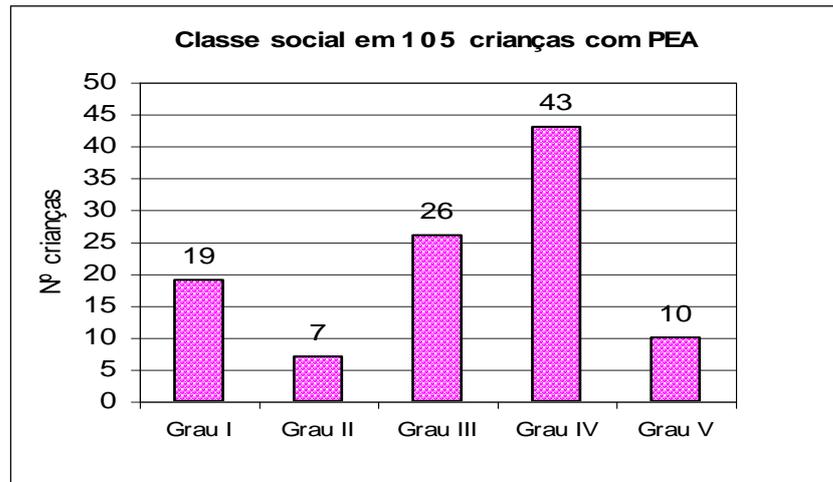


Figura IV.19- Classe social avaliada pela escala de Graffar em 105 crianças com PEA.

### Antecedentes familiares

Dos 118 casais pais das 120 crianças com PEA (dois pares de gémeos) a sua grande maioria 93/118 (78.8%), eram casados e viviam juntos. Onze casais eram divorciados (9.3%). Havia quatro mães solteiras e uma viúva. O estado civil em nove mães era desconhecido.

A maioria das crianças (80/120) apresentava apenas um(a) irmão(ã) ou eram filhos(as) únicos(as). Nove crianças tinham quatro ou mais irmãos. Em trinta das 120 (25%) crianças estavam registados irmãos mais novos (figura IV.20).

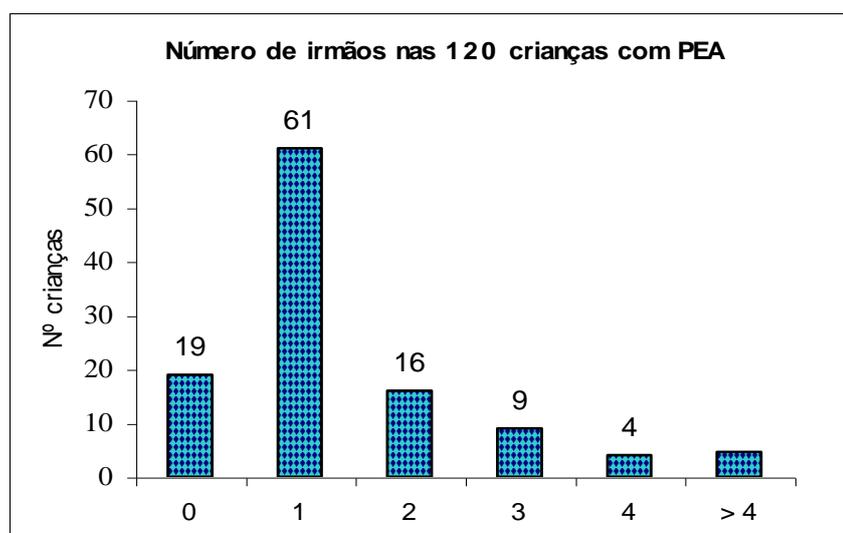


Figura IV.20 - Número de irmãos nas 120 crianças com PEA.

A média dos elementos do agregado familiar foi de 4.3 indivíduos (Continente - 4.1, Açores – 5.2), variando de dois a oito.

### **Patologia familiar**

A informação sobre a patologia familiar foi obtida exclusivamente por entrevista aos acompanhantes, no decurso da colheita da HC, não tendo sido confirmada através de contacto com o médico assistente. Registámos uma história familiar (1º grau) positiva para patologia do foro neurológico e/ou psiquiátrico em 57 de 115 crianças (49.6%). Em 58 não detectámos patologia de relevo e nas restantes cinco não foi possível a colheita destes dados.

A dificuldade de aprendizagem (problemas precoces nas aquisições do desenvolvimento psicomotor e/ou dificuldades escolares) foi o problema mais vezes referido. Afectava 14 das mães das 115 crianças (12.2%), bem como os irmãos de 14 das 115 crianças (12.2%).

O diagnóstico de depressão, prévio ao nascimento da criança com autismo, foi referido em nove (7.8%) mães. Nos pais o problema mais vezes referido foi o alcoolismo em oito (7%). O diagnóstico de esquizofrenia era conhecido em dois pais.

Um pai sofria de diabetes insulino dependente.

Quatro das 118 famílias (3.4%) apresentavam dois filhos com o diagnóstico de PEA, incluindo os dois pares de irmãos gémeos.

### **Resultados obtidos ao exame objectivo das 120 crianças**

A idade de observação e de colheita da HC variou entre os 7.4 e os 11.6 anos com uma mediana de 9.9 ( P10-8.6, P90-11.1).

#### **Crescimento**

Das 120 crianças com PEA, em 95 (79.2%) foi possível avaliar o peso durante a observação; em 50/95 (52.6%) era igual ou superior ao P75. A estatura foi avaliada em 90 crianças; em 37/90 (41.1%) foi igual ou superior ao P75 (figura IV.21).

O peso e a estatura foram inferiores ao P5 respectivamente em 6/95 (6.3%) e 7/90 (7.8%) das crianças.

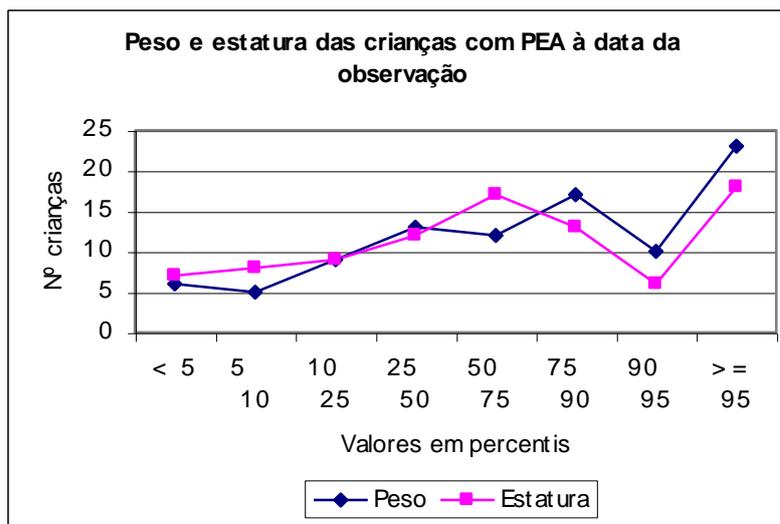


Figura IV.21- Peso (n=95) e estatura (n=90) na data da observação das crianças com PEA.

O perímetro craniano foi avaliado em 115 crianças; era superior ao P50 em 65 (56.5%) e superior ou igual a dois desvios padrões da média em 29 (25.2%). Registrou-se microcefalia em 10/115 crianças (8.7%) (figura IV.22).

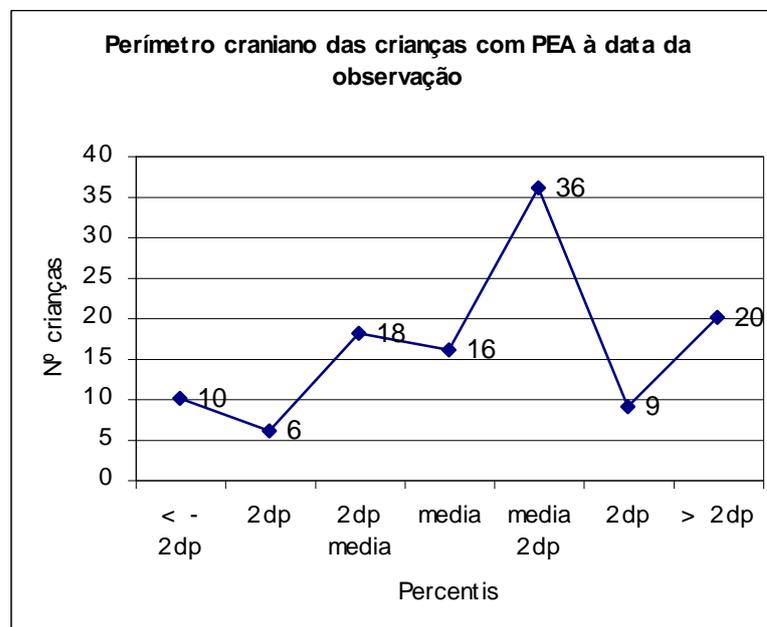


Figura IV.22- Perímetro craniano (n=115) das crianças com PEA na data da observação.

### **Exame neurológico**

O exame neurológico clássico foi considerado patológico em 24/120 (20%) crianças. A hipotonia foi a alteração neurológica mais vezes registada (nove), seguida de ataxia (oito) e sinais neurológicos piramidais (tetraparésia-uma, hemiparésia-duas, hipertonia-duas); a incoordenação motora com tremor foi notada em duas crianças.

### **Sinais dismórficos e outras anomalias**

Estavam presentes sinais dismórficos em 22/120 crianças (18.3%), (não foram considerados isoladamente os casos de micro ou de macrocefalia). Em seis casos estes dismorfismos sugeriam o diagnóstico clínico das síndromes de Down em quatro, de X Frágil num e de Angelman noutra. Em quatro crianças eram evidentes vários dismorfismos compatíveis com o diagnóstico de síndromes malformativas; duas apresentavam algumas características específicas (uma da síndrome de Marfan ou FG e um caso de osteodistrofia de Albright) e nas outras duas tratava-se de síndromes polimalformativas não identificadas. As restantes 12 crianças apresentavam sinais dismórficos *minor que* envolviam predominantemente a face e as mãos.

Não foram detectadas organomegalias em nenhuma das 120 crianças.

### **Manchas cutâneas**

A observação das crianças incluiu a procura sistemática de alterações da coloração cutânea. Em sete foram objectivadas algum tipo de máculas (em cinco eram hiper pigmentadas e em duas hipócromicas); em nenhuma destas crianças foi feito o diagnóstico de síndrome neurocutâneo.

### **Visão e audição**

Em 23/120 crianças (19.2%) estavam registadas anomalias visuais (erros de refração em onze, estrabismo em nove e cegueira em três).

Anteriormente ao trabalho 71 das 120 crianças (59.2%) haviam sido submetidas a avaliação formal da acuidade auditiva, por potenciais evocados auditivos. Foi diagnosticada surdez neurosensorial em cinco. Nas 49 crianças que não foram sujeitas a este tipo de avaliação não havia suspeita por parte dos pais, professores ou médicos assistentes de diminuição da acuidade auditiva.



### **Epilepsia**

A epilepsia estava registada em 19/120 crianças (15.8%). Duas tiveram episódios convulsivos nos dois primeiros anos de vida, estando sem medicação antiepiléptica na data da observação. Em onze as convulsões estavam controladas sob medicação, oito em monoterapia e três com dois fármacos antiepiléticos. Seis das dezanove crianças (31.6%) mantinham episódios críticos apesar da polimedicação antiepiléptica.

### **Outros problemas**

Os problemas do sono foram referidos em 33/120 crianças (27.5%). As alterações comportamentais do tipo de agitação psicomotora, hiperactividade ou agressividade foram descritos em cerca de um quarto das crianças 29/120 (24.2%). Os problemas alimentares foram relatados em 13/120 crianças (10.8%).

### **Avaliação funcional**

#### **Quocientes de desenvolvimento e de inteligência**

A aplicação formal de instrumentos de avaliação cognitiva directa foi possível em 109 das 120 crianças (90.8%). Estas provas não foram passíveis de utilização em onze crianças por apresentarem défices funcionais profundos ou distúrbios comportamentais incompatíveis com uma avaliação directa. Nestes casos, apoiámo-nos nos resultados do comportamento adaptativo (informação dos acompanhantes), para a classificação do nível funcional.

Com a prova Griffiths avaliámos 85/120 crianças (70.8%), com uma idade cronológica entre 6.7 e os 11.6 anos, com uma mediana de 9.9 (P10-8.4, P90-11.1). Os resultados do quociente de desenvolvimento global (QDG) e das diferentes subescalas que compõem a prova, incluindo os quocientes de desenvolvimento locomotor (QDM), pessoal social (QDP/S), de audição-linguagem (QDL), óculo-manual (QDO/M), de realização (QDR) e de raciocínio prático (QDR/P), estão representados no quadro IV.4 . Os resultados obtidos com a prova Griffiths revelaram uma mediana de 29 no QDG, a nível de deficiência mental severa. A área do raciocínio prático era a mais deficiente seguida da área da audição e linguagem com uma mediana de 18, bastante inferior ao QDG. Com excepção da área locomotora, a área da realização foi aquela em que se verificou melhor desempenho, com uma mediana de 33, seguida das áreas da coordenação óculo-manual e pessoal-social ambas com uma mediana de 27.

Quadro IV.4- resultados da prova Griffiths em 85 crianças com PEA.

		QD	QD	QD	QD	QD	QD	QD
--	--	----	----	----	----	----	----	----

	Global	Locomotor	Pessoal social	Audição linguagem	Óculo-manual	Realização	Raciocínio prático	
Número	85	85	85	85	85	85	85	
Média	32,7	41,4	30,8	23,1	34,4	35,4	12,1	
Mediana	29,0	38,0	27,0	18,0	27,0	33,0	,0	
Desvio padrão	16,3	17,9	15,6	16,7	21,6	18,6	20,9	
Mínimo	8,0	12,0	9,0	4,0	8,0	6,0	,0	
Máximo	76,0	91,0	86,0	90,0	87,0	89,0	77,0	
Percentis	10	14,6	18,6	14,0	9,0	13,0	11,6	,0
	25	21,0	27,5	18,6	12,0	19,0	22,0	,0
	50	29,0	38,0	27,0	18,0	27,0	33,0	,0
	75	40,0	55,0	39,5	28,5	42,0	44,0	22,0
	90	61,2	66,4	56,0	49,4	74,0	63,4	49,6

QD-quociente de desenvolvimento

A prova WISC foi aplicada em 24 crianças com uma idade cronológica que variou entre os 8.5 e os 11.4 anos, com uma mediana de 10.3 (P10-8.8, P90-11.2). Os resultados estão sumariados no quadro IV.5. Estas crianças apresentavam um valor mediano de 90.5, 92 e 84.5, respectivamente no QIG, no QIR e no QIV.

Quadro IV.5-Resultados da prova WISC em 24 crianças com PEA.

	QI Global	QI Realização	QI Verbal	
Número	24	24	24	
Média	87,7	92,8	83,3	
Mediana	90,5	92,0	84,5	
Desvio padrão	20,9	21,8	21,4	
Mínimo	50,0	50,0	50,0	
Máximo	124,0	127,0	119,0	
Percentis	10	54,5	54,0	50,0
	25	73,8	79,3	61,5
	50	90,5	92,0	84,5
	75	103,8	109,0	99,0
	90	115,5	124,0	113,5

QI-quociente intelectual

### Comportamento adaptativo

O questionário da escala de comportamento adaptativo foi aplicado a 114/120 (95%) das crianças com PEA. A mediana da idade cronológica foi de 120 meses (P10- 80.4, P90-134) (idade mínima de 80.4 e máxima de 139 meses). Os valores medianos obtidos das idades equivalentes (funcionais) nas áreas da comunicação, da autonomia, da socialização e do comportamento adaptativo global foram, respectivamente de 16, 29, 18 e 19.5 meses (quadro IV.6) .

Quadro IV.6- Resultados da entrevista Vineland em 114 crianças com PEA.

		Comunicação	Autonomia	Socialização	Global
Número		114	114	114	114
Média		27,3	32,9	21,4	27,0
Mediana		16,0	29,0	18,0	19,5
Desvio padrão		25,8	17,4	16,0	18,3
Mínimo		4,0	2,0	1,0	5,0
Máximo		126,0	88,0	80,0	87,0
Percentis	10	8,5	16,0	6,0	10,0
	25	11,0	18,0	10,0	13,0
	50	16,0	29,0	18,0	19,5
	75	32,3	39,5	29,3	36,3
	90	71,5	59,5	42,0	54,5

Nota: A cotação da escala Vineland é apresentada em idade equivalente (funcional) em meses.

### Classificação do nível funcional

Na nossa série adoptamos a classificação do nível mental estabelecido na CID-9 (página 81) com base nos resultados do QDG ou do QIG determinados por avaliação directa das crianças com as provas Griffiths ou WISC, ou indirectamente pelo questionário de comportamento adaptativo (escala Vineland).

Vinte das 120 crianças (16.7%) apresentavam resultados do QDG ou do QIG dentro dos valores normais e as restantes 100 (83.3%) revelaram resultados ao nível da deficiência mental (ligeira-15%, moderada-14%, severa-33% e profunda-21%) (figura IV.23).

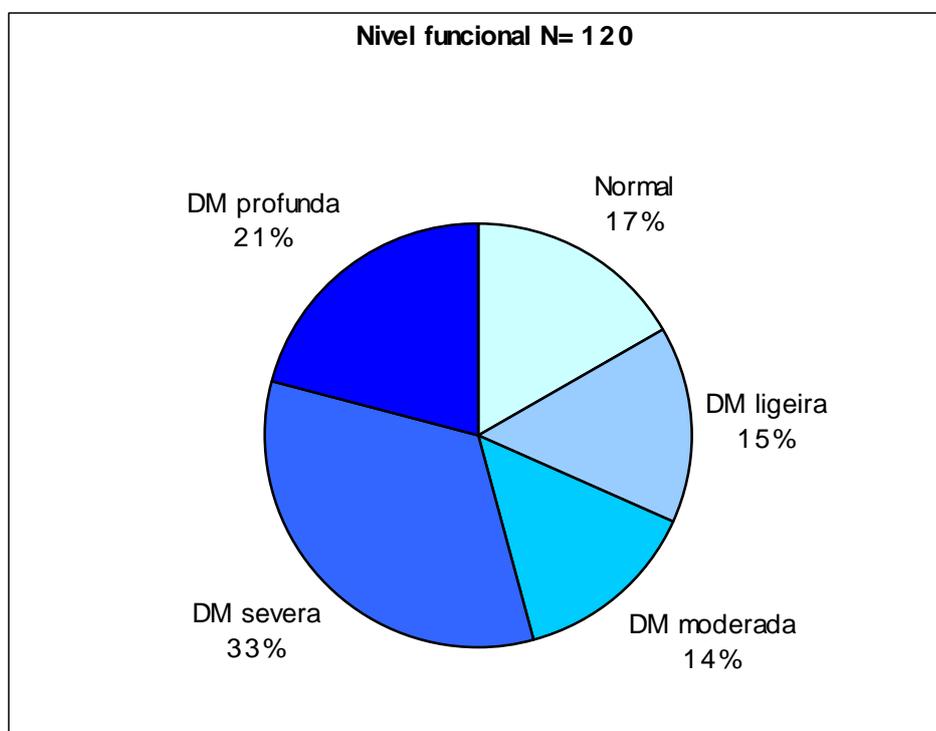


Figura IV.23- Nível funcional das 120 crianças com PEA.

## Autismo e co-morbilidade

**Em resumo**, após a colheita da HC, da análise de relatórios médicos e da observação directa de todas as crianças pela mesma equipa e com a mesma metodologia, podemos concluir que nesta população de 120 crianças, para além do autismo, frequentemente coexistiam outros problemas. A DM foi o problema mais frequente verificando-se em 83.3% das crianças, seguiram-se as alterações do sono em 27.5% dos casos. O comportamento desajustado, nomeadamente a agitação psicomotora, foi relatada em cerca de um quarto dos casos e a epilepsia em 15.8% das crianças. Os défices sensoriais mais graves como a cegueira e a surdez neurosensorial foram mais raros, respectivamente em 2.5% e 4.2% das crianças. As alterações neurológicas foram frequentes (20%), embora raramente graves. Os dismorfismos, presentes em 22 (18.3%) crianças, eram sinais minor em mais de metade (12) (figura IV.24).

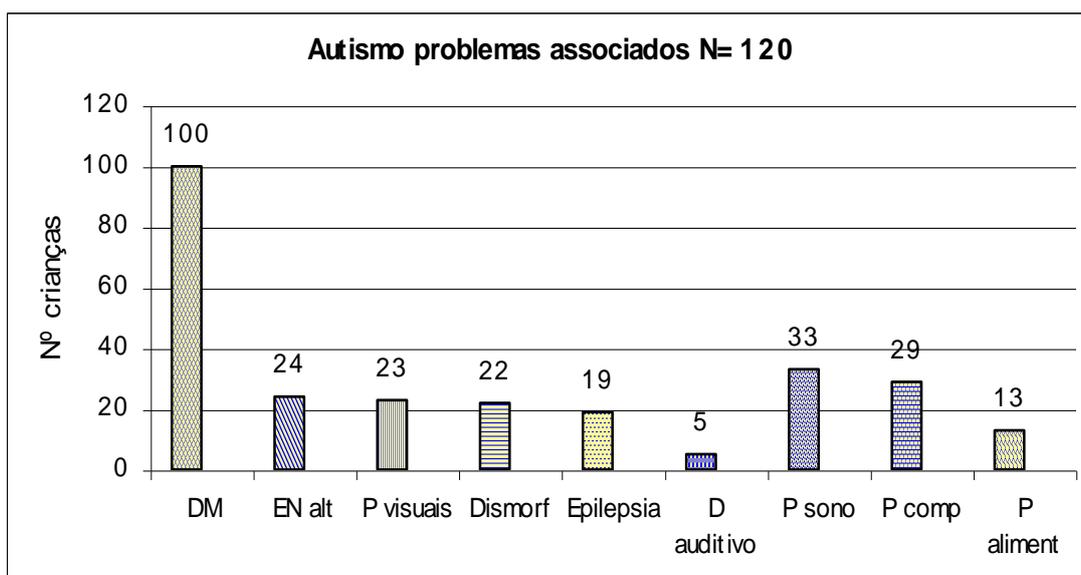


Figura IV.24- Autismo e problemas associados em 120 crianças.

## Medicação

Apresentamos os resultados da medicação neurológica; outros tipos de fármacos foram apenas pontualmente referidos. A 48 de 120 crianças (40%) era administrada diariamente medicação do foro neurológico. Os fármacos mais prescritos foram os neurolépticos, sendo administrados diariamente a 27/120 crianças (22.5%), seguidos dos antiépiléticos em 19/120 (15.8%). A fluoxetina estava prescrita em cinco crianças (4.2%) e o metilfenidato em três (2.5%). Outros tipos de medicamentos (piracetam, hidroxizina, clonidina) eram administrados a 12 crianças.

Dos neurolépticos, a tioridazina estava prescrita em 14 crianças, a risperidona em 11, o haloperidol em seis a levomopromazina e a olanzapina em uma criança cada e num caso era desconhecido. Sete crianças estavam medicadas com dois neurolépticos. Os antiepilépticos mais prescritos foram o valproato de sódio (onze) e a carbamazepina (quatro).

#### **IV.2.2. Entidades médicas associadas nas 120 crianças com PEA**

##### **Casos de PEA não idiopáticos**

Após a colheita da HC, a observação das crianças e a análise dos relatórios médicos e dos exames complementares de diagnóstico realizados previamente ao estudo, concluímos que 18 das 120 crianças (15%), apresentavam um distúrbio médico associado ao autismo, nomeadamente: anomalias cromossómicas em cinco [quatro trissomias 21 livres e uma microdelecção no cromossoma 15 (15q11-q13) materno] e alterações moleculares com mutações no gene FMR-1 em três, [mutações dinâmicas com aumento do número de tripletos CGG na Região transcrita não traduzida do gene, as três com mutação completa em termos de amplificação do triplete (CGG)<sub>n</sub> e metilação no gene FMR-1]; infecções cerebrais em quatro (duas infecções congénitas - um caso de rubéola e outro de *citomegalovírus* dois casos de infecções pós-neonatais - uma encefalopatia vírica aos 20 meses e um caso de meningite bacteriana aos dois anos); síndromes genéticas polimalformativas em quatro, embora sem diagnóstico definitivo (suspeitas da síndrome de Marfan ou FG e osteodistrofia de Albright, num caso cada e duas crianças com síndromes malformativas desconhecidas); um caso de displasia septo-óptica e uma criança com história perinatal compatível com encefalopatia hipoxico-isquémica grave (figura IV.25).

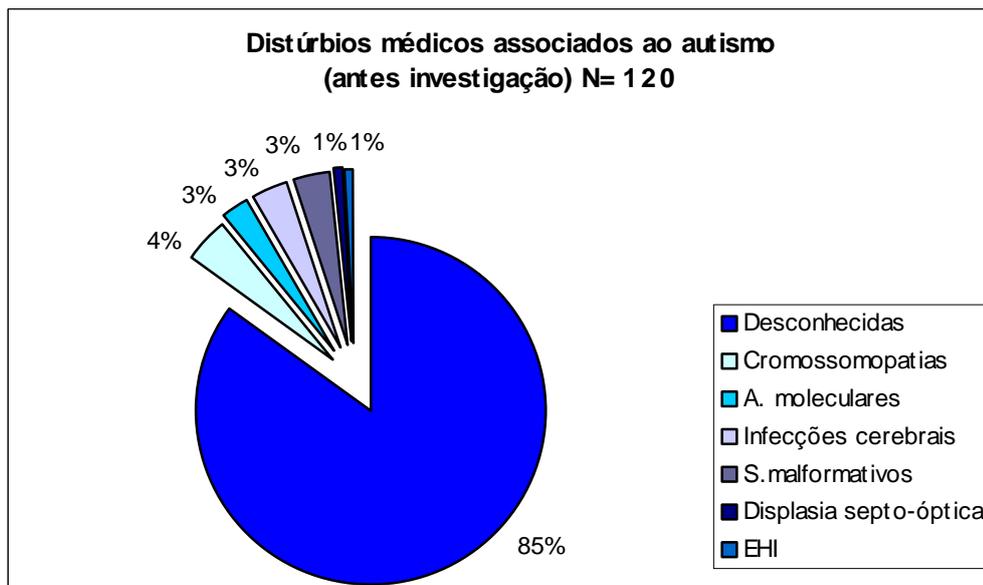


Figura IV.25- Distúrbios médicos nas 120 crianças com PEA antes da investigação laboratorial realizada no estudo.

### Casos de PEA idiopáticos (antes da investigação laboratorial)

Nas restantes 102/120 crianças (85%) não era evidente qualquer entidade médica associada ao quadro de autismo.

Nestas 102 crianças foi proposto aos pais ou responsáveis legais a realização de uma investigação laboratorial alargada, previamente definida na metodologia (páginas 85 e 86). Realizou-se a investigação completa em 56/102 (54.9%) e parcial em 36/102 (35.3%). Em 10/102 crianças (9.8%) não foi possível proceder a qualquer estudo laboratorial, porque os pais recusaram ou por dificuldade em se deslocarem ao local das colheitas. Tivemos a preocupação de não repetir exames já realizados, por este facto os ECD foram efectuados em diferentes laboratórios.

O quadro IV.7 que se segue, sumaria os tipos de exames realizados (antes ou no decurso do estudo) e seus resultados nas 102 crianças com autismo aparentemente idiopático.

Foram realizados exames de citogenética em 82/102 (80.4%), caracterização molecular da síndrome de X frágil FRAXA-76/102 (74.5%) e FRAXE-60/102 (58.8%), estudos metabólicos [aminoácidos plasmáticos (AAP)-80/102 (78.4%), aminoácidos urinários (AAU)- 76/102 (74.5%), ácidos orgânicos (AO)-74/102 (72.5%), transferrina deficiente em carboidratos (CDT)-62/102 (60.8%), lactato- 69/102 (67.6%), metabolitos púricos e pirimidínicos (P/P)-58/102(56.9%), oligossacáridos (O)-59/102(57.8%), mucopolissacáridos(Mu)-59/102 (57.8%), teste de Bratton-Marshall (BM)-62/102 (60.8%), ácido guanidinoacético (GAA) e creatina- 34/102 (33.3%), estudo da função tiroideia: T3,

T4 e TSH- 65/102 (63.7%), hemograma- 61/102 (59.8%) e bioquímica corrente (função hepática, função renal, creatinaquinase e ácido úrico)- 61/102 (59.8%).

Os resultados foram normais em todos os exames realizados, com excepção do nível plasmático do ácido láctico que estava elevado em 14 crianças (20.3%) e do cariótipo que estava alterado numa criança (delecção do braço curto de cromossoma 9) (quadro IV.6). A síndrome 9p- foi detectada numa criança sem dismorfismos aparentes, com um quadro de autismo atípico com nível intelectual normal. A investigação por citogenética molecular *fluorescence in situ hybridization* (FISH) revelou uma delecção no cromossoma 9 (9p24 pter) que inclui a Região específica da sonda telomérica (PAC43N6). Os pais e a irmã apresentaram investigação normal por citogenética molecular.

Quadro IV.7 - Exames complementares de diagnóstico realizados em 102 crianças com autismo aparentemente idiopático.

ECD	Sim N° (% 102)	Resultados
		Alterado N° (% realizados)
<b>SANGUE</b>		
<b>Cariótipo</b>	<b>82 (80.4%)</b>	<b>1 (1.2)</b>
FRAXA	76 (74.5%)	0
FRAXE	60 (58.8%)	0
AA p	80 (78.4)	0
<b>Lactato plasma</b>	<b>69 (67.6%)</b>	<b>14 (20.3)</b>
Hormonas tiroideias	65 (63.7%)	0
Bioquímica	61 (59.8%)	0
Hemograma	61 (59.8%)	0
CDT	62 (60.8%)	0
<b>URINA</b>		
AA u	76 (74.5%)	0
AO	74 (72.5%)	0
Metabolitos púricos e pirimidínicos	58 (56.9%)	0
Bratton-Marshall	62 (60.8%)	0
Oligossacáridos	59 (57.8%)	0
Mucopolissacáridos	59 (57.8%)	0
GAA e Creatina	34 (33.3%)	0

Setenta e cinco crianças (73.5%) efectuaram exames de neuroimagem (RMN cerebral-51, TAC-24), tendo sido relatadas anomalias em 17 (22.7%). As alterações descritas no relatório pelo neurorradiologista eram inespecíficas e encontram-se resumidas no quadro IV.8 .

Quadro IV.8- Tipo de anomalias nos exames de neuroimagem em 17 crianças com autismo considerado idiopático.

RMN ou TAC- tipo de alterações	Nº
Atrofia inespecífica	6
Hipoplasia/disgenesia/agenesia corpo caloso	3
Alteração migração neuronal (polimocrigiria-2, heterotopias-1)	3
Quisto subaracnoideu	2
Atraso mielinização	2
Aumento IV ventrículo	1
Total	17

### Alterações metabólicas

O doseamento do lactato plasmático, realizado em 69/102 (67.6%), apresentava um valor superior ou igual a 2.5 mM pelo menos numa determinação em 14/69 crianças (20.3%), variando desde 2.5 até um valor máximo 6.86 mM, com um valor médio de  $3.5 \pm 1.3$ . A relação lactato/piruvato (L/P) foi possível de obter em 11 (79%) das 14 crianças com hiperlactacidémia. Esta relação estava elevada (superior a 24) em 9/11 (82%), variando de 22 a 54.7, com um valor médio de  $33.4 \pm 10.5$ .

Nas duas crianças em que a relação L/P não estava elevada, foi excluído um défice da enzima piruvato desidrogenase.

O estudo bioquímico da actividade enzimática da cadeia respiratória em mitocôndrias isoladas do músculo deltóide, bem como o estudo histológico do mesmo, foram efectuados em 11 (79%) das 14 crianças com hiperlactacidémia. Foi ainda estudado o DNAm para as mutações G8363A, A3243G, T3271C, T3256C, T8356C e deleções major.

O quadro IV.9 resume os achados clínicos, bioquímicos, histológicos, genéticos e a classificação diagnóstica nas 11 crianças que realizaram estudos de biópsia muscular. O estudo histológico foi normal à excepção de três crianças onde foi evidente a presença de gotículas lipídicas no sarcoplasma. Não foi encontrada nenhuma das anomalias pesquisadas do DNAm. Em seis crianças foram detectadas deficiências em um ou mais complexos enzimáticos da cadeia respiratória no músculo deltóide, nomeadamente nos complexos I (uma criança), IV (duas crianças), V (duas crianças), registando-se ainda um défice simultâneo nos complexos I e V noutra criança. De acordo com os critérios de diagnóstico adoptados de doença mitocondrial (página 83), em cinco destas onze crianças (45.5%) foi feito um diagnóstico de doença da cadeia respiratória mitocondrial *definitivo* (DCRMD), um de *provável* e cinco de *possível*.

Quadro IV.9 - Dados clínicos, bioquímicos, histológicos e genéticos de 11 crianças com autismo e hiperlactacidémia submetidas a BM.

Crianças (nº)	Sexo	Clínica	Lactato (mM)	L/P	Estudo histológico	DNAm	Actividade OXPHOS (%média/CS)	Diagnóstico (nº / tipo critérios)
---------------	------	---------	--------------	-----	--------------------	------	-------------------------------	-----------------------------------



1	M	Autismo típico grave, DML*	3.16*	32	Normal	Normal	Normal	Possível (2 minor)
2	M	Autismo típico grave, DMS*	2.50*	23.1	Normal	Normal	Normal	Possível (2 minor)
3	M	Autismo típico grave, DMS*	6.86*	47	Normal	Normal	C I (3%)** C V (28%)*	<b>Definitivo (1 major, 2 minor)</b>
4	F	Autismo típico grave, DMS *	3.64*	40.4	Normal	Normal	C IV (20%)*	Provável (3 minor)
5	M	Autismo atípico DML*	2.94*	24.5	Normal	Normal	Normal	Possível (2 minor)
6	M	Autismo típico grave, DMS*	2.76*	-	Normal	Normal	Normal	Possível (2 minor)
7	M	Autismo típico ligeir, DML*	2.66*	-	Normal	Normal	Normal	Possível (2 minor)
8	M	Autismo típico grave, DMS *	3.83*	54.7	Gotículas lipídicas	Normal	C I (2%) **	<b>Definitivo (1 major, 2 minor)</b>
9	M	Regressão Autismo típico grave, DMS*	2.67*	36	Gotículas lipídicas	Normal	C V (14%)**	<b>Definitivo (1 major, 2 minor)</b>
10	M	Autismo típico grave, DMM*	5.01*	32.7	Normal	Normal	C IV (11%)**	<b>Definitivo (1 major, 2 minor)</b>
11	M	Autismo típico grave, DMM*	2.82	24.3	Gotículas lipídicas	Normal	C V (12%)**	<b>Definitivo (1 major, 2 minor)</b>

DML=deficiência mental ligeira, DMM=deficiência mental moderada, DMS=deficiência mental severa, \*\*critério major; \*critério minor; CS=citrato synthase; C I= complexo da cadeia respiratória I; C IV= complexo da cadeia respiratóriaIV; C V= complexo da cadeia respiratória V, F=Feminino; M=masculino; n= número; L/P=lactato/piruvato, OXPHOS= fosforilação oxidativa.

## Entidades médicas associadas nas 120 crianças com PEA após investigação

Com o protocolo laboratorial adoptado neste trabalho, aos 18 casos de autismo não idiopático considerados no ínico do estudo epidemiológico, adicionámos seis novos diagnósticos (cinco casos DCRMD e um de cromossomopatia). Deste modo, poderemos concluir que 24 (20%) das 120 crianças com PEA apresentava uma entidade médica associada.

### Investigação genética

Das 96 crianças com autismo “idiopático” deste estudo epidemiológico, 49 (51%) fazem parte da amostra submetida a investigação genética. Na secção VII.1 apresenta-se de um modo sucinto alguns resultados em relação ao grupo total da investigação genética. Não seria razoável tratar em separado o subgrupo do estudo epidemiológico dado o seu reduzido número.

### IV.2.3. Escolas que frequentavam

No período de resposta ao inquérito (Maio a Setembro de 2000), ano lectivo 1999/2000, 45% das crianças (54/120) estavam integradas em escolas do 1º ciclo de ensino básico regular; destas 54, duas (3.7%) não necessitavam de apoio educativo, 41 (75.9%) tinham apoio do ensino especial integrado na sala de aulas regular e 11 (20.4%)

frequentavam diariamente salas de apoio permanente. As restantes 55% (66/120) frequentavam exclusivamente escolas especiais.

Lisboa e Vale do Tejo, foi a Região do País, onde se verificou a maior taxa de crianças a frequentar exclusivamente escolas especiais [34/50 (68%)], à excepção do Algarve onde as três crianças diagnosticadas se encontravam a frequentar a mesma escola especial. No entanto a diferença verificada entre o número de crianças a frequentar escolas especiais ou regulares nas diferentes regiões não tem significado estatístico ( $\chi^2 = 4.85$ ,  $p = 0.49$ ) (figura IV.26).

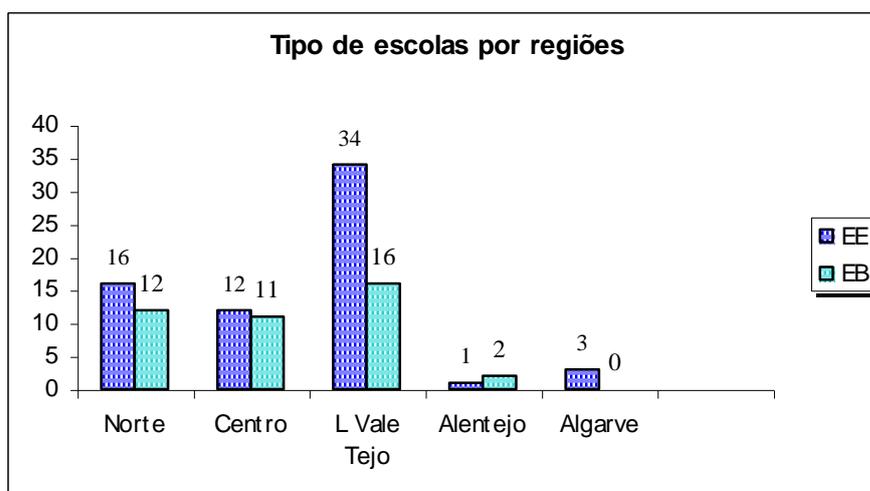


Figura IV.26- Tipo de escolas que as 120 crianças com autismo frequentavam por regiões.

Não foram pesquisados outro tipo de apoios educativos ou terapêuticos de que estas crianças pudessem beneficiar (terapia da fala, terapia ocupacional, apoio social ou outros).

Não foi possível conhecer a metodologia de ensino adoptada, nem a relação numérica entre os professores e os alunos com autismo.

#### IV.2.4. Acompanhamento e diagnóstico de autismo antes do estudo

A grande maioria das crianças 113/120 (94.2%) dispunha de acompanhamento médico e/ou psicológico regular. Só uma criança na Região Centro, duas na Região Norte e quatro na Região de Lisboa e Vale do Tejo não eram acompanhadas periodicamente.

Antes deste trabalho, o diagnóstico de autismo já era conhecido dos pais e/ou da equipa educativa em 65.8% das crianças (79/120). Foi na Região Norte onde se verificou a maior taxa de crianças com o diagnóstico conhecido 23/28 (82.1%) (figura IV. 27).

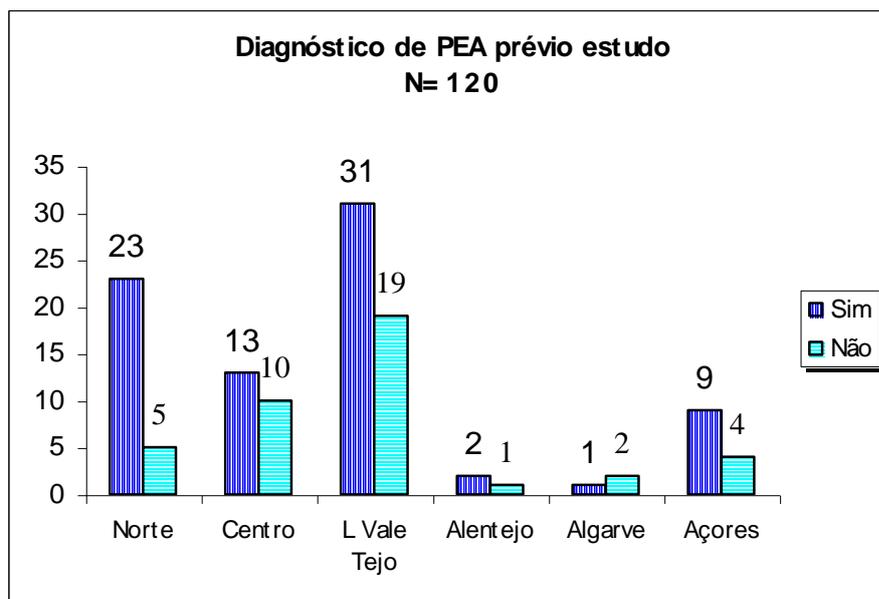


Figura IV.27- Número de casos com o diagnóstico de autismo antes do estudo epidemiológico por regiões.

Nas restantes 41 crianças (34.2%) o diagnóstico de autismo foi conhecido no decurso do estudo epidemiológico. Os diagnósticos existentes nas 120 crianças anteriormente a este trabalho estão discriminados na figura IV.28.

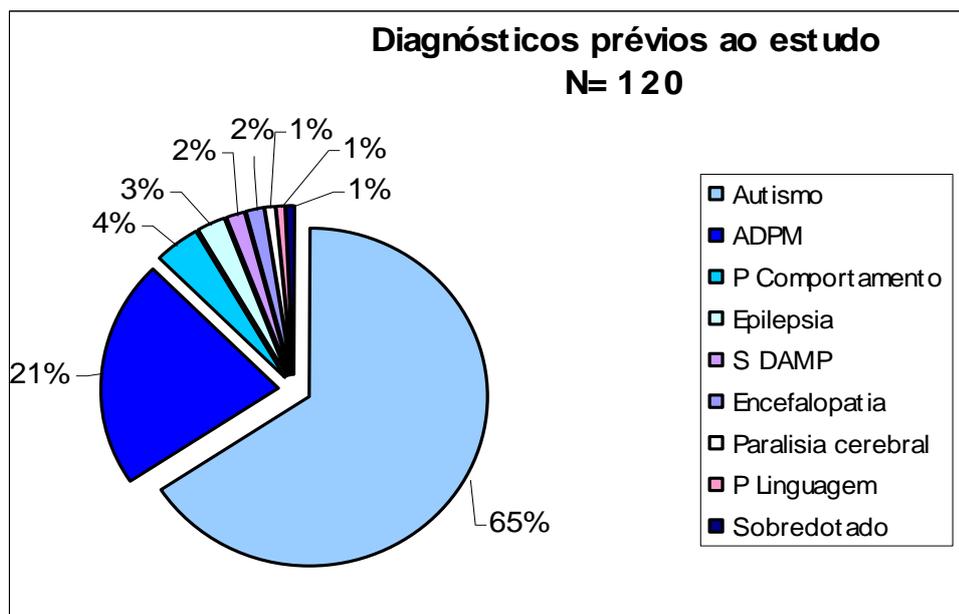


Figura IV.28.- Diagnósticos existentes nas 120 crianças antes do trabalho epidemiológico.

Os quadros 1 a 6 do anexo IV.3 discriminam por NUTSII e distritos, os locais onde estas crianças eram seguidas, o tipo de escola que frequentavam na data do inquérito e a existência ou não de diagnóstico de autismo antes deste trabalho.

### IV.3. Análise do grupo em que não se confirmou autismo

Em 85 das 205 crianças observadas (41.5%) não foi confirmado o diagnóstico de PEA. Neste subgrupo, a mediana do número de respostas positivas dadas pelos professores no questionário de rastreio foi de seis, variando de dois a doze (P10- 4, P90-9).

Eram do sexo masculino 57 crianças, com uma relação M/F de 2/1.

A maior parte das crianças em que o diagnóstico de PEA foi excluído, apresentava um nível funcional normal 52/85 (61.2%); nas restantes 33 (38.8%) confirmou-se a presença deficiência mental (ligeira-11%, moderada- 4%, severa- 5% e profunda- 20%).

A história de patologia familiar, conhecida em 80 destas crianças, foi positiva em 46 (57.5%) revelando: dificuldades de aprendizagem (36), epilepsia (três) e problemas psiquiátricos (toxicodependência-duas, depressão-três, alcoolismo-cinco).

A caracterização social foi possível em 73 crianças. Estas famílias pertenciam essencialmente a classes sociais baixas, graus IV (56.2%) e V ( 26%) de Graffar (figura IV.29).

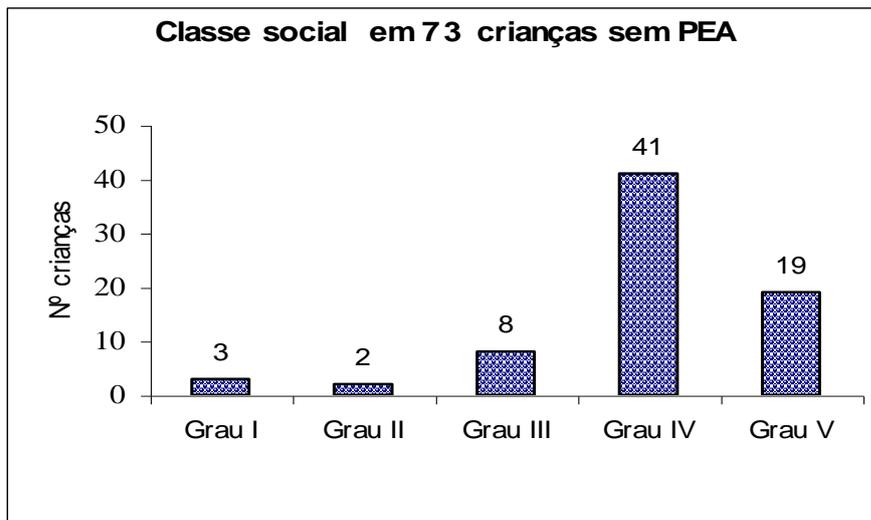


Figura IV. 29- Classe social avaliada pela escala de Graffar em 73 crianças sem autismo.

As hipóteses de diagnóstico clínico apontadas pela nossa equipa nas 85 crianças em que se refutou o diagnóstico de PEA estão representadas na figura IV.30. Predominou o diagnóstico de dificuldades de aprendizagem sem DM em 27/85 (31.8%), seguidas da DM isolada em 19 (22.4%). Foram consideradas com multideficiência 13 destas 85 crianças (15.3%) (figura IV.30).

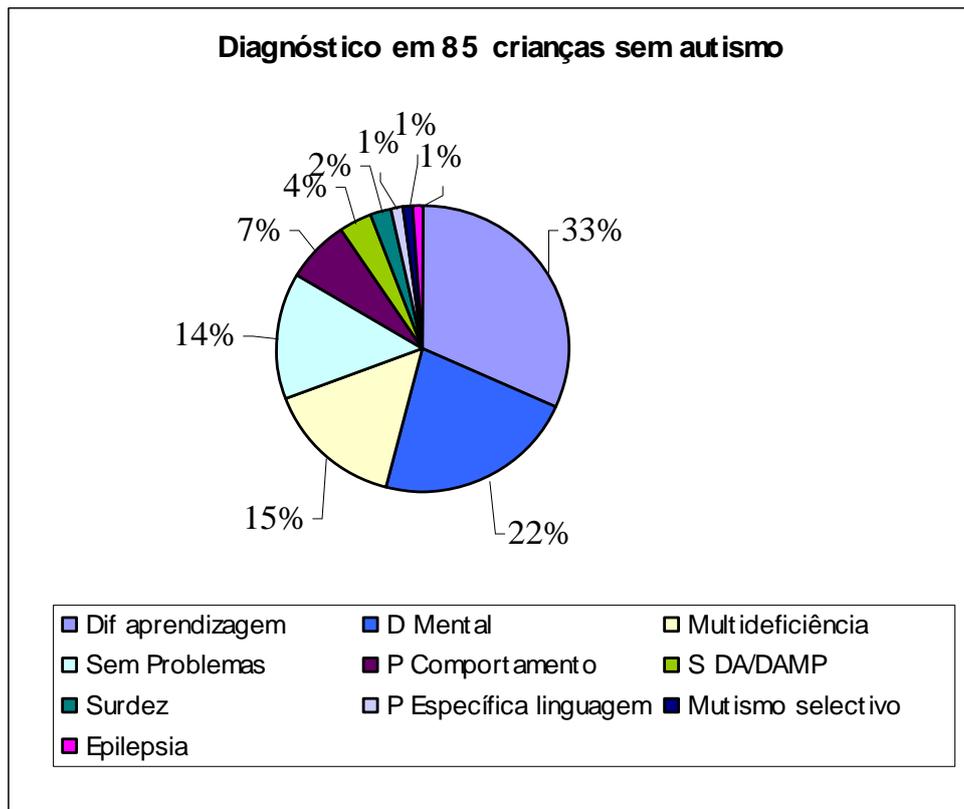


Figura IV.30-Diagnóstico realizado nas crianças em que não se confirmou a suspeita de PEA.

## IV.4. Análise comparativa de diferentes subgrupos clínicos

### IV.4.1. Grupos com e sem autismo

O grupo sem autismo apresentava uma relação M/F (2/1) inferior à do grupo com autismo (2.9/1), contudo esta diferença não revelou significado estatístico ( $P=0.34$ ). A taxa de DM no grupo sem autismo [33/85 (38.8%)] era inferior à do grupo com autismo [100/120 (83.3%)], tendo esta diferença significado estatístico ( $P=0.00$ ). A HF foi positiva em 46/80 crianças (57.5%) do grupo sem autismo versus 57/115 (49.5%) do grupo com autismo, mas esta diferença não revelou significado estatístico ( $P=0.34$ ) (quadro IV.10).

Quadro IV.10 - Comparação de características específicas entre o grupo com e sem PEA.

	Sexo		QIG/QDG		HF	
	M	F	DM	Sem DM	HF+	HF-
PEA (N=120)	89	31	100	20	57	58
Sem PEA (N=85)	57	28	33	52	46	34
Chi-square	x2=0.940		X2= 41.328		X2= 0.895	
Asymp.Sig.	p=0.34		p=0.00		p=0.344	

DM-dificiência mental, HF+ -história familiar positiva, HF- -história familiar negativa, F-feminino, M-masculino, QDG-quociente desenvolvimento global, QIG-quociente intelectual global.

Globalmente o grupo de crianças em que não se confirmou o diagnóstico de autismo pertencia a um nível social mais baixo, quando comparado com o grupo de crianças com autismo. O grupo de crianças sem autismo pertencia essencialmente às classes sociais graus IV e V de Graffar enquanto que o grupo com autismo pertencia às classes sociais grau IV, III e I; esta diferença evidenciou significado estatístico ( $X^2=21.73$ ,  $p=0.00$ ) (figura IV.31).

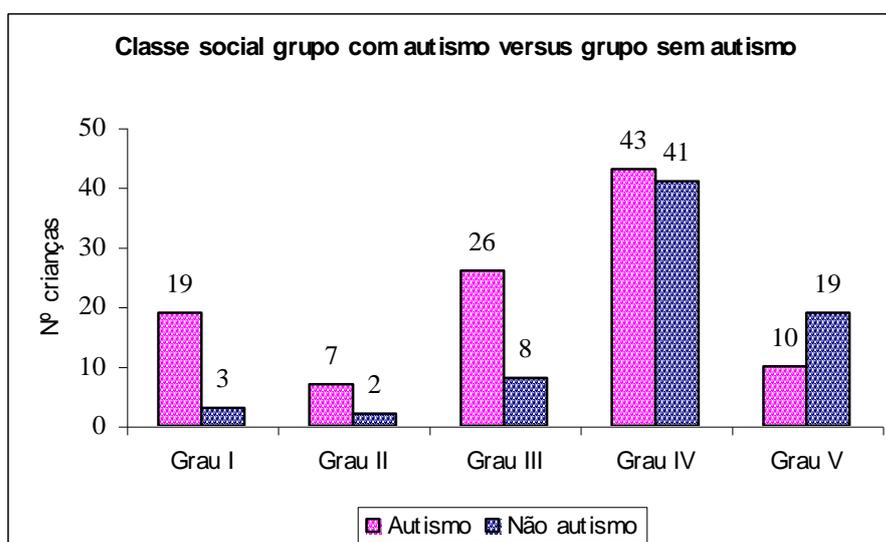


Figura IV.31- Classe social pela escala de Graffar nos grupos com e sem autismo.

Analisámos o número de respostas positivas dadas pelos professores nos questionários de rastreio por cada criança, e comparámos os resultados entre o grupo das crianças em que se confirmou o diagnóstico de autismo versus o grupo em que esse diagnóstico foi excluído.

O número de respostas positivas no grupo com PEA variou de quatro a doze, com um valor mediano de oito (P10-5. P90-11). No grupo sem PEA este número foi inferior, apresentando um valor mediano de seis, variando de dois a doze (P10- 4, P90-9). Esta diferença revelou-se estatisticamente significativa ( $p < 0.00$ ) (figura IV.32).

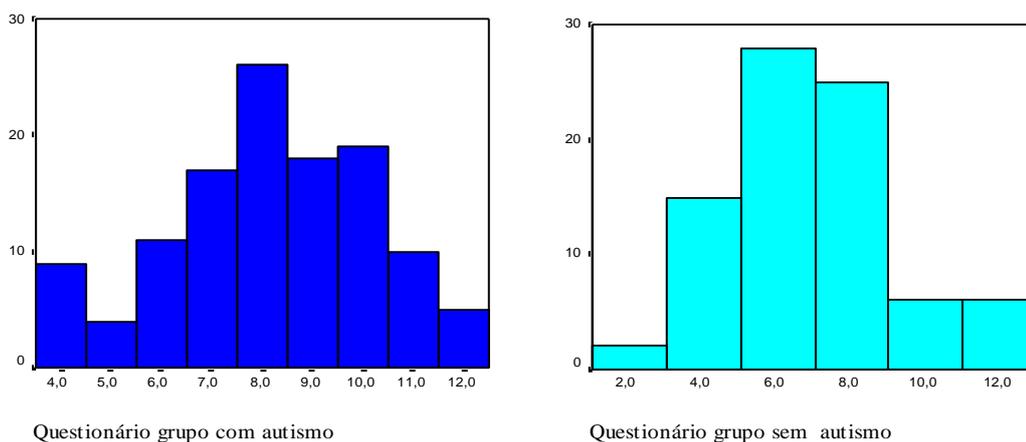


Figura IV.32 – Número de respostas positivas nos questionários respondidos pelos professores no grupo com e sem PEA.

Concluimos que na amostra das 205 crianças deste estudo epidemiológico suspeitas de apresentarem uma PEA, o grupo em que se confirmou o diagnóstico de autismo diferia do outro em que este diagnóstico foi negado, tendo esta diferença significado estatístico nalgumas das variáveis analisadas: o grupo sem PEA provinha de uma classe social mais baixa, apresentava melhor capacidade intelectual e os professores registaram menos problemas no questionário de rastreio.

#### IV.4.2. Subgrupos de autismo com início da clínica antes ou depois de um ano de idade

O subgrupo de autismo com início da clínica antes de um ano de idade, diferia (com significado estatístico) do de início após o primeiro ano de vida em várias características: no QDG (mais baixo no subgrupo com início antes de um ano), na função adaptativa e na capacidade comunicativa (inferiores no subgrupo com início antes de um ano), na gravidade do autismo pela escala CARS (mais grave no subgrupo com início antes de um ano) e na idade em que iniciou a marcha (mais tardia no subgrupo com início antes de um ano). Desta análise poderemos concluir que o subgrupo com manifestações clínicas no primeiro ano de vida estava mais comprometido em termos funcionais e de gravidade da clínica autista (quadros IV.11 e IV.12).



Quadro IV.11 - Comparação de características específicas entre os subgrupos de autismo com início da clínica antes ou depois de um ano de idade.

	Sexo		Epilepsia		Comunicação		Causa		Tipo autismo	
	M	F	sim	não	verbal	não verbal	idiopático	não idiopático	típico	atípico
Início < 1 A (N=66)	44	22	14	52	20	46	49	17	46	20
Início > 1 A (N=54)	45	9	5	49	34	20	48	6	45	9
Chi-Square	$\chi^2= 3.48$		$\chi^2=2.35$		$\chi^2=11.5$		$\chi^2= 3.22$		$\chi^2= 2.3$	
Asymp. Sig.	p= 0.062		P=0.125		<b>P=0.00</b>		P=0.073		P=0.12	

A- anos, F-feminino, M-masculino.

Quadro IV.12 – Comparação de parâmetros populacionais entre os subgrupos de autismo com início da clínica antes ou depois de um ano de idade.

	QDG mediana	Vineland G (meses) mediana	CARS mediana	ADI-R social mediana	ADI-R comport mediana	Idade início marcha (meses) mediana
Início < 1 A (N=66)	25	16	42.7	27	5	24
Início > 1 A (N=54)	35.5	35	36.5	26	6	14
Mann-Whitney U	448.00	732.50	955.50	1445.50	1652.50	499.0
Asymp.Sig(2-tailed)	<b>P= 0.00</b>	<b>P= 0.00</b>	<b>P= 0.00</b>	P=0.07	P=0.48	<b>P=0.00</b>

ADI-R social- área da interação social da entrevista- autismo diagnostic interview-revised, ADI-R comport-área do comportamento repetitivo da entrevista- autismo diagnostic interview-revised, CARS-cotação total da escala childhood autism rating scale, QDG- Quociente de desenvolvimento global na Griffiths, Vineland G- comportamento adaptativo global pela escala Vineland.

### IV.4.3. Subgrupos autismo idiopático e não idiopático

O subgrupo autismo idiopático diferia do não idiopático no quociente de desenvolvimento global (QDG) (mais baixo no grupo não idiopático), na idade de início da clínica (início mais precoce no grupo não idiopático) e na idade em que iniciou a marcha (mais tardia no grupo não idiopático). Estas diferenças apresentaram significado estatístico (quadros IV.13 e IV.14).

Quadro IV.13- Comparação de características específicas entre os subgrupos com autismo idiopático e não idiopático

	Sexo		Idade início		Epilepsia		Comunicação		Tipo autismo	
	M	F	< 1A	> 1 A	sim	não	verbal	não verbal	típico	atípico
Idiopático (N=96)	72	24	48	48	16	80	46	50	75	21
Não idiopático (N=24)	17	7	18	6	3	21	8	16	16	8
Chi-square	$\chi^2= 0.02$		$\chi^2=3.89$		$\chi^2=0.06$		$\chi^2= 1.11$		$\chi^2= 0.82$	
Asymp.Sig.	p=0.88		<b>p=0.05</b>		P=0.80		p=0.29		p=0.37	

A-anos, F-feminino, M-masculino.

Quadro IV.14- Comparação de parâmetros populacionais entre os subgrupos com autismo idiopático e não idiopático.

	QDG mediana	VinelandG (meses) mediana	CARS mediana	ADI-R social mediana	ADI-R comport mediana	Idade início marcha (meses) mediana
Idiopático (N=96)	30	21	40	27	5	16.5
Não idiopático (N=24)	22	17	41.5	25	5	24
Mann-Whitney U	355.50	881.00	1117.00	994.50	1112.00	622.50
Asymp.Sig. (2-tailed)	<b>P=0.00</b>	P=0.38	P=0.81	P=0.29	P=0.79	<b>P=0.02</b>

ADI-R social- área da interação social da entrevista- autism diagnostic interview-revised, ADI-R comport-área do comportamento repetitivo da entrevista- autism diagnostic interview-revised, CARS-cotação total da escala childhood autism rating scale, QDG- Quociente de desenvolvimento global na Griffiths, Vineland G- comportamento adaptativo global pela escala Vineland.

#### IV.4.4. Subgrupos autismo com e sem epilepsia

O subgrupo de autismo com epilepsia diferia do que não apresentava epilepsia no QDG (mais baixo no subgrupo com epilepsia) e na gravidade da clínica autista avaliada pela escala CARS (mais grave no grupo com epilepsia), apresentando estas diferenças significado estatístico. A relação sexo M/F no subgrupo com epilepsia (1.1/1) foi inferior à do subgrupo sem epilepsia (3.6/1), tendo esta diferença significado estatístico (quadros IV.15 e IV.16).

Quadro IV.15 - Comparação de características específicas entre os subgrupos de autismo com e sem epilepsia.

	Sexo		Idade início		Comunicação		Causa		Tipo autismo	
	M	F	<1A	>1 A	verbal	não verbal	idiopático	não idiopático	típico	atípico
Com epilepsia (N=19)	10	9	14	5	5	14	16	3	12	7
Sem epilepsia (N=101)	79	22	52	49	49	52	80	21	79	22
Chi-square	$\chi^2= 4.21$		$\chi^2= 2.35$		$\chi^2=2.35$		$\chi^2= 0.035$		$\chi^2=1.243$	
Asymp.Sig.	<b>p=0 .04</b>		p= 0.12		P= 0.12		P= 0.85		P=0 .26	

A- anos, F-feminino.M-masculino.

Quadro IV.16- Comparação de parâmetros populacionais entre os subgrupos de autismo com e sem epilepsia

	QDG mediana	VinelandG (meses) mediana	CARS mediana	ADI-R social mediana	ADI-R comport mediana	Idade início marcha (meses) mediana
Com epilepsia (N=19)	20	12	43	28	5	21
Sem epilepsia (N=101)	30	21	40	26	5	18
Mann-Whitney U	209.50	514.50	681.50	845.00	933.00	661.50
Asymp.Sig. (2-tailed)	<b>P=0 .002</b>	<b>P=0 .004</b>	<b>P= 0.04</b>	P=0.40	P=0.84	P=0.55

ADI-R social- área da interação social da entrevista- autism diagnostic interview-revised, ADI-R comport-área do comportamento repetitivo da entrevista- autism diagnostic interview-revised, CARS-cotação total da escala childhood autism rating scale, QDG- Quociente de desenvolvimento global na Griffiths, Vineland G- comportamento adaptativo global pela escala Vineland.

#### IV.4.5. Subgrupos autismo típico e atípico

O subgrupo autismo típico diferia do atípico nos resultados da ADI-R, da CARS e da DSM-IV (mais baixos no subgrupo autismo atípico), apresentando esta diferença significado estatístico. As crianças avaliadas com a prova Griffiths apresentavam um QDG mais baixo no subgrupo autismo atípico, sendo esta diferença estatisticamente significativa. As crianças sem DM, que foi possível avaliar com a prova WISC, não apresentavam diferença entre os dois subgrupos, (quadros IV.17 e IV.18).

Quadro IV.17 - Comparação de características específicas entre os subgrupos autismo típico e atípico.

	Sexo		Idade início		Epilepsia		Comunicação		Causa	
	M	F	<1A	>1A	sim	não	verbal	não verbal	idiopático	não idiopático
Típico (N=91)	65	26	46	45	12	79	40	51	75	16
Atípico (N=29)	24	5	20	9	7	22	14	15	22	7
Chi-square	$\chi^2=0.94$		$\chi^2=2.31$		$\chi^2=1.24$		$\chi^2=0.03$		$\chi^2=0.26$	
Asymp.Sig.	p= 0.33		p=0.128		P=0.265		P=0.84		P=0.61	

A- anos, F-feminino, M-masculino.

Quadro IV.18- Comparação de parâmetros populacionais entre os subgrupos autismo típico e atípico.

	QDG mediana	QIG mediana	VinelandG (meses) mediana	DSM-IV mediana	CARS mediana	ADI-R social mediana	ADI-R comport mediana	Idade início marcha (meses) mediana
Típico (N=91)	30	83	20.5	9	41.5	27	6	18
Atípico (N=29)	14	92.5	12	7	31.5	23	4	18
Mann-Whitney U	231.00	445.94	848.00	422.00	925.00	857.00	723.00	820.00
Asymp.Sig.(2-tailed)	<b>P=0.004</b>	P=0.9	P=0.12	<b>P=0.000</b>	<b>P=0.016</b>	<b>P=0.004</b>	<b>P=0.000</b>	P=0.37

ADI-R social- área da interação social da entrevista- autism diagnostic interview-revised, ADI-R comport-área do comportamento repetitivo da entrevista- autism diagnostic interview-revised, CARS-cotação total da escala childhood autism rating scale, QDG- Quociente de desenvolvimento global na Griffiths, QIG-quociente intelectual global, WISC, Vineland G- comportamento adaptativo global pela escala Vineland.

#### IV.4.6. Subgrupos autismo verbal e não verbal

O subgrupo autismo verbal diferia do não verbal (com significado estatístico) nas seguintes características: QDG, comportamento adaptativo global, gravidade da clínica autista na avaliação com a escala CARS e com a ADI-R na área social, na idade de início da clínica e na idade de início da marcha. O subgrupo autismo não verbal teve início mais precoce e apresentava maior gravidade quer em termos funcionais quer em termos de clínica autista (quadros IV.19 e IV.20).

Quadro IV.19- Comparação de características específicas entre os subgrupos autismo verbal e não verbal.

	Sexo		Idade início		Epilepsia		Causa		Tipo autismo	
	M	F	<1A	>1 A	sim	não	idiopático	não idiopático	típico	atípico
Verbal (N=54)	42	12	20	34	5	49	47	7	40	14
Não verbal (N=66)	47	19	46	20	14	52	50	16	51	15
Chi-square	$\chi^2=0.36$		$\chi^2=11.514$		$\chi^2=2.35$		$\chi^2=1.76$		$\chi^2=0.03$	
Asymp. Sig.	P= 0.54		<b>P=0.000</b>		P=0.125		P=0.18		P=0.84	

A- anos, F-feminino, M-masculino.

Quadro IV.20- Comparação de parâmetros populacionais entre os subgrupos autismo verbal e não verbal.

	QDG mediana	VinelandG (meses) mediana	CARS mediana	ADI-R social mediana	ADI-R comport mediana	Idade início marcha (meses) mediana
Verbal (N=54)	48	39	33.5	22	5	15.5
Não verbal (N=66)	25	15	44	28	5	24
Mann-whitney U	182.50	129.00	427.00	770.00	1657.50	866.00
Asymp. Sig. (2-tailed)	<b>P=0.00</b>	<b>P= 0.00</b>	<b>P=0.00</b>	<b>P=0.00</b>	<b>P=0.50</b>	<b>P=0.00</b>

ADI-R social- área da interação social da entrevista- autism diagnostic interview-revised, ADI-R comport-área do comportamento repetitivo da entrevista- autism diagnostic interview-revised, CARS-cotação total da escala childhood autism rating scale, QDG- Quociente de desenvolvimento global na Griffiths, Vineland G- comportamento adaptativo global pela escala Vineland-

#### IV.4.7. Subgrupos autismo do sexo feminino e masculino

A epilepsia foi mais frequente no subgrupo das meninas, diferença com significado estatístico. As diferenças registadas nas outras variáveis não revelaram significado estatístico (quadro IV.21 e IV.22).

Quadro IV.21- Comparação de características específicas entre autistas do sexo feminino e masculino.

	Idade início		Epilepsia		Comunicação		Causa		Tipo autismo	
	<1A	>1A	sim	não	verbal	não verbal	idiopático	não idiopático	típico	atípico
Feminino (N=31)	22	9	9	22	12	19	24	7	26	5
Masculino (N=89)	44	45	10	79	42	47	73	16	65	24
Chi-square	$\chi^2=3.48$		$\chi^2= 4.21$		$\chi^2= 3.01$		$\chi^2= 0.08$		$\chi^2= 0.94$	
Asymp. Sig.	p=0.06		<b>p=0.04</b>		p=0.08		P=0.76		P=0.33	

A-anos.F-feminino, M-masculino

Quadro IV.22- Comparação de parâmetros populacionais entre autistas do sexo feminino e masculino.

	QDG mediana	Vineland G (meses) mediana	CARS mediana	ADI-R social mediana	ADI-R comport mediana	Idade início marcha (meses) mediana
Feminino (N=31)	28	16.5	41.5	27	6	21.5
Masculino (N=89)	29.5	20	39.5	26	5	17.5
Mann-Whitney U	596.00	996.00	1165.50	1229.00	1309.00	855.50
Asymp.Sig.(2-tailed)	P=0.24	P=0.08	P=0.19	P=0.36	P=0.66	P=0.14

ADI-R social- área da interação social da entrevista- autism diagnostic interview-revised, ADI-R comport-área do comportamento repetitivo da entrevista- autism diagnostic interview-revised, CARS-cotação total da escala childhood autism rating scale, QDG- Quociente de desenvolvimento global na Griffiths, Vineland G- comportamento adaptativo global pela escala Vineland.

#### IV.4.8. Subgrupos autismo sem e com DM

O subgrupo autismo sem DM diferia significativamente do com DM nas seguintes características: na idade de início, na capacidade comunicativa, na idade da aquisição das primeiras palavras, das primeiras frases e da marcha, bem como nos resultados da escala CARS e da ADI-R na área social e ainda no comportamento adaptativo global. O subgrupo com autismo associado a DM teve início mais precoce e a clínica autista era mais grave, (quadros IV.22 e IV.23).

Quadro IV.23-Comparação de características específicas entre os subgrupos autismo sem e com DM

	Sexo		Idade início		Epilepsia		Comunicação		Causa		Tipo autismo	
	M	F	<1A	>1A	sim	não	verbal	não verbal	Idiopático	não idiopático	típico	atípico
Sem DM (N= 20)	17	3	4	16	3	17	20	0	18	2	12	8
Com DM (N=100)	72	28	62	38	16	84	34	66	78	22	79	21
Chi-square	$\chi^2=0.87$		$\chi^2= 10.24$		$\chi^2= 0.05$		$\chi^2=26.72$		$\chi^2= 0.84$		$\chi^2=2.32$	
Asymp.Sig.	p= 0.35		<b>p= 0.001</b>		p= 0.82		<b>p= 0.00</b>		p= 0.35		p=0.12	

A- anos, F-feminino, M-masculino.

Quadro IV.24- Comparação de parâmetros populacionais entre os subgrupos autismo sem e com DM.

	VinelandG (meses) mediana	Idade início marcha (meses) mediana	Idade1*s palavras (meses) mediana	Idade1*s frases (meses) mediana	CARS mediana	ADI-R social mediana	ADI-R Comport mediana
Sem DM (N=20)	60	14	18	30	32.7	13.5	5
Com DM (N=100)	18	18	30	48	41.5	27	5
Mann-whitney U	79.50	483.00	319.00	166.50	337.50	343.00	953.00
Asymp.Sig. (2-tailed)	<b>P= 0.00</b>	<b>P=0.008</b>	<b>P=0.02</b>	<b>P=0.015</b>	<b>P=0.000</b>	<b>P=0.000</b>	P=0.73

ADI-R social- área da interação social da entrevista- autism diagnostic interview-revised, ADI-R comport-área do comportamento repetitivo da entrevista- autism diagnostic interview-revised, CARS-cotação total da escala childhood autism rating scale, Vineland G- comportamento adaptativo global pela escala Vineland.

#### **IV.4.9. Resumo dos resultados da análise das 120 crianças com PEA**

1- Foi confirmado o diagnóstico de PEA em 120 das 205 (58.5%) crianças suspeitas, três quartos das quais eram rapazes. A forma de autismo típico foi a mais frequente (76%).

2- Dos três instrumentos de diagnóstico utilizados, foi a DSM-IV que mais vezes atingiu a cotação para o diagnóstico de PEA. No inquérito de rastreio, as questões mais frequentemente assinaladas pelos professores foram também as mais notadas por nós na observação.

3- Cerca de três quartos das crianças não apresentava outros problemas de saúde para além

das alterações do neurodesenvolvimento. Naquelas que manifestavam outras queixas, predominavam as infecções respiratórias altas de repetição.

4- O atraso global de desenvolvimento foi a preocupação inicial em mais de metade dos casos (54.2%), seguido do atraso na aquisição da linguagem em cerca de um quarto (24.2%) e da regressão da linguagem e ou da interacção social em 11.7%. A idade mediana de aquisição da marcha foi aos 18 meses. Um terço das crianças (34%) ainda não pronunciava qualquer palavra; nas outras a mediana da idade de aquisição das primeiras palavras foi aos 24 meses. Metade das crianças ainda não construía frases; nas restantes a mediana da idade de aquisição das primeiras frases foi aos 36 meses.

5- A taxa de reanimação neonatal com necessidade de ventilação invasiva foi elevada, verificou-se em três de 103 crianças (2.9%).

6- A sintomatologia de apresentação foi assinalada no primeiro ano de vida em mais de metade das crianças (55%), no segundo em cerca de um terço (38%) e no terceiro numa minoria (7%). A regressão da linguagem verificou-se no segundo ano de vida.

7- Estas crianças pertenciam predominantemente às classes sociais IV (40.8%), III (24.7%) e I (18%). Foi registada patologia do foro do neurodesenvolvimento e da psiquiatria em cerca de metade dos familiares de primeiro grau. As dificuldades de aprendizagem e a depressão nas mães foram os problemas mais referidos.

8- O crescimento destas crianças não foi considerado um problema. Mais de metade apresentava um peso superior ou igual ao P75; a estatura foi superior ou igual ao P75 em 41.1% dos casos em que esta foi avaliada. Um quarto das crianças apresentava macrocefalia.

9- O exame neurológico clássico evidenciava anomalias em 20% das crianças, sendo a hipotonia a alteração mais frequente. Os sinais dismórficos estavam presentes em 18.3% dos casos. As manchas cutâneas foram detectadas raramente (sete casos), não sendo em nenhum deles sugestivas de síndromes neurocutâneas. Não foram objectivadas organomegalias.

As anomalias visuais existiam em 19.2% das crianças. A surdez neurosensorial foi diagnosticada em cinco crianças. A epilepsia estava presente em 15.8% dos casos.

Outros problemas foram ainda constatados como a agitação psicomotora, a agressividade e a hiperactividade em 24.2% dos casos, os problemas de sono (27.5%) e os problemas alimentares (10.8%).

A avaliação do nível de desenvolvimento e/ou intelectual destas 120 crianças revelou DM em 83.3%. O comportamento adaptativo global apresentava uma mediana de idade equivalente (funcional) de 19.5 meses.

Tomavam diariamente medicação do foro neurológico 40% das crianças; os neurolépticos eram os fármacos mais frequentemente administrados.

10- No início do estudo era conhecida uma entidade médica associada em 18/120 crianças (15%). Nas 102 crianças restantes, a investigação laboratorial proposta neste trabalho foi totalmente realizada em 54.9%, parcialmente em 35.3% e em 9.8% não foi possível proceder a qualquer estudo laboratorial. Foram diagnosticados de novo cinco casos de doença da cadeia respiratória mitocondrial definitiva e um de cromossomopatia. Em resultado, 20% das crianças apresentava uma entidade médica associada ao autismo, predominando as cromossomopatias (5%) e doenças da cadeia respiratória mitocondrial (4.2%), seguidas das doenças monogénicas (2.5%).

11- A grande maioria (94.2%) das crianças era regularmente seguida em consulta.

12- O diagnóstico de autismo era já conhecido em 65.8% dos casos. 55% das crianças frequentava exclusivamente escolas de ensino especial.

13- As crianças em que se confirmou o diagnóstico de autismo diferiam significativamente daquelas em que este diagnóstico foi negado, tanto no nível intelectual (menor taxa de DM no grupo sem autismo), como no nível social (mais baixo no grupo sem autismo) e no número de critérios no questionário identificativo respondido pelos professores (menos itens positivos no grupo sem autismo).

14- O subgrupo em que a clínica se iniciou no primeiro ano de vida manifestava um nível intelectual, um comportamento adaptativo, uma comunicação e um quadro autista mais graves que o subgrupo que se declarou após o primeiro ano de vida.

15- O subgrupo autismo não idiopático apresentava um QDG médio mais baixo, a idade de início da clínica foi mais precoce e a idade de início da marcha mais tardia que o subgrupo autismo idiopático.

16- As crianças com autismo e epilepsia demonstravam um QDG médio e um nível de comportamento adaptativo global mais baixos e maior gravidade da clínica autista que o subgrupo com autismo sem epilepsia. A relação sexo M/F era menor nos casos de autismo com epilepsia.

17- O subgrupo autismo típico manifestava valores mais elevados que o atípico nos resultados da DSM-IV, da escala CARS e da ADI-R com significado estatístico.

18- O subgrupo de crianças não verbais revelava maior gravidade da clínica autista, um nível intelectual e funcional mais baixo, o início foi mais precoce e a idade da marcha mais tardia que o subgrupo verbal.

19- Os rapazes com autismo não apresentavam diferenças significativas das meninas, à excepção da epilepsia que era mais frequente no sexo feminino.

20- O subgrupo associado a DM teve início mais precoce, apresentava maior taxa de crianças não verbais e maior gravidade da clínica autista; a idade de aquisição da marcha, das primeiras palavras e das primeiras frases foi mais tardia que o subgrupo sem DM.



## V DISCUSSÃO

### METODOLOGIA DE ESTUDO E RESULTADOS DA PREVALÊNCIA DE PEA

#### V.1. Desenho do estudo

##### V.1.1. Grupo etário

A decisão de limitar o estudo à idade escolar, deveu-se a ser esta a idade capaz de fornecer estimativas de prevalências mais fiáveis<sup>162,307</sup>. Pela especificidade do quadro clínico de autismo nos anos escolares, a validade deste diagnóstico é superior neste período<sup>68,78,82,85,162</sup>. Por outro lado, no nosso País virtualmente todas as crianças de idade escolar estão matriculadas no sistema de ensino, sendo possível localizá-las nas escolas. De acordo com dados do departamento de avaliação prospectiva e planeamento do ME as taxas reais de escolarização em Portugal no ano lectivo 1999/2000 no 1º ciclo eram de 100%, contra respectivamente: 71.6% na pré-escola, 88.2% no 2º ciclo, 84.8% no 3º ciclo e 59.3% no ensino secundário.

Foi excluído deliberadamente o grupo de crianças de idade escolar com seis anos em 1999 (nascidas em 1993), por se considerar que poderiam ainda permanecer na pré-escola no ano lectivo do estudo 1999/2000. As crianças desta idade com PEA, com grande probabilidade apresentavam dificuldades de aprendizagem e por esse motivo ter-lhes-ia sido concedido adiamento na entrada da escola do 1º ciclo. Deste modo, a base de amostragem (EBpub e EBpar) podia não englobar a totalidade da população alvo, o que motivaria um enviesamento por base de amostragem inadequada<sup>438,439</sup>. Esse risco poderia ainda surgir no grupo etário de sete anos (nascidos em 1992), caso continuassem a frequentar a pré-escola no ano lectivo 1999/2000 por segundo adiamento escolar. Das 120 crianças diagnosticadas com PEA desta amostra, 39 (33%) nasceram em 1990 (0.00035 dos nados vivos no Continente e nos Açores em 1990), 47(39%) nasceram em 1991 (0.00042 dos nados vivos no Continente e nos Açores em 1991) e em 1992 nasceu o menor número de crianças, 34 (28%) (0.00030 dos nados vivos no Continente e nos Açores em 1992). Todavia esta diferença não é estatisticamente significativa ( $p = 0.19$ ).

A idade das populações estudadas nos diferentes trabalhos epidemiológicos sobre autismo variou desde o primeiro ano de vida até à idade adulta, situando-se a mediana nos oito anos em 32 estudos publicados entre 1966 a 2001, semelhante ao nosso grupo etário<sup>162</sup>.

### **V.1.2. População alvo**

Tivemos alguma dificuldade no cálculo da dimensão da população alvo dada a divergência encontrada entre o número de residentes e o número de matriculados. Era de esperar que o número de crianças residentes em 31 de Dezembro de 1999 com nove, oito e sete anos, no Continente e nos Açores, fosse muito próximo do número de crianças deste escalão etário matriculadas no ano lectivo 1999/2000. Contudo, os números oficiais são bastantes divergentes (páginas 67 e 68). No Continente e nos Açores o número de crianças matriculadas neste período excede em 20934 (mais 6.7%) e 486 (mais 4.7%) o número de residentes, respectivamente. Foi discutida esta discrepância entre o INE e o ME, cuja explicação se disponibiliza no anexo V.1.

Todavia, como o estudo incidiu nas escolas, optámos pelo número de crianças matriculadas (alunos).

### **V.1.3. Técnica de pesquisa**

Poderíamos ter optado por contabilizar os casos de autismo já conhecidos, registados nos Serviços de Saúde, da Educação e nos Serviços Sociais (Associações de pais, Segurança social). No entanto, esta metodologia não nos pareceu ser uma boa opção, pela possibilidade de existirem casos de crianças com autismo que não estavam diagnosticados e também pela não existência de um registo eficaz que permitisse a sua identificação nos diferentes serviços.

Pareceu-nos indispensável fazer um estudo populacional e procurá-los nas escolas onde, com enorme probabilidade, estariam todos.

O rastreio de autismo seria feito pelos professores, com base em problemas de comportamento e de desenvolvimento, descritos na nota informativa. Os questionários foram enviados em Maio de 2000; nesse período do ano, os professores que lidavam diariamente com as crianças desde Setembro do ano transacto, conheceriam os problemas de comportamento e de desenvolvimento que os seus alunos pudessem apresentar.

As escolas parecem ser um serviço adequado à identificação de casos de autismo. Num estudo americano recente<sup>315</sup>, em que se procuraram casos suspeitos de autismo em múltiplas fontes (hospitalares, escolares e sociais), foi a escola que possibilitou o maior número de casos identificados, tendo sido a única fonte em 40%.

As estimativas de prevalência baseadas em estudos populacionais são considerados métodos epidemiológicos com resultados mais fiáveis; os trabalhos que se baseiam apenas nos casos registados subestimam a prevalência<sup>307,318,328</sup>.

Neste trabalho, para além do estudo por amostra populacional procedemos à procura exaustiva de casos registados em várias fontes na Região Centro (ver metodologia e

resultados nas páginas 89 e 128 respectivamente). Como se esperava, o número de casos de PEA por amostragem foi superior ao baseado em casos conhecidos.

Com estes resultados pudemos concluir que, pelo menos na Região Centro, a estimativa da prevalência por amostragem populacional às escolas, revelou resultados superiores aos obtidos pela pesquisa de casos conhecidos, (1.25% versus 0.75%), apresentando esta diferença significado estatístico ( $p=0.007$ ).

Nas 120 crianças em que se confirmou o diagnóstico de autismo, 94.2% eram acompanhadas regularmente em consultas; contudo só em 65.8% era conhecido o diagnóstico de PEA pela família ou pelos professores. Extrapolando estes dados para o País, pode concluir-se que num estudo de prevalência que incidisse somente nos diagnósticos conhecidos, por mais eficaz e completo que fosse, cerca de um terço dos casos de autismo seriam ignorados.

Contudo, nos estudos populacionais também é referida a omissão de casos<sup>307</sup>. Um dos motivos apontados é o receio dos profissionais de, ao sinalizarem indivíduos com problemas, despoletarem um diagnóstico grave até então desconhecido. Todavia, no nosso trabalho, o facto do diagnóstico de autismo ter sido excluído em quase metade 85/205 (41.5%) das crianças suspeitas, leva-nos a considerar que os professores tenham sinalizado as crianças que os preocupavam.

#### **V.1.4. Localização geográfica e plano de amostragem**

O nosso trabalho tem a particularidade de ser um estudo populacional que envolve todo o Continente e os Açores. Por limitação de recursos, não foi abrangida a Madeira. A quase totalidade dos estudos existentes neste campo abrangeu apenas regiões<sup>162</sup>, à excepção do estudo de Magnusson<sup>346</sup> na Islândia. A extrapolação do valor de prevalência para um país, com base nos resultados estimados em termos regionais, pode não ser a mais correcta se existirem diferenças significativas entre eles.

#### **Continente**

No Continente, pela elevada dimensão da população alvo, tivemos de recorrer ao estudo de uma amostra que seleccionámos com o cuidado de obter uma estimativa de prevalência com o maior grau de precisão possível. Não nos pareceu sensato estudar uma amostra aleatória do número total das escolas frequentadas pela população alvo (9546) dada a diferença do número e a heterogeneidade da população nos diferentes tipos de escolas (EBpub, EBpar e EE), o que, com grande probabilidade iria viciar os resultados finais<sup>362,378</sup>. Considerámos então a população alvo dividida em três subpopulações (estratos), mais homogéneos, de acordo com os tipos de escolas que frequentava (EBpub, EBpar e EE). A população de crianças que frequentava as escolas

EBpub e EBpar parecia-nos similar entre si nas características de desenvolvimento e de comportamento, pelo que a tratámos de modo semelhante.

No estrato EBpub, no ano lectivo 1999/2000, nas 8774 escolas registadas estavam matriculadas 299329 crianças da população alvo (em média 34 crianças por escola). Decidimos então conhecê-las através de uma amostra aleatória de cerca de 20% de cada grupo de escolas EBpub por distritos. Contactámos 1788 EBpub seleccionadas. A escolha desta percentagem foi justificada por nos parecer exequível em termos de tempo e recursos. No estrato EBpar, no mesmo ano lectivo, estavam registadas 524 escolas e matriculadas 32400 crianças da população alvo (em média 62 crianças por escola). Adoptando a mesma metodologia inquirimos uma amostra de 127 escolas.

No estrato de EE, por se tratar de uma população com características de desenvolvimento e de comportamento muito diferentes das crianças das escolas regulares, onde supúnhamos existir uma elevada percentagem de crianças com PEA e por ser um número de escolas reduzido, optámos por inquirir a sua totalidade (248). O número de crianças deste grupo etário que nos foi fornecido pelo ME como estando matriculado exclusivamente nas EE foi de 487 (cerca de duas crianças por escola).

A distribuição dos diferentes tipos de escolas na amostra seleccionada e contactada, EBpub-82.7%, EBpar-5.9% (com excepção das EE cuja proporção aumentou para 11.5%, pelo facto de terem sido todas contactadas), em concordância com a distribuição verificada nas escolas registadas nas bases de amostragem, EBpub-91.9% e EBpar-5,5% garantia uma amostra de crianças representativa da população alvo. Esta concordância na distribuição dos diferentes tipos de escolas verificou-se também por distritos como discriminado no quadro II.4.

**Em conclusão**, no Continente, procedemos a um estudo estratificado (três estratos populacionais), combinado com uma amostra aleatória por grupos de escolas (distritos) em dois estratos (EBpub e EBpar)<sup>362</sup>. O terceiro estrato (EE) foi todo estudado. Utilizámos assim a escola como unidade amostral primária para localizar as crianças que representavam a unidade elementar do estudo<sup>362</sup>.

## **Açores**

No Açores, dada a menor dimensão populacional, não procedemos a um estudo de amostragem, mas contactámos a totalidade das escolas, 254 (EBpub-249 e EBpar-5). Aí estavam matriculadas 10910 crianças da população alvo. A grande maioria, 10260 (94% da população alvo), pertencia às EBpub com cerca de 41 crianças por escola. Nas EBpar estavam matriculadas 650 crianças (6% da população alvo), com uma média 130 crianças por escola. Não havia EE.

### V.1.5. Estudo populacional

Este estudo epidemiológico decorreu em duas fases.

#### Primeira fase

Na primeira fase, a de rastreio, solicitávamos aos professores a identificação de casos de crianças suspeitas de apresentarem problemas de comportamento e de desenvolvimento sobreponíveis aos da nota informativa.

As taxas de respostas obtidas ultrapassaram largamente a nossa expectativa. De facto, da globalidade das escolas contactadas só não se obteve a informação pretendida em 12.3% (265/2163) das escolas no Continente e em 15% (38/254) das escolas nos Açores. São raros os estudos epidemiológicos que fazem referência à taxa de participação na fase de rastreio inicial; naqueles em que este dado é conhecido, a percentagem sem resposta varia de 0% até 29.4% com um valor mediano de 10%, muito próximo do ocorrido no nosso trabalho<sup>162,319</sup>.

O ideal seria que a taxa de respostas fosse de 100%, uma vez que a fracção que não responde pode levar ao enviesamento dos resultados finais<sup>319,362</sup>. Se a população desconhecida tiver mais casos de autismo que a população estudada, haverá uma subavaliação dos resultados finais. Pelo contrário, se não respondem porque não têm crianças com autismo, os resultados finais serão sobreavaliados. Não há dados conclusivos na literatura sobre se a população desconhecida difere da estudada<sup>319</sup>.

No Continente, a percentagem dos diferentes tipos de escolas contactadas e estudadas, (apesar destas últimas dependerem exclusivamente das respostas dadas pelos professores) foi muito semelhante, respectivamente de EBpub-82.7 e 82.2%, EBpar-5.9 e 5.8% e as EE-11.5 e 12%. Também a nível distrital se verificou esta concordância, incluindo o distrito de Lisboa que diferia da globalidade do Continente como já destacado (quadros III.4, III.5 e III.6).

A totalidade de escolas estudadas no Continente (19.9% das registadas), referiu 59478 crianças (17.9% da população alvo), valor muito próximo ao número de crianças que seria de esperar (60596) tendo em conta o número de escolas estudadas (ver análise das páginas 102 e 103). Estes resultados, mais uma vez vêm confirmar o rigor dos dados obtidos. Como seria de esperar, a grande maioria, 85.9% (51109/59478) das crianças estudadas frequentava as 1560 EBpub estudadas, uma vez que este tipo de escolas também representou a maioria, [82.2% (1560/1898)] das escolas estudadas. Os professores destas EBpub estudadas referiram cerca de 33 crianças por escola, valor muito semelhante ao cálculo de 34 crianças matriculadas por EBpub da base de amostragem.

Das 111 EBpar estudadas, foram referidas 7290 das 59478 crianças estudadas (12.3%), correspondendo a cerca de 66 crianças por EBpar estudada, valor algo superior ao

cálculo de 62 crianças por EBpar registada. Este excesso de crianças referidas pelas EBpar estudadas pode significar que as EBpar que não responderam (16) eram menos populosas.

Uma minoria das crianças estudadas, 1079 das 59478 (1.8%) frequentava as 227 EE estudadas, uma média de cerca de cinco crianças por EE, valor muito superior ao cálculo de duas crianças por EE de acordo com os valores provisórios de crianças aí matriculadas (487).

Nos Açores, as 85% de escolas que responderam permitiram o estudo de uma amostra de 8317 crianças (76.2% da população alvo), valor inferior ao que seria de esperar pelo número de escolas que responderam (9273). As 211 EBpub estudadas contribuíram com 7686 crianças (92.4% da população estudada), correspondendo em média a 36.4 crianças por escola, valor inferior à média calculada de 41 crianças matriculadas por EBpub registada. A divergência nestes valores pode revelar imprecisão no número de crianças referidas pelas escolas estudadas ou que as escolas que não responderam eram mais populosas. As cinco EBpar estudadas (100% das registadas) referiram 631 crianças (7.6% das crianças estudadas), correspondendo a uma média de 126 crianças por EBpar. Este valor também foi inferior à média de 130 crianças por EBpar nas escolas registadas, contudo, tratando-se apenas de cinco escolas esta diferença no valor global foi diminuta (631 versus 650).

No total, estudámos 59478 crianças no Continente e 8317 nos Açores. A dimensão das populações estudadas em 32 trabalhos epidemiológicos variou de 826 a 899750, com um valor mediano de 65300 indivíduos, muito próximo do da nossa amostra<sup>162</sup>.

## **Segunda fase**

Esta fase do estudo constou da observação directa das crianças suspeitas. A metodologia do nosso trabalho exigia que o diagnóstico de PEA fosse considerado somente após a avaliação directa das crianças pela equipa de investigação. Este procedimento tem sido considerado o método de excelência nos estudos de prevalência<sup>108,162,318,319</sup>. Contudo, a eficácia desta metodologia vai depender da taxa de observação conseguida.

Por considerarmos pouco provável o diagnóstico de autismo em crianças com um número reduzido de respostas positivas no questionário de rastreio, decidimos não convocar para observação as crianças com menos de quatro respostas positivas, à excepção da Região Centro onde, pela maior acessibilidade, todas as crianças suspeitas foram convocadas. Deste modo não convocámos as 28 crianças com menos de quatro respostas positivas matriculadas em escolas fora da Região Centro. Das 223 crianças com critérios de convocação, uma faleceu, das restantes 222 convocadas

faltaram 17 (7.7%). Deste modo foram observadas 205, o que proporcionou uma taxa elevada de participação (92.3%).

Nos estudos epidemiológicos em que este tipo de metodologia foi seguida, a taxa de participação para observação raramente é referida, contudo quando esse dados estão disponíveis variam de 76.1 a 98% com um valor mediano de 92.5%<sup>319</sup>, sobreponível à do nosso trabalho. Num estudo americano recente na Região de Brick Township<sup>348</sup>, apenas se conseguiu uma taxa de observação de 71% das crianças suspeitas.

### V.1.6. Definição de caso

A metodologia adoptada para definição de caso de autismo nos diferentes estudos epidemiológicos tem sido variável; desde a recolha do número de casos já diagnosticados e registados em diferentes serviços (baseados naturalmente em distintos critérios de diagnóstico e diferentes observadores), à revisão do diagnóstico após análise dos dados dos processos clínicos até uma avaliação directa dos indivíduos suspeitos<sup>319,162,315</sup>. Este último procedimento, é considerado o método de excelência nos estudos de prevalência, sendo a metodologia seguida em cerca de 60% dos estudos epidemiológicos publicados<sup>108,162,318,319</sup>.

No nosso trabalho, só considerámos o diagnóstico de PEA nas crianças observadas pela nossa equipa. O mesmo não se tem verificado em estudos epidemiológicos com resultados de elevada prevalência publicados recentemente. Num estudo americano<sup>348</sup> e noutro inglês<sup>342</sup>, foram contabilizados casos de autismo em crianças observadas e não observadas e, um terceiro trabalho publicado já em 2003<sup>315</sup>, considerou o diagnóstico de PEA baseado apenas na revisão dos processos.

Ainda não é seguro se a heterogeneidade semiológica que caracteriza a PEA se deve à existência de subtipos não completamente individualizados como entidades clínicas, ou a um espectro de gravidade dependente da coexistência de múltiplos factores como a intensidade e a variabilidade sintomática e a comorbilidade<sup>41,43,46</sup>. Tendo em conta esta diversidade clínica, mesmo nos trabalhos baseados na avaliação directa das crianças, as prevalências estimadas podem divergir de acordo com os critérios de diagnóstico exigidos pelos autores para definição de caso. Esses valores podem ser subavaliados nos casos em que são adoptados critérios de diagnóstico restritos ou, pelo contrário, serem sobreavaliados quando são considerados critérios mais latos.

Neste trabalho, pareceu-nos sensato, à semelhança de outros estudos epidemiológicos<sup>342,345,346,348</sup>, distinguir as formas típica e atípica do autismo.

Adoptámos critérios de diagnóstico restritos para ambos os subtipos considerados. Tivemos a preocupação de considerar como casos de autismo típico (tipo distúrbio autista da DSM-IV), aquelas crianças em que não restasse qualquer dúvida quanto ao diagnóstico de autismo. Considerámos como autismo atípico (tipo PGD/SE da DSM-IV)

aqueles casos em que apesar de apresentarem semiologia de PEA, não cumpriam de um modo indiscutível os critérios de diagnóstico, quer pela menor evidência das características clínicas quer pelo nível de funcionamento mental tão baixo que não permitisse a interpretação precisa dos défices social e comunicativo.

Assim, contabilizámos como casos de autismo típico aqueles em que simultaneamente apresentavam resultados positivos para autismo na entrevista ADI-R, na escala de observação CARS e nos critérios clínicos de perturbação autista na DSM-IV, desde que as crianças apresentassem um nível funcional superior ou igual a 18 meses. O nível mental baixo não tem sido considerado um critério claro de exclusão do diagnóstico de autismo em nenhum instrumento de diagnóstico. Todavia, nos instrumentos e critérios clínicos para o diagnóstico de PEA adoptados neste trabalho (ADI-R, CARS e DSM-IV), são bem conhecidos as suas limitações na fiabilidade e validade do diagnóstico quando aplicados a indivíduos com níveis de desenvolvimento inferiores a 18 meses<sup>22,68,78,82,102,379</sup>. Neste nível de desenvolvimento, o diagnóstico diferencial com a DM pode deixar dúvidas correndo-se o risco de aumentar o número de falsos positivos. As crianças da nossa amostra, com resultados positivos em simultâneo na ADI-R, na CARS e na DSM-IV, mas com nível mental entre os 12 e os 18 meses foram consideradas casos de autismo atípico.

Excluimos do diagnóstico de PEA as crianças com nível funcional inferior a 12 meses.

Não é do nosso conhecimento, qualquer outro estudo epidemiológico que tenha tido em conta o nível funcional da criança no estabelecimento do diagnóstico para estimativa de cálculo de prevalência de PEA.

Nos critérios de diagnóstico adoptados de autismo atípico foi exigida a positividade em pelo menos um instrumento de diagnóstico (ADI-R, CARS ou DSM-IV), significando que excluimos todos os casos em que, apesar da existência de alguma clínica de PEA, o limiar de autismo não tivesse sido atingido em nenhum dos instrumentos.

Desconhecemos qualquer outro estudo epidemiológico que tenha exigido a concordância de três instrumentos de diagnóstico na contabilização de casos de autismo típico e pelo menos um deles positivo para considerar casos de autismo atípico.

O diagnóstico da síndrome de Asperger pela nossa definição metodológica seria contabilizado no subgrupo de autismo atípico (não preenchimento de critérios de distúrbio autista na DSM-IV). Porém, nenhuma das crianças do nosso estudo cumpriu os critérios de diagnóstico de perturbação de Asperger da DSM-IV. Em todos os casos em que se confirmou uma PEA, constatou-se a presença de anomalias na qualidade da comunicação o que exclui este diagnóstico.

Sobre a síndrome de Asperger mantém-se uma discussão aberta, sobre se representa uma categoria diagnóstica individualizada ou antes uma forma ligeira, verbal e



inteligente do autismo<sup>36-40,380-383</sup>. Schopler critica a individualização desta entidade, considerando que só leva a confusão diagnóstica<sup>37</sup>. Lorna Wing responde reforçando que a síndrome de Asperger deve ser considerada como parte de um continuum do autismo. Todavia, Wing defende que a manutenção desta denominação deve continuar argumentando com duas razões: primeira, o nome autismo está intimamente relacionado com situações clínicas muito graves, o que torna difícil para os pais aceitar este diagnóstico na sua criança verbal e discretamente afectada; segunda, há profissionais que trabalham essencialmente com adultos que mantêm uma noção de autismo muito limitada, só dando atenção à clínica de autismo em adultos com bom potencial cognitivo através da literatura da síndrome de Asperger<sup>36</sup>. Numa revisão recente deste tema, compararam indivíduos adultos com o diagnóstico de autismo com bom potencial intelectual com indivíduos com o diagnóstico da síndrome de Asperger. Concluíram que estas entidades não devem ser consideradas distintas<sup>40</sup>. Numa revisão da clínica dos pacientes inicialmente descritos por Asperger em 1944, considerou-se que actualmente cumpririam os critérios clínicos de autismo da DSM-IV<sup>381</sup>.

Se os critérios restritos para o diagnóstico da síndrome de Asperger da DSM-IV e da CID-10 forem cumpridos este diagnóstico é muito pouco provável<sup>40,380,382</sup>. No nosso trabalho não recorreremos a outras escalas de diagnóstico ou de rastreio especificamente para a síndrome de Asperger preconizadas por alguns autores, mas que não fazem parte de nenhuma associação médica reconhecida<sup>53,56,57</sup>.

Não tivemos casos em que a hipótese das síndromes de Rett ou de Heller tivesse sido evocada, provavelmente pelo facto de terem sido excluídas para o diagnóstico de PEA as crianças com nível mental inferior a 12 meses.

A nossa amostra de crianças suspeitas foi de 251. Noutros estudos, dependente da dimensão da amostra populacional estudada, este valor variou de seis até 427 com valor mediano de 51<sup>162</sup>. No nosso trabalho o valor predictor do questionário de rastreio em relação ao número de crianças observadas em que o diagnóstico de PEA foi confirmado foi de 58.5% (Continente- 58.8%, Açores- 56.5%). Nos estudos epidemiológicos em geral este valor variou de 9.1 a 73.6% com valor mediano de 33%, uma elevada taxa de casos falsos positivos<sup>319</sup>.

A validade do questionário identificativo de crianças suspeitas de apresentarem autismo utilizado no nosso trabalho foi avaliada na Região Centro (páginas 129 e 130), onde se verificou existir taxas elevadas de sensibilidade (95.8%) e de especificidade (99.8%).

## V.2. Discussão dos resultados da prevalência de PEA

### V.2.1. Continente

Calculando a média ponderada da prevalência de PEA na população alvo do estudo obtivemos um valor no Continente de 0.92‰, cujos limites do intervalo de confiança de 95% são muito próximos (0.81 a 1.0‰). Esta reduzida amplitude do IC (0.19‰) permite-nos concluir que a estimativa de prevalência obtida apresenta grande precisão.

Analisando as estimativas de prevalência de PEA por regiões do Continente (quadro III.22) verificámos que os valores superiores registaram-se na Região Centro, 1.25‰, IC (0.96 a 1.5‰) e Lisboa e V Tejo, 1.23‰, IC (1.0 a 1.4‰). Os valores da Região Norte, 0.6‰, IC (0.5 a 0.75‰) e do Algarve, 0.24‰, IC (-0.03 a 0.5‰) foram os mais baixos. A prevalência da Região Norte difere significativamente do Centro ( $p=0.00$ ) e de Lisboa e Vale do Tejo ( $p=0.00$ ). De igual modo a prevalência do Algarve difere significativamente da Região Centro ( $p=0.01$ ) e de Lisboa e Vale Tejo ( $p=0.00$ ). O Alentejo apresentou uma prevalência intermédia de 0.7‰, IC(0.3 a 1.1‰), não diferindo significativamente das outras regiões.

As amplitudes do IC a 95% obtidas nas regiões Norte, Centro e Lisboa e Vale do Tejo são muito reduzidas, respectivamente de 0.25‰, 0.54‰ e 0.4‰, permitindo-nos concluir que os valores de prevalência estimados nestas regiões têm grande precisão.

Não encontramos nenhuma explicação plausível para a menor prevalência de PEA na Região Norte. A taxa de respostas positivas das escolas contactadas na Região Norte (86.1%) foi muito próxima da taxa obtida no Continente (87.7%) e nas outras regiões (Centro, 91.1%, Lisboa e Vale do Tejo, 84.8%, Alentejo, 89.7% e Algarve, 80.8%). Esta proximidade de resultados do Norte com as restantes regiões, também se verificou na taxa de respostas positivas pelos diferentes tipos de escolas estudadas (EBpub, EBpar e EE), como se pode constatar pela análise do quadro III.3. A amostra populacional estudada no Norte em relação à dimensão da população alvo dessa Região (17.9%) também foi sobreponível à das restantes regiões (quadro III.10).

No quadro V.1 mostra-se em pormenor a dimensão da população alvo e as amostras populacionais estudadas por regiões e a sua percentagem em relação ao total do Continente, bem como o número de crianças suspeitas, convocadas para observação e diagnosticadas com PEA.

Quadro V.1 – Dimensão da população alvo e das amostras estudadas, número de crianças suspeitas, convocadas, observadas e diagnosticadas por regiões (NUTSII) e Continente.

NUTSII	População alvo (% população alvo Continente)	Amostra estudada (% amostra estudada Continente)	Crianças suspeitas (% total suspeitas)	Crianças convocadas (% suspeitas)	Crianças observadas (% convocadas)	PEA (% observadas)
Norte	136456* (41)	24386 (41)	73 (32.3)	60 (82.2)	55 (91.7)	28 (50.9)
Centro	56325* (16.9)	10585 (17.8)	46 (20)	46 (100)	45 (97.8)	23 (51.1)
Lisboa VT	110720* (33.2)	19359 (32.6)	90 (39.8)	78 (86.6)	70 (89.7)	50 (71.4)
Alentejo	16538* (4.9)	2895 (4.8)	9 (3.9)	6 (66.6)	5 (83.3)	3 (60)
Algarve	12769* (3.8)	2090 (3.5)	8 (3.5)	8 (100)	7 (87.5)	3 (42.8)

Continente	332808*	59315**	226	198 (87.6)	182 (92)	107 (58.7)
------------	---------	---------	-----	------------	----------	------------

\*Fonte: Departamento da avaliação prospectiva e planeamento do Ministério da Educação

- Estatísticas da Educação 2000<sup>358</sup>, acrescidos dos alunos matriculados nas EE.

\*\* Nota- Este valor difere em 163 (163 crianças de proveniência desconhecida) da amostra total estudada (59478).

Podemos verificar que a Região Norte contribuiu com 41% da população alvo e igual percentagem de amostra populacional estudada. No entanto, esta Região sinalizou apenas 32.3% da totalidade das crianças suspeitas. Já as regiões do Centro e de Lisboa e Vale do Tejo contribuíram com uma percentagem de crianças suspeitas respectivamente de 20% e 39.8%, taxas superiores às esperadas, atendendo à proporção da população estudada de 17.8% e de 32.6% respectivamente. Em relação ao número de crianças convocadas para observação, constatámos que foi na Região Norte e no Alentejo onde se verificou a taxa mais elevada de crianças sem critérios para convocação (crianças com menos de quatro respostas positivas no questionário), 16.4% na Região Norte e 33.3% no Alentejo.

Desta análise poderemos concluir que na Região Norte os professores referiram um número esperado de crianças estudadas (41% do total) e considerar que neste grupo de 24386 alunos ou existia menos casos de autismo ou houve omissão na sua sinalização. Verificou-se uma grande percentagem de casos de alunos suspeitos em que os questionários tinham menos de quatro questões positivas. Poderíamos então especular que, nesta Região, os professores teriam maior tolerância na avaliação das alterações de desenvolvimento e do comportamento dos seus alunos.

Faltaram à observação cinco das 60 crianças convocadas na Região Norte, uma taxa de faltas de 8.3%, a segunda mais baixa das cinco regiões, o que permitiu uma percentagem elevada de observação (91.7%), só ultrapassada pela Região Centro (97.8%) (quadro III.15). Das 55 crianças observadas na Região Norte o diagnóstico foi excluído em 27 (49.1%). Esta percentagem de falsos positivos foi a mais elevada à excepção do Algarve, o que revela que os professores não seriam assim tão complacentes na apreciação das alterações do comportamento dos seus alunos.

A hipótese de que as 13 crianças não convocadas na Região Norte (uma por ter falecido e 12 por apresentarem menos de quatro questões positivas) sofressem de autismo que não foi diagnosticado era pouco provável; nas cinco crianças observadas na Região Centro, que apresentavam menos de quatro questões positivas, em nenhuma foi confirmado o diagnóstico de PEA.

Dada a surpresa deste resultado (menor prevalência de PEA na Região Norte), fomos pesquisar o que se passava com a taxa de deficiência neste mesmo ano lectivo no Continente e NUTSII. Segundo registo do departamento de avaliação prospectiva e planeamento do ME disponível em <http://www.dapp.min-edu.pt/>, no ano lectivo 1999/2000, no grupo etário do 1º ciclo do ensino básico existiam 25153 crianças com

necessidades educativas especiais (NEE) num total de 486957 alunos (5.2%). Analisando a taxa de crianças com NEE com o número de crianças matriculadas por regiões verificámos que, no Norte, essa taxa era de 3.1% (6278/199867), inferior à do Continente e das restantes regiões nomeadamente: a Região Centro com 6.6% (5495/82760), a de Lisboa e Vale do Tejo com 6.7% (10761/160969), a do Alentejo com 6.7% (1670/24740) e finalmente a do Algarve com 5% (949/18621). Neste grupo de crianças com NEE não constava o diagnóstico específico de autismo. Esta tendência de menor taxa de deficiência global na Região Norte também foi verificada noutros registos. Nos resultados provisórios dos Censos de 2001 sobre o recenseamento da população com deficiência em Portugal, disponível em [www.ine.pt](http://www.ine.pt), 6.1% da população residente apresentava deficiência. No Continente a Região Centro revelava a taxa de deficiência mais elevada (6.7%) e a Região Norte a mais baixa (5.9%) (quadro V.2).

A causa da menor taxa de deficiência no Norte, a ser real, será um motivo interessante de estudo.

Quadro V.2- Taxas de crianças com NEE, de deficiência em geral e de autismo por regiões.

	NEE* (%)	Deficiência** (%)	Autismo*** (%)
Norte	3.1	5.9	0.6
Centro	6.6	6.7	1.25
Lisboa V Tejo	6.7	6.3	1.23
Alentejo	6.8	6.1	0.7
Algarve	5.1	6.0	0.24
Continente	5.2	6.2	0.92

\*\*\*-Estudo populacional 1999/2000

\*\*-INE-Resultados provisórios dos censos 2001, recenseamento da população com deficiência em 2001.

Fonte- \*-Departamento de avaliação prospectiva e planeamento do ME.

### V.2.2. Açores

Nos Açores a estimativa da prevalência de PEA encontrada foi de 1.56‰, IC (0.8 a 2.3‰), superior à do Continente [0.92‰, IC (0.81 a 1.0‰)], diferença com significado estatístico ( $p=0.03$ ). O resultado encontrado nos Açores oferece menos precisão que o do Continente, atendendo à maior amplitude do IC (1.5‰), cerca de oito vezes superior à do Continente (0.19‰).

Como já previamente destacado, o estudo incidiu em toda a população alvo (10910). A resposta de 85% das escolas permitiu o estudo de 76.2% da população, pelo que nada soubemos de 23.8% da população alvo (2593 crianças).

### V.2.3. Comparação de valores de prevalência de PEA e de características da amostra

Comparar estimativas de prevalência entre diferentes trabalhos é uma tarefa arriscada, uma vez que as diferentes metodologias adoptadas as tornam de difícil confrontação, como tão bem está explicitado nas revisões de E Fombonne<sup>161,162,319</sup>.

Analisando o valor da estimativa da prevalência de PEA obtida no Continente em relação aos resultados dos estudos publicados na década de 90, verificámos ser sobreponível ou aproximado aos resultados publicados em seis estudos<sup>123,219,316,332,333,338</sup>, e superior aos valores referidos em três<sup>334,336,339</sup> (quadro I.4). Três trabalhos da década de 90 (um do Japão<sup>335</sup> e dois da Suécia<sup>337,340</sup>) apresentaram resultados de prevalência bastante superiores ao encontrado por nós no Continente. Todavia, estes três estudos tinham em comum uma baixa população (<10000) o que conferiu pouca precisão aos resultados encontrados, tendo em conta a grande amplitude nos limites do intervalo de confiança (quadro I.4).

Nos estudos publicados desde 2000, a prevalência de PEA tem sido superior variando de 1,1 a 6.7% (quadro I.4)<sup>315,321,341,342,343,345-350</sup>.

Comparando a prevalência encontrada no Continente e nos Açores com os resultados destes trabalhos mais recentes, verificámos que os nossos valores se aproximam dos encontrados nos estudos de Magnusson<sup>346</sup>, Croen<sup>350</sup> e Kielinen<sup>343</sup>, sendo inferiores aos dos restantes autores<sup>315,321,341,342, 345,349,347</sup>.

Os valores de prevalência de PEA estimados no nosso trabalho, embora de acordo com os resultados da década de noventa, são mais baixos que outros mais recentes<sup>315,321,341,342, 345,349,347</sup>.

Os critérios adoptados para definição de caso de PEA foram restritos, e não contabilizámos as crianças que faltaram à observação, mesmo as que tinham registos clínicos sugestivos de autismo, o que poderá ter levado à perda de casos (quadro IV.2). Contudo o número de crianças que não compareceram à observação foi baixo. Se incluíssemos as crianças que faltaram (pressupondo que estas teriam a mesma probabilidade de apresentarem autismo das crianças que foram observadas), a prevalência passaria a ser 1% (página 115), resultado que não diferia muito do inicial (0.92%).

Nem todos os estudos baseiam o cálculo de prevalência apenas nas crianças observadas. Dois trabalhos actuais de elevada prevalência contabilizaram casos de autismo em crianças não observadas<sup>348,342</sup>. O trabalho epidemiológico mais recente (publicado em 2003), baseou o diagnóstico de PEA apenas na descrição clínica que constava dos processos<sup>315</sup>.

A decisão de não termos convocado para observação crianças com menos de quatro itens positivos fora da Região Centro poderá ter levado à exclusão de alguns casos,

contudo esta possibilidade fica reduzida pelo facto de não se ter confirmado o diagnóstico de PEA em nenhuma das cinco crianças em iguais circunstâncias observadas na Região Centro.

Outro dado que pode ser indicador da possível omissão do diagnóstico de casos de PEA, sobretudo das formas mais ligeiras, foi a baixa percentagem de casos de autismo atípico (24.2%) encontrada no nosso trabalho. Em revisões de estudos epidemiológicos, Fombonne constatou que o autismo atípico foi considerado mais frequente, apresentando uma prevalência uma vez e meia superior à do autismo típico<sup>161,162</sup>. Na nossa amostra total (Continente e Açores) pelo contrário, predominou o autismo típico (75.8%).

Esta discrepância de resultados pode ser justificada pelos critérios restritos na definição de autismo atípico por nós utilizada, o que poderá ter levado à exclusão dos casos mais ligeiros. No entanto, existem outros estudos onde também se verificou a predominância de casos de autismo típico. Assim foi no primeiro estudo epidemiológico de Lotter<sup>309</sup> em que o autismo típico apresentava uma prevalência de 4.1/10000 e o atípico de 3.3/10000, bem como em alguns estudos mais recentes<sup>342,346,348</sup> (quadro I.4).

No nosso grupo de 120 crianças com PEA, 83.3% apresentava DM, o que não está de acordo com alguns estudos actuais que apontam taxas mais baixas de DM, parecendo dever-se este facto ao diagnóstico de um maior número de casos de autismo ligeiro com melhor funcionamento cognitivo<sup>162</sup>. Se assim for, poderemos não ter diagnosticado casos com clínica de autismo discreta em indivíduos mais inteligentes.

Esta hipótese levou-nos a analisar o grupo das 85 crianças suspeitas em que excluímos o diagnóstico de PEA, onde poderiam estar casos de autismo ligeiro com bom funcionamento cognitivo (falsos negativos). Verificámos que este grupo apresentava menos casos de crianças com DM, [33/85 (38.8%)], quando comparado com o grupo das 120 crianças em que foi confirmado o diagnóstico de PEA, [100/120 (83.3%)], uma diferença significativa ( $p=0.00$ ), (quadro IV.9). Se do grupo destas 85 crianças fizesse parte um número significativo de casos falsos negativos de PEA, seria de esperar que a relação do sexo M/F fosse mais elevada do que no grupo com PEA com mais baixo potencial cognitivo, como referido em toda a bibliografia<sup>162</sup>. No entanto a relação sexo M/F no grupo sem autismo foi de 2/1, inferior à do grupo com autismo que foi de 2.9/1. Este dado afasta a suspeita de neste grupo existir um número relevante de casos de PEA com bom potencial cognitivo que não foram diagnosticados.

A possibilidade de os professores não terem referido crianças ou não as terem reconhecido, também é pouco provável, já que foi negado o diagnóstico de PEA em 41.5% dos alunos sinalizados. Por outro lado a semelhança verificada entre as respostas dadas pelos professores no questionário identificativo e as respostas

registados por nós na observação (nos itens da DSM-IV), mais uma vez confere confiança à observação dos professores (figura IV.10 e quadro IV.3).

Não encontramos deste modo razões facilmente observáveis que justifiquem um número baixo de casos de autismo atípico e uma tão elevada taxa de DM, para além do carácter restrito de definição de caso que adoptámos.

A diferença de prevalência de PEA observada no Continente e nos Açores não nos parece ter uma explicação clara. A metodologia aplicada foi similar, bem como a equipa de observação e a definição de caso. A taxa de crianças observadas e que faltaram foi também sobreponível. A disparidade entre os estudos residiu apenas no facto de no Continente ter sido seleccionada uma amostra enquanto nos Açores foi contactada toda a população alvo. No Continente não obtivemos informação em 14.3% da amostra seleccionada, enquanto que nos Açores essa percentagem foi mais elevada (23.8%). Se os professores não responderam por não detectarem alunos com autismo nas suas salas, então a estimativa da prevalência final poderá estar mais sobreavaliada nos Açores do que no Continente. Com este pressuposto, se na população açoriana de que se não obteve resposta não houvesse crianças com autismo, a taxa de PEA baixaria para 1.19% (13/10910). Se para o Continente adoptarmos o mesmo princípio (ausência de crianças com autismo na população de que se não obteve resposta) o valor de prevalência de PEA baixaria para 0.8% (aplicando a fórmula da página 90), não revelando agora a diferença de prevalência entre o Continente (0.8% ) e os Açores (1.19% ) significado estatístico ( $p=0.15$ ).

Como não procedemos ao estudo de uma amostra da população que não respondeu esta discussão é especulativa.

## VI DISCUSSÃO DOS RESULTADOS DA SÉRIE DE 120 CRIANÇAS COM PEA

### VI.1. Caracterização das 120 crianças com PEA

A colheita da HC e a observação foi feita sempre pela mesma equipa, em crianças com um limite etário muito estreito dos 7.4 aos 11.6 anos (mediana de 9.9). As respostas foram fornecidas pelos pais na grande maioria dos casos (80.8%), tendo sido obtidas com facilidade em 77.5%. Esta uniformidade (grupo etário, equipa de observação e fornecedores de informação) reforça a confiança nos resultados obtidos e nas conclusões apresentadas.

#### VI.1.1. Diagnóstico de PEA

##### Subgrupos autismo típico e autismo atípico

A maioria (75.8%) das 120 crianças em que foi confirmado o diagnóstico de PEA (Continente e Açores), cumpria os critérios adoptados de autismo típico; as restantes (24.2%) cumpriam os de autismo atípico. Como seria de esperar as crianças com autismo atípico apresentaram resultados significativamente inferiores (menor gravidade clínica) nas cotações: CARS ( $p=0.01$ ), DSM-IV ( $p=0.00$ ) e ADI-R na área da interacção social ( $p=0.00$ ) e do comportamento repetitivo ( $p=0.00$ ) em relação às crianças com autismo típico (quadros IV.17 e IV.18).

##### Critérios clínicos DSM-IV, ADI-R e CARS nas 120 crianças com PEA

O número de critérios positivos na DSM-IV variou de três a doze com uma mediana de oito. O item mais vezes alterado foi a “..diminuição marcada na utilização de comportamentos não verbais...” [a] do grupo da IS], só considerado normal em três das 120 crianças. Os outros critérios mais vezes cotados como anómalos foram o “..atraso ou ausência de linguagem falada não acompanhada de esforço de um modo alternativo de comunicação..”, [a] do grupo da C], e os “...maneirismos motores...”, [c] do grupo do CR], registados como normais em dez das 120 crianças.

Em todas as crianças foi assinalado pelo menos um critério anómalo na área da comunicação, o que excluiu o diagnóstico de perturbação de Asperger na DSM-IV, (apesar dos outros critérios para este diagnóstico poderem estar presentes).

Na ADI-R, à semelhança da DSM-IV, a área da interacção social foi aquela onde o limiar para o diagnóstico de autismo foi mais frequentemente alcançado [117 crianças (97.5%)]. O valor mediano da cotação desta área foi bastante elevado (27/30) o que



reflete o envolvimento e a gravidade da perturbação das relações sociais como clínica central neste grupo de crianças à semelhança do referido na literatura<sup>44</sup>.

Na ADI-R, a área da comunicação atingiu o limiar para o diagnóstico de autismo em 93.3% das crianças. Mais de metade (55%) foram consideradas “não verbais”. Em todas estas, a mediana de cotação na área da comunicação para crianças não verbais foi de 14 (sobreponível ao valor máximo), o que demonstra a gravidade do envolvimento da comunicação não verbal tão característico destas crianças. 45% das crianças eram “verbais”; nestas, a cotação mediana na área da qualidade da comunicação para crianças verbais foi de 15.5 (em 26), o que também evidencia anomalias na utilização da linguagem verbal. Há unanimidade na literatura na referência às dificuldades da linguagem e da comunicação na quase totalidade das crianças com PEA, considerando-se “não verbais” cerca de metade dos casos<sup>113,136,384,385</sup>, o que está de acordo com os nossos resultados.

Na nossa série, as crianças que pertenciam ao subgrupo não verbal apresentavam maior gravidade cognitiva, funcional e na clínica de autismo, diferindo das crianças do subgrupo verbal nomeadamente em: QDG ( $p=0.00$ ), comportamento adaptativo global ( $p=0.00$ ), idade de início da marcha ( $p=0.00$ ), idade de início da clínica ( $p=0.00$ ), resultados da escala CARS ( $p=0.00$ ) e na ADI-R na área social ( $p=0.00$ ) (quadros IV.19 e IV.20). É reconhecido que a ausência de linguagem comunicativa entre os cinco e os seis anos é um indicador de mau prognóstico nas crianças com autismo<sup>88,135</sup>, o que explica que as crianças não verbais apresentem maior gravidade clínica e funcional como verificado na nosso trabalho.

Na área do comportamento repetitivo da ADI-R, a cotação mediana foi de cinco (em doze), só em quatro das 120 crianças não foi atingido o valor mínimo de três para o diagnóstico de autismo.

Pela escala CARS, o diagnóstico de autismo foi feito em 107/120 crianças; a maioria (67.3%) foram classificadas como autismo grave, à semelhança do estudo de Brick Township, (64%)<sup>348</sup>.

No nosso trabalho o diagnóstico de autismo foi mais vezes obtido na DSM-IV (95.8%), seguida da ADI-R (92.5%) e só por fim com a escala CARS (89.2%).

Os critérios de diagnóstico de autismo adoptados pelos diferentes autores variam ao longo do tempo, estando dependentes dos critérios contemporâneos de diagnóstico. A consistência do diagnóstico entre diferentes instrumentos tem sido debatida<sup>67,93,104,386</sup>. Os critérios de diagnóstico de autismo estabelecidos na DSM-III eram considerados os mais restritos e os da DSM-III-R os mais abrangentes<sup>17</sup>. Os critérios de diagnóstico da DSM-IV e da CID-10 apresentam melhor sensibilidade e especificidade do que a anterior DSM-III-R, que gerava um número inaceitável de falsos positivos<sup>17,93</sup>.

A escala CARS é consistente com a DSM-III-R<sup>386</sup>, sendo portanto considerado um instrumento de diagnóstico abrangente. Catherine Lord numa revisão dos instrumentos de diagnóstico, considera que a CARS identifica mais crianças com autismo do que a CID-10 e a DSM-IV<sup>67</sup>. Só mais recentemente foram adoptados outros métodos de diagnóstico para além dos critérios da CARS da AAP e da OMS. A ADI-R tem sido utilizada em trabalhos recentes de prevalência<sup>342,345,346</sup>. Saemundsen<sup>93</sup> publicou um estudo sobre a consistência de diagnóstico de autismo entre a escala CARS e a entrevista ADI-R, concluindo que a CARS diagnosticou mais casos de autismo que a ADI-R. Deste modo, uma avaliação clínica por um especialista experiente na área não pode ser dispensada, de modo a atenuar as diferenças resultantes dos diversos instrumentos de diagnóstico utilizados<sup>41,162</sup>.

No nosso estudo, todas as cotações dos diferentes instrumentos foram revistas, discutidas pela equipa, sendo a cotação final decidida após a observação e o acordo da responsável.

A escala CARS foi a que diagnosticou menos casos de autismo seguida da ADI-R e da DSM-IV o que não está de acordo com o trabalho de Saemundsen e de outros<sup>67,93</sup>. Contudo, estes estudos, ao contrário do nosso, incluem crianças de idade pré-escolar onde a escala CARS parece revelar mais falsos positivos<sup>387</sup>. Pelo contrário, esta escala diagnostica menos casos nos indivíduos mais velhos com bom nível intelectual. De modo a aumentar a validade da escala CARS, tem sido proposto o aumento de alguns pontos para o diagnóstico de autismo em crianças muito pequenas (de 30 para 32) e a sua redução nas crianças mais velhas e adolescentes com bom funcionamento intelectual (de 30 para 27)<sup>67,93,387-389</sup>. De facto, no nosso trabalho, das 13 crianças com PEA que não atingiram a cotação de 30 para o diagnóstico de autismo na CARS, sete (53.8%) apresentavam um nível intelectual normal.

Em conclusão no nosso trabalho verificou-se uma boa concordância entre os resultados da DSM-IV e a da ADI-R. A menor taxa de diagnósticos de autismo baseada na cotação da escala CARS ficou provavelmente a dever-se ao facto de se tratar de um grupo de crianças de idade escolar.

### **VI.1.2. Distribuição por sexo**

Nos estudos de autismo, a prevalência é em regra três a quatro vezes superior nos indivíduos do sexo masculino<sup>41,88,162,315,390,391</sup>. Esta relação aumenta nos grupos de autismo com inteligência normal e diminui nos que apresentam DM mais grave<sup>41,72,161,315,392</sup>. Em 12 trabalhos em que foi analisada a relação sexo M/F no grupos com autismo com quociente intelectual normal, esta razão foi de 5.7/1; nos grupos com DM de grau moderado a severo (11 estudos) a relação M/F baixou para 1.9/1<sup>162</sup>. Resultados

semelhantes foram obtidos por nós: no grupo total com PEA a relação sexo M/F foi de 2.9/1, aumentando para 5.7/1 no grupo com QI normal e diminuindo para 2.6/1 no grupo com DM. À semelhança do referido na literatura<sup>41,72,284,393</sup> o nosso subgrupo feminino apresentava características de maior gravidade quando comparado com o do sexo masculino, nomeadamente: QDG mais baixo, idade de início da clínica mais precoce, taxa mais elevada de crianças não verbais e de epilepsia; contudo a diferença só atinge significado estatístico na epilepsia ( $p=0.04$ ), (quadros IV.21 e IV.22).

Não existe ainda uma explicação óbvia para estes factos. Tem sido discutida a hipótese de genes localizados no cromossoma X poderem estar implicados na susceptibilidade para o autismo. Skuse<sup>185</sup> sugere que possa existir um locus protector no cromossoma X do pai, que levaria à protecção da meninas (*protective imprinted locus*) mas que, uma vez atingidas, o seriam de uma forma mais grave, o que explicaria a menor diferença de distribuição de género nos grupos mais gravemente atingidos. Recentemente foram descritas mutações em dois genes situados no cromossoma X que codificam as neuroliginas 3 e 4 em crianças com autismo<sup>393</sup>.

### VI.1.3. Antecedentes pré e perinatais

A relação entre a existência de risco perinatal e o aparecimento de autismo não está bem definida. Há estudos que apontam uma frequência aumentada de complicações neste período que não é confirmada noutros<sup>14,41,106,111,199-206</sup>. A possibilidade de um subgrupo de indivíduos com predisposição genética para sofrer de PEA ter sido exposto a condições adversas no período perinatal que possa potenciar essa susceptibilidade tem sido discutida<sup>140,207,208</sup>. No nosso grupo registaram-se incidentes durante a gravidez e o período peri e neonatal em cerca de um quarto dos casos (respectivamente em 27 e 26%). Estes números são de difícil interpretação. Por um lado pela dificuldade na definição de “incidentes” e por outro, pela ausência de dados nacionais com que os possamos comparar.

A taxa de asfixia perinatal no nossa série foi muito elevada: estava registada em 15 de 110 crianças (13.6%). Na Região Centro em 1999 registaram-se 38 casos de asfixia em 18072 nascimentos (2.1%), (dados do Centro de Estudos Perinatais)<sup>394</sup>. A valorização deste tipo de evento pode ser difícil de assumir dada a dificuldade de uniformização na definição de asfixia na bibliografia em geral, variando a sua incidência de dois a seis casos por mil nascimentos<sup>395,396</sup>.

Na colheita retrospectiva de dados, como no nosso trabalho, esta dificuldade está acrescida por ignorarmos qual a definição utilizada. O valor do índice de Apgar não foi de grande ajuda; apenas tivemos conhecimento dele numa baixa percentagem de crianças (46 e 78%, respectivamente ao primeiro e ao quinto minutos). Apesar destas vicissitudes, julgamos que a ocorrência de asfixia era de considerar, não só pela

elevada frequência em que estava assinalada (13.6%), mas, sobretudo pelo facto de manobras de reanimação terem sido necessárias em 13 (12.6%) das 103 crianças em que tivemos acesso a este registo. A maioria apenas necessitou de ventilação com máscara, mas três necessitaram de entubação e ventilação invasiva (2.9%). Estes resultados ultrapassam a taxa de recém-nascidos em apneia ao primeiro minuto (5%) e que necessitam de entubação endotraqueal (0,5 a 1%) referida na literatura<sup>397</sup>. No entanto a taxa de entubação verificada no nosso grupo foi sobreponível à registada numa unidade de referência, Maternidade Byssaia Barreto (MBB) entre 2000-2003 (330 entubações em 12962 nascimentos, 2.5%), (dados fornecidos pela MBB).

Na nossa série, o baixo peso (9.5%) foi um incidente frequente quando comparado com o valor Nacional de 5% (5788/114456) em 2002 (INE); contudo esta diferença não tem significado estatístico ( $p=0.06$ ). Já a prematuridade verificou-se menos vezes (3.6%) no nosso grupo, que nos registos Nacionais de prematuridade [6.4% em 2002 (7343/114456)], diferença também sem significado estatístico ( $p=0.32$ ).

Poderemos concluir que, no nosso trabalho como noutros<sup>200,208</sup>, se verificou uma tendência para um maior número de problemas na vida perinatal das crianças com autismo. Discute-se se este incremento de complicações é a causa ou a consequência do autismo, podendo reflectir apenas uma resposta fisiológica anómala ao parto, motivada pela existência de patologia cerebral prévia<sup>41,140,200</sup>. De facto, ao analisarmos os processos das 15 crianças em que estava registada asfixia, verificámos que mais de metade dos casos (53.3%) apresentava anomalias congénitas e, das três crianças que necessitaram de entubação endotraqueal, uma apresentava trissomia 21 e a outra uma síndrome de X frágil. Estes dados sugerem a preexistência de patologia cerebral a condicionar uma má adaptação imediata à vida extra uterina, pelo menos em alguns casos de autismo.

## VI.1.4. História e problemas de neurodesenvolvimento

### Problemas de neurodesenvolvimento e idade de início

Mais de metade das crianças com PEA da nossa série, preocupou os pais no primeiro ano de vida e cerca de um terço fizeram-no no segundo, o que está de acordo com o descrito na literatura que refere o início da clínica até aos dois anos em 75 a 88% dos casos de autismo<sup>69,398,399</sup>.

Em idades precoces a clínica de autismo pode confundir-se com a da DM uma vez que coexistem na maior parte dos casos. O tipo de manifestação clínica mais frequente nos nossos lactentes foi o atraso global nas aquisições do desenvolvimento; no segundo ano foi o atraso de aquisição da linguagem e não o comportamento específico do autismo, tal como habitualmente referido<sup>68,74,75</sup>. A clínica mais característica de autismo como o desenvolvimento desviante e os problemas de comportamento repetitivo, só são evidentes mais tarde<sup>68,85</sup>; assim foi no nosso grupo. As queixas de problemas de comportamento e de desenvolvimento desviante surgiram no segundo e no terceiro ano de vida. A perda de capacidades linguísticas e de interação social (regressão) foi a principal queixa em 14 crianças (11.6%), tendo sido notada no segundo ano de vida. Existem vários registos na literatura sobre a clínica regressiva no autismo, acontecendo sobretudo no segundo ano (em média aos 21 meses). A taxa com que ocorre é variável, sendo referida entre 10 a 50% dos casos, dependente da definição de regressão<sup>14,23,61,71,348,391</sup>. A etiologia e fisiopatologia deste quadro regressivo é desconhecida<sup>14</sup>. Tuchman<sup>61</sup>, sugere uma associação entre regressão e alterações epileptiformes no EEG, mesmo na ausência de actividade crítica clínica.

É habitualmente aceite que a precocidade do início da sintomatologia do autismo está relacionada com a gravidade da disfunção cerebral que lhe está subjacente<sup>72,128</sup>. De facto, verificámos que o subgrupo com início da clínica no primeiro ano de vida apresentava características clínicas e funcionais de maior gravidade, nomeadamente em: capacidade verbal ( $p=0.00$ ), QDG ( $p=0.00$ ), comportamento adaptativo global ( $p=0.00$ ), cotação CARS ( $p=0.00$ ) e idade de início a marcha ( $p=0.00$ ) como discriminado nos quadros IV.11 e IV.12.

### Desenvolvimento neuromotor

As crianças com PEA habitualmente não apresentam défices motores significativos<sup>112</sup>. Todavia, são referidas com frequência alterações precoces na capacidade e no estilo motor, destacando-se de entre outras a hipotonia, a ataxia e a inabilidade motora<sup>110,113,123,400</sup>. A hipotonia tem sido descrita como a anomalia neurológica mais usual no autismo<sup>124,390,391</sup>.

No nosso grupo (idade escolar) não foram tão habituais as alterações neurológicas que têm a sua forma de expressão máxima em idades precoces como é o caso da hipotonia. Contudo, pareceu-nos possível, de um modo indirecto, averiguar a capacidade motora precoce destas crianças, através do conhecimento da idade do início da marcha.

Nas 108 crianças em que este dado era conhecido, metade iniciou o andar sem apoio aos 18 meses, bastante abaixo dos padrões normais (P50 entre 12.7 e os 13.8 meses)<sup>401</sup>.

A idade de início da marcha foi mais tardia nos subgrupos com maior gravidade clínica como sejam os que tiveram início precoce ( $p=0.00$ ), com DM ( $p=0.00$ ), associados a uma entidade médica conhecida ( $p=0.02$ ) e os não verbais ( $p=0.00$ ) (quadros IV.12, IV.24, IV.14, IV.20).

Tentámos perceber se a idade de aquisição da marcha neste grupo de crianças com PEA estava relacionada com o nível de desenvolvimento, com a clínica autista ou com ambas. Analisámos a correlação (coeficiente de *correlação de Spearman*) entre a idade de início da marcha o quociente de desenvolvimento de realização da Griffiths (QDR) em 78 crianças e o quociente intelectual de realização da WISC (QIR) em 23 crianças (áreas que avaliam a cognição sem interferência da capacidade de motricidade global). Verificámos a existência de uma correlação proporcional negativa entre a idade de início da marcha com o QDR ( $r=-0.38$ ,  $p=0.001$ ) e com o QIR ( $r=-0.58$ ,  $p=0.003$ ), ambas com significado estatístico. Ou seja, quanto mais tardia foi a idade de início da marcha mais baixa foi a capacidade cognitiva, como ilustrado com recta de regressão linear da figura VI.1.

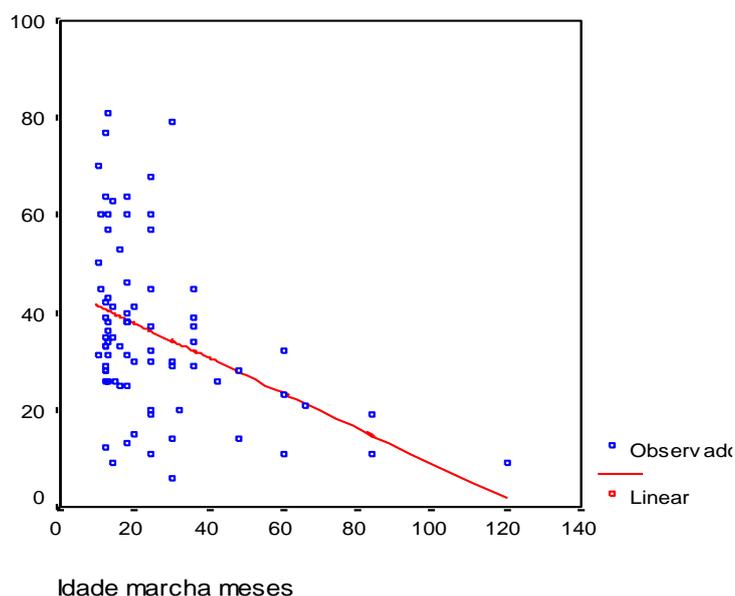


Figura VI.1- Relação entre a idade de início da marcha e o QDR em 78 crianças com PEA.

Pelo contrário, verificou-se uma correlação proporcional positiva entre a idade de início da marcha e a gravidade da clínica autista na cotação da CARS com significado estatístico ( $r=0.34$ ,  $p=0.000$ ), como ilustrado na recta de regressão linear da figura VI.2. Esta relação positiva também se demonstrou com a interacção social da ADI-R embora sem significado estatístico ( $r=0.15$ ,  $p=0.10$ ).

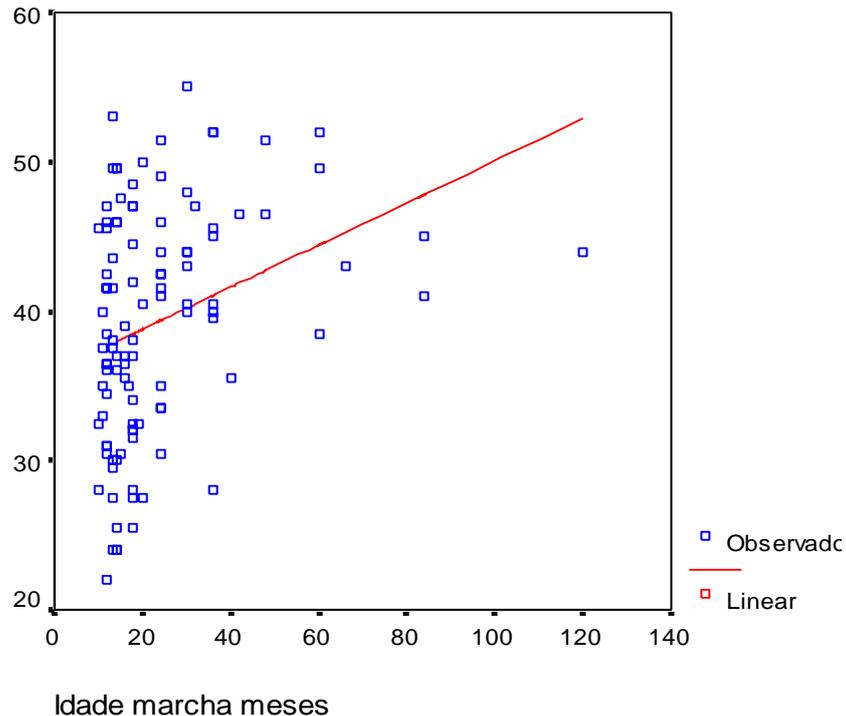


Figura VI.2 - Relação entre a idade de início da marcha e a cotação CARS em 108 crianças com PEA.

Deste modo, no nosso grupo, a idade de início da marcha apresentou uma correlação negativa com o potencial cognitivo e positiva com a gravidade da clínica autista. Ou seja, o atraso do início na marcha nas crianças com autismo pode ser considerado um marcador precoce de gravidade.

Eaves também verificou que, no subgrupo com autismo e baixo potencial intelectual, a idade de início da marcha foi aos 19 meses, contra 14 no grupo com autismo sem DM<sup>402</sup>.

### Desenvolvimento da linguagem

Como já mencionado, no nossa amostra de 120 crianças com PEA a capacidade linguística encontrava-se gravemente afectada. À data da observação cerca de um terço das crianças ainda não havia pronunciado qualquer palavra com significado e cerca de metade não apresentava frases. A mediana da idade de aquisição das

primeiras palavras e das primeiras frases foi respectivamente aos 24 e aos 36 meses, bastante mais tarde que o normal<sup>385,403</sup>. Estes resultados estão de acordo com o referido na literatura; nas crianças com autismo existe habitualmente um grave atraso na linguagem verbal aos dois anos, continuando a desenvolver-se, de um modo lento<sup>385</sup>. Embora não sendo específico do autismo, o atraso de linguagem pode ser a sua forma de apresentação, sendo uma das preocupações mais referidas pelos pais destas crianças no segundo e no terceiro anos de idade<sup>385,47</sup>. Na nossa série o atraso na aquisição da linguagem foi a principal queixa num quarto das crianças sobretudo no segundo ano de vida.

### **VI.1.5. Co-morbilidade**

#### **Problemas Visão**

Foram diagnosticados problemas visuais em cerca de um quinto (19,2%) das nossas crianças, sendo mais frequentes os erros de refração e o estrabismo.

Num estudo populacional da Suécia, em crianças com autismo com nível funcional capaz de colaborar na avaliação oftalmológica, metade apresentava erros de refração, na maioria hipermetropia, mas também se registou miopia, astigmatismo e estrabismo<sup>118</sup>. Esta percentagem é bastante superior à encontrada por nós, mas não fizemos uma avaliação sistemática da acuidade visual, apenas referimos os problemas já existentes e registados.

Detectámos três casos de cegueira (2.5%), (um caso de displasia septo-óptica, um de rubéola congénita e outro de etiologia desconhecida). São referidas percentagens semelhantes [mediana 1.3% (0-2.9%)] de défices visuais graves em populações com autismo<sup>107</sup>. No trabalho epidemiológico de Utah em 233 indivíduos com autismo, Ritvo registou três casos de patologia ocular grave, tratando-se um deles de uma displasia septo-óptica<sup>122</sup>.

Na cegueira congénita tem sido referido um aumento da frequência de sintomatologia autista, não obrigatoriamente suficiente para o diagnóstico de PEA<sup>404</sup>. O autismo é mais frequente nos indivíduos com cegueira por amaurose congénita de Leber e por retinopatia da prematuridade quando comparados com grupos de cegos congénitos por outras causas<sup>119,405</sup>.

#### **Problemas de audição**

No nosso grupo, em cinco crianças foi diagnosticada surdez neurosensorial bilateral profunda (dois casos de infecção congénita, um por rubéola e outro por CMV) o que determinou uma taxa de surdez de 4,2%. Rosenhall<sup>121</sup>, num grupo de 199 crianças e adolescentes com autismo, referiu uma taxa de surdez bilateral profunda de 3.5%,



muito semelhante à encontrada por nós. Na nossa amostra não foram rastreados défices auditivos mais discretos de transmissão, embora sejam referidos com frequência na literatura<sup>118,119</sup>.

## **Epilepsia**

Em 15.8% das nossas crianças foi-lhes diagnosticada epilepsia, uma taxa semelhante à referida na literatura neste grupo etário (7 a 14%)<sup>72,111,304,390,391</sup>. A epilepsia surge com mais frequência nos subgrupos com maior gravidade clínica e com menor capacidade funcional<sup>41,112</sup>, como também verificado por nós, as 19 crianças com autismo e epilepsia apresentavam um QDG médio mais baixo ( $p=0.00$ ), a idade equivalente do comportamento adaptativo global era mais baixa ( $p=0.00$ ) e a cotação CARS mais elevada ( $p=0.04$ ), quando comparado com o subgrupo sem epilepsia (quadros IV.15 e IV.16). No subgrupo com epilepsia a relação sexo M/F foi de (1.1/1) e de (3.6/1) no subgrupo sem epilepsia, uma diferença significativa ( $p=0.04$ ), como também está descrito<sup>406</sup>.

## **Outros problemas de comportamento, do sono e alimentares**

São frequentemente referidos problemas de comportamento que, não sendo específicos do quadro de autismo, são factores de agravamento clínico exigindo intervenção específica<sup>407</sup>.

Neste estudo não foi aplicado nenhum questionário estruturado para o diagnóstico destes distúrbios comportamentais, pelo que os resultados devem ser interpretados com essa limitação.

Apesar de se tratar de uma população de idade escolar, os problemas do sono foram referidos em 27.5% das nossas crianças, taxa semelhante ao citado no grupo de Tuchman<sup>391</sup>. Os problemas de sono (dificuldade em adormecer, acordar durante a noite, padrão de sono irregular, redução do período de sono nocturno e o acordar precoce) são constatados em cerca de metade dos casos da população de crianças com autismo, apresentando uma maior frequência quando comparado com outras crianças com outros problemas de desenvolvimento<sup>127,408-412</sup>.

As alterações comportamentais do tipo da agitação psicomotora, da hiperactividade ou agressividade foram assinalados em cerca de um quarto das nossas crianças.

Os problemas alimentares foram considerados em 10.8%, sendo a manutenção de uma dieta selectiva e de comida passada os mais referidos. É muito escassa a informação sobre o comportamento alimentar das crianças com autismo sendo sobretudo descritos pontualmente casos clínicos de selectividade ou de recusa alimentar<sup>407,413,414</sup>. Um estudo recente refere problemas de selectividade no tipo ou na textura dos alimentos em cerca de metade das crianças com autismo<sup>413</sup>.

## **Doenças ou problemas não neurológicos**

A maioria das nossas crianças (77.5%), não apresentava outros problemas de saúde relevantes para além dos neurológicos. As infecções respiratórias altas de repetição referidas em 10% e a asma em 5%, foram as entidades mais vezes notadas. Foram submetidas a intervenção cirúrgica do foro otorrinolaringológico, 8.3% das crianças. Estes resultados não diferem dos verificados na população pediátrica em geral<sup>415</sup>. Na nossa amostra não registámos casos com história de patologia gastrointestinal ao contrário do referido por outros autores<sup>192,,215-217</sup>.

### **VI.1.6. Exame objectivo e avaliação funcional**

#### **Crescimento**

Uma percentagem relevante das crianças deste trabalho manifestava valores elevados de peso e de estatura. Apresentavam estatura e peso igual ou superior ao P95 respectivamente 20% e 24.2% das crianças, enquanto que 7.8% e 6.3% estavam abaixo do P5 (figura IV.21). À data da observação, um quarto (25.2%) de 115 crianças evidenciava macrocefalia e 8.7% microcefalia.

Vários estudos referem a macrocefalia como uma característica física frequente nos indivíduos com autismo, variando a taxa apontada de 14 a 37%, semelhante à encontrada por nós. Discute-se se a macrocefalia é neonatal ou se surge depois, considerando alguns que a macrocefalia é rara ao nascimento<sup>416</sup>, podendo ser explicada por anomalias no desenvolvimento cerebral pós natal<sup>47,112,416-419</sup>. Nas crianças da nossa amostra em que era conhecido o PC ao nascimento, em 21% já se verificava macrocefalia neonatal.

Como um quinto das nossas crianças revelava uma estatura igual ou superior ao P95, o valor do PC poderia estar relacionado com um crescimento estatural também elevado, não se tratando portanto de casos de macrocefalia isolada. De facto, como esperado, verificámos existir uma correlação proporcional positiva (coeficiente de correlação de Spearman) entre o PC e a estatura com significado estatístico ( $r = 0.51, p=0.00$ ).

O mesmo não foi verificado por Miles<sup>418</sup> que mediu a estatura e o PC em 137 indivíduos com autismo idiopático, registando a presença de macrocefalia em 23.4%. Verificou que o PC variou de um modo independente da estatura, ao contrário da população normal onde a estatura e o PC apresentavam uma correlação linear positiva. Concluiu que a macrocefalia no autismo é uma característica física isolada e não devida a uma aceleração global do crescimento.

A microcefalia é considerada mais rara, tal como verificado no nosso grupo. Estudos recentes referem-na em 7.3 a 15.1% das populações com autismo<sup>416,418</sup>.

## Exame neurológico

Constatámos alteração do exame neurológico num quinto das crianças, valor muito similar ao de 18% referido por Tuchman<sup>391</sup>. A hipotonia foi a anomalia mais presente à semelhança de outros trabalhos<sup>391,124</sup>. Os sinais piramidais foram assinalados mais raramente, em 4,1%. Os nossos resultados foram sobreponíveis aos de Rapin que registou espasticidade em 5% e hipotonia em 25%<sup>124</sup>. Os défices motores mais graves foram raros; o diagnóstico de paralisia cerebral foi considerado em 3.3% das crianças, valor sobreponível ao de quatro estudos epidemiológicos em que a taxa de paralisia cerebral nos grupos com autismo foi de 2.75% (1.4 a 4.8%)<sup>107</sup>. No estudo de Nordin 10.5% das crianças com o diagnóstico de paralisia cerebral também apresentavam PEA<sup>123</sup>.

## Sinais dismórficos

Na nossa série, 22 crianças (18.4%) apresentavam sinais dismórficos. Dez casos manifestavam um conjunto de dismorfismos que permitiram considerar o diagnóstico de síndromes polimalformativas (quadro VI.1). Os restantes 12 revelavam apenas sinais dismórficos *minor*, predominantemente na face e nas mãos.

Na literatura tem sido dado destaque a uma taxa elevada de dismorfismos nas populações com autismo, sobretudo localizados aos pavilhões auriculares<sup>125</sup>. Estas alterações sugerem uma agressão pré-natal muito precoce, entre os 20 e os 24 dias de gestação, por altura do encerramento do tubo neural<sup>125</sup>. Miles<sup>420</sup>, num grupo de 94 indivíduos com autismo, considerou 54% sem anomalias físicas, 20% anormais, 19% duvidosos e 6% com síndromes genéticas conhecidos. Neste estudo a taxa de indivíduos com autismo sem sinais dismórficos (54%)<sup>420</sup> foi muito inferior à objectivada por nós (81.6%). No entanto, no estudo de Miles as crianças foram submetidas a uma avaliação física com medições morfológicas padronizadas e escalas de anomalias físicas, que provavelmente levou à deteção de anomalias menores que no nosso grupo não foram valorizadas. Miles detectou diferenças importantes entre o subgrupo com anomalias morfológicas do outro com fenótipo físico normal, sendo a relação sexo M/F respectivamente de 1.7/1 e 7.5/1, considerando-os geneticamente distintos, reforçando a importância de constituir subgrupos homogéneos na investigação etiológica<sup>420</sup>.

## Capacidade funcional e o perfil cognitivo

No nosso estudo 83.3% das crianças apresentava DM, um défice frequentemente (70 a 75%) associado ao autismo<sup>88,107-110,280,307,421,422</sup>.

O perfil obtido por nós com a prova Griffiths (figura VI.3) com baixas cotações nas áreas da audição-linguagem, do raciocínio prático e resultados mais elevados nas áreas locomotora, de realização, de coordenação óculo-manual e da área pessoal social é

comparável ao obtido no trabalho de Sandberg<sup>273</sup>. Resultados semelhantes foram também obtidos pelo nosso grupo numa análise de 47 crianças com autismo<sup>423</sup>.

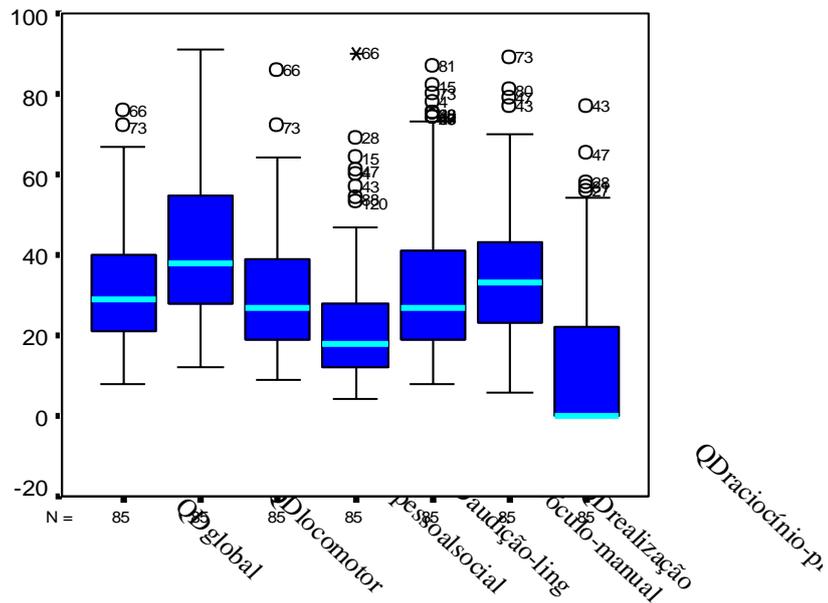


Figura VI.3- Resultados da prova Griffiths em 85 crianças com PEA.

O subgrupo avaliado com a prova WISC apresentava uma mediana de 90.5 no QIG, um valor normal. Também nesta prova, à semelhança da Griffiths, se verificou um perfil cognitivo em que a área verbal foi a menos cotada, com uma mediana de 84.5, sendo na área de realização onde se obteve o melhor desempenho (mediana de 92) (figura VI.4).

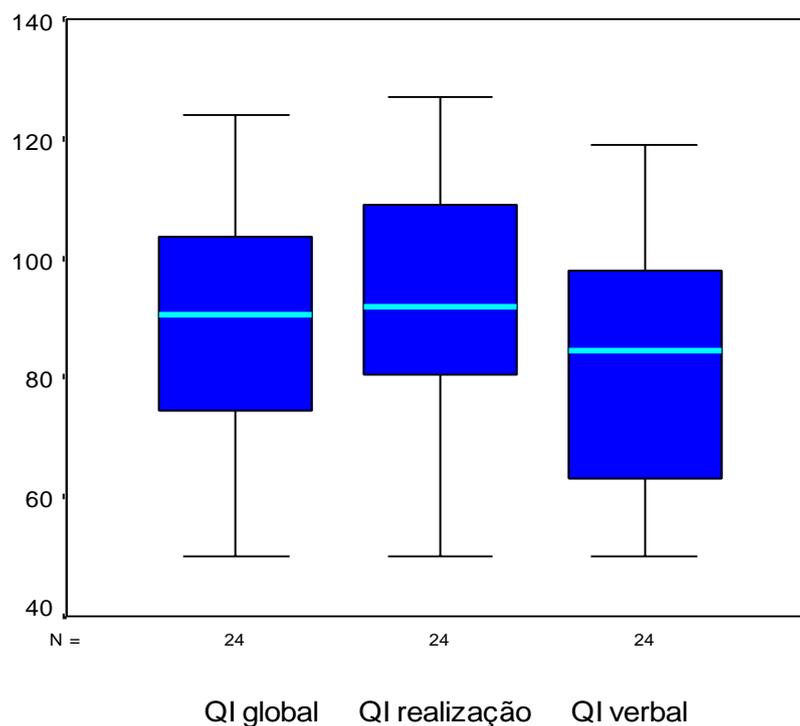


Figura VI.4-Resultados da WISC em 24 crianças com PEA.

O perfil cognitivo obtido na nossa amostra, foi semelhante ao citado por outros. É bem conhecido que independentemente do nível intelectual, o perfil cognitivo nos indivíduos com autismo é distinto, do das crianças sem problemas com semelhante nível mental, ou com outros tipos de problemas do desenvolvimento. Nos indivíduos com autismo as áreas de realização (não verbais) apresentam habitualmente resultados superiores às verbais<sup>110,136,278</sup>.

Na generalidade, as pessoas com autismo têm uma função adaptativa inferior àquela que é previsível pelo QI que apresentam, quando comparados com grupos sem autismo com semelhante nível mental<sup>113,274,277,281-283</sup>; esta discrepância tende a aumentar com a idade<sup>88,276</sup>. No nossa série com uma idade cronológica mediana de 120 meses, a avaliação do comportamento adaptativo obteve níveis de desempenho muito baixos - mediana de idade equivalente (funcional) do comportamento adaptativo global de 19.5 meses. Ou seja, o desempenho das actividades da vida diária encontrava-se a um nível muito inferior ao que seria de esperar tendo em conta o resultados do QDG e do QIG. Estes dados sugerem que as crianças com autismo não aplicam as capacidades que revelam na avaliação com provas formais de inteligência. Está descrito um perfil típico de comportamento adaptativo nos indivíduos com autismo, revelando resultados melhores na autonomia e défices mais marcados na socialização e na comunicação<sup>261</sup>, tal como verificado por nós (figura VI.5). Não é de

estranhar este perfil de funcionamento, dado que o défice na interacção social é nuclear no autismo.

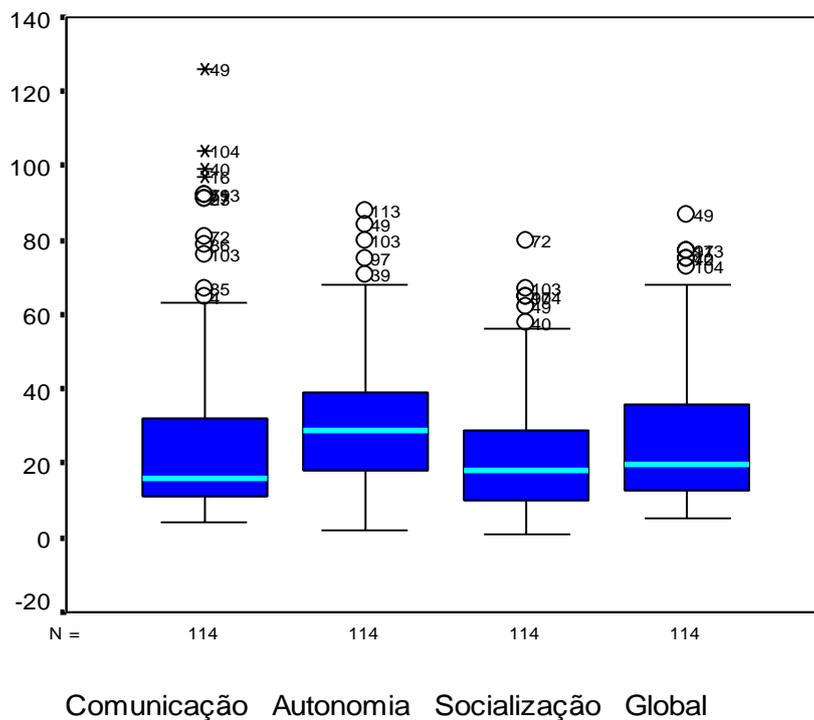


Figura VI.5-Resultados do comportamento adaptativo avaliado com a escala Vineland em 114 crianças com PEA.

A avaliação da função intelectual nas populações com autismo foi realizada em vários estudos epidemiológicos, contudo é difícil comparar os resultados pelo facto das metodologias utilizadas serem distintas. De acordo com a revisão de Fombonne<sup>162</sup> a percentagem de indivíduos sem défice intelectual tem uma variação enorme de 0 a 60% com um valor mediano de 30%. Os restantes têm défice intelectual ligeiro a moderado (30%) ou severo a profundo (40%).

No nosso estudo, apenas 16.7% das crianças apresentava um QIG/QDG normal. A deficiência mental ligeira a moderada atingia 29% e a forma severa a profunda representava 54%, apesar de termos excluído as crianças com nível mental inferior a 12 meses, o que denuncia a gravidade intelectual do nosso grupo. A justificação destes resultados pode residir no facto desta cotação ter sido baseada numa avaliação formal criteriosa e ainda na circunstância de termos exigido a positividade simultânea de três instrumentos de diagnóstico na definição de caso de autismo. Também se apurou noutros trabalhos, que os casos de autismo em que o diagnóstico foi baseado no acordo de diferentes instrumentos apresentavam maior gravidade clínica e níveis intelectuais mais baixos<sup>93,424</sup>.

Os nossos resultados são sobreponíveis aos do estudo de Magnusson<sup>346</sup>, em que a taxa de DM foi registada em 85% da amostra. Em três estudos epidemiológicos mais recentes<sup>345,342,234</sup>, a percentagem de crianças com autismo sem DM tende a ser mais elevada, variando de 51 a 74%, o que pode reflectir o diagnóstico de um maior número de casos de autismo de fenótipo alargado, incluindo casos ligeiros e em baixas idades. Contudo, a tendência destes últimos estudos não é seguida num trabalho actual<sup>315</sup>, onde a taxa de crianças com défice intelectual atingiu 68% (quadro I.4).

### **VI.1.7. Medicação**

Na nossa série 40% das crianças estavam medicadas, valor sobreponível ao referido na literatura<sup>425</sup>.

Os neurolépticos foram os medicamentos mais prescritos, sendo administrados a 22.5% das crianças, uma taxa esperada, dada a frequência dos problemas de comportamento verificada em cerca de um quarto dos casos. No grupo estudado por Aman<sup>425</sup> a medicação neuroléptica também foi a mais utilizada.

Os antiépilépticos foram o segundo tipo de fármacos mais prescrito, sendo o valproato de sódio e a carbamazepina os mais administrados, com controlo eficaz das convulsões na maioria dos casos como é citado na literatura<sup>110,304</sup>. Das 19 crianças com epilepsia, 31.5% apresentavam crises de difícil controlo havendo necessidade de recurso a vários antiépiléticos, como também é referido na bibliografia<sup>304</sup>.

Os psicoestimulantes do tipo do metilfenidato, de resultados controversos no controlo da hiperactividade nas crianças com autismo<sup>293,300-302</sup>, apenas estavam prescritos a três crianças do nosso grupo (2.5%). Esta percentagem é bastante inferior à referida numa população americana de crianças com autismo de idade escolar, das quais 12% tomava medicação psicoestimulante<sup>425</sup>.

## **VI.2. Caracterização social das famílias e antecedentes familiares**

### **VI.2.1. Tipo de famílias e nível social**

Não há acordo na literatura em relação à ordem de nascimento das crianças com autismo. Todavia existem estudos que referem que a criança com autismo é com mais frequência o primeiro filho do casal ou dos últimos, pelo efeito de recusa de nova gravidez após o nascimento de um filho com autismo<sup>108,140,204,206,426</sup>.

A maioria das nossas crianças foi o primeiro (39%) ou o segundo (33.3%) filho do casal. Nas 114 crianças da nossa série em que o número de irmãos era conhecido, 16.6% eram filhos únicos, 65.8% tinham entre um a dois irmãos e 15.8% tinham três ou mais irmãos. Um quarto dos casais voltou a ter filhos após o nascimento da criança com autismo;



80% destes já tinha conhecimento dos problemas de desenvolvimento do propósito. Na nossa experiência o número de casais que decide ter outro filho após o conhecimento do diagnóstico de autismo ultrapassa o daqueles que o evita.

No nosso estudo, a média dos elementos do agregado familiar foi de 4.3 indivíduos (Continente- 4.1, Açores-5.2), variando de dois a oito, o que ultrapassou a média de Portugal em 2001 (2.8 pessoas por família)<sup>427</sup>, sendo de dois nos casais sem filhos e de 3.6 nos casais com filhos (informação do INE). A taxa de divórcio entre os pais destas crianças com autismo foi de 9%, valor inferior ao registado na população portuguesa em 1991 e 2001, que foi respectivamente de 14 e 32 divórcios por 100 casamentos celebrados<sup>427</sup>. Estes dados sugerem que as crianças da nossa amostra pertencem a famílias numerosas e estáveis.

Na primeira descrição clínica de autismo, Kanner deu destaque ao elevado nível social das famílias das onze crianças que descreveu<sup>11</sup>. Os estudos posteriores não confirmaram esta tendência, considerando-se actualmente que o autismo não tem qualquer relação com a classe social<sup>108</sup>. Neste trabalho, curiosamente, verificámos que o nível social dos pais das crianças com autismo (graus de Graffar I-18%, II-6.7%, III-24.8%, IV- 41% e V- 9.5%), foi superior ao do grupo das 85 crianças em que este diagnóstico foi excluído (graus de Graffar I- 4.1%, II-2.7%, III-11%, IV- 56.2% e V- 26%), diferença com significado estatístico ( $X^2=21.7$ ,  $p=0.000$ ). Apesar destes dados, não podemos concluir que as famílias do grupo de autismo pertençam a um nível social mais elevado. O grupo das 85 crianças sem autismo não são representativas da população geral uma vez que foram seleccionados com base em problemas de desenvolvimento e de comportamento. Não dispomos de dados nacionais em termos de distribuição social de Graffar com que possamos comparar estes resultados.

Analísámos recentemente o nível social de 110 crianças que recorreram pela primeira vez à consulta de hiperactividade e de desenvolvimento no CDC/HP no ano 2002 e 2003, que utilizámos como grupo testemunha 1 apresentando a seguinte distribuição pelos graus de Graffar (I- 2%, II- 6%, III- 22%, IV- 63% e V-7%); predominaram os graus III e IV como no grupo com autismo. Contudo no grupo testemunha 1 a classe social mais elevada (grau I) estava pouco representada (2%) ao contrário do que se verificou nas crianças com autismo (18%). O grupo testemunha 1 apresentava um nível social inferior ao do grupo com autismo, diferença com significado estatístico ( $X^2= 19.99$ ,  $p=0.000$ ) e superior ao do grupo em que o autismo foi excluído, diferença também estatisticamente significativa ( $X^2=15.74$ ,  $p=0.003$ ). Fomos ainda comparar estes três grupos com uma amostra de 200 crianças da consulta externa do HP estudadas nos anos 1977 e 1978 (grupo testemunha 2, sem problemas de desenvolvimento) com a seguinte distribuição social (I-2%, II-4%, III- 45.5%, IV- 38.5%, V-10%). Aqui predominava a classe social III e IV (nível superior ao do grupo testemunha 1, apesar de ser um estudo

social com mais de 20 anos), apresentando a diferença significado estatístico ( $\chi^2=20.98$ ,  $p=0.000$ ). Poderemos concluir que os grupos com patologia geral do desenvolvimento sem autismo pertencem a um nível social mais baixo, enquanto que o grupo com autismo está mais uniformemente representado em todas as classes sociais (figura VI.6).

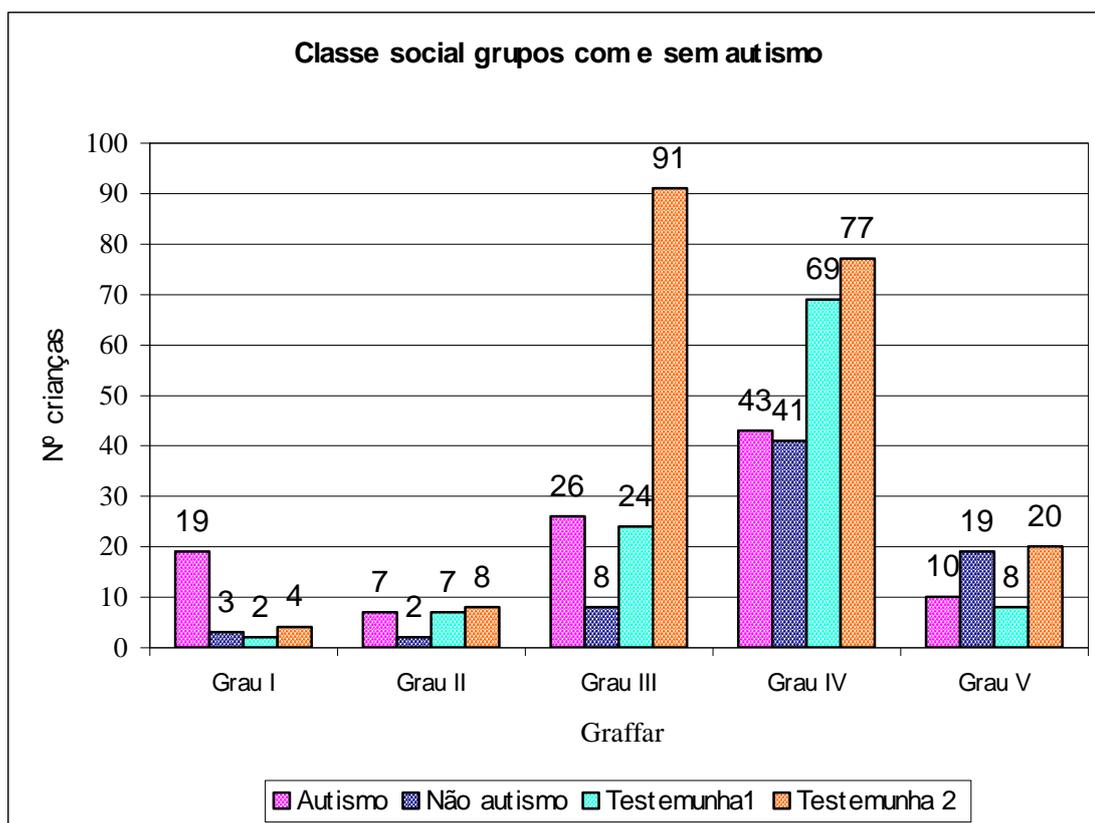


Figura VI.6-Representação da classe social avaliada pela escala de Graffar do grupo com autismo, sem autismo e grupos testemunhas 1 e 2.

### VI.2.2. Patologia familiar

No nosso trabalho verificámos que existia uma taxa elevada (49.6%) de problemas de neurodesenvolvimento ou de psicopatologia nos familiares de primeiro grau das 115 crianças em que foi possível obter esta informação. Estes resultados devem ser interpretados com alguma cautela, uma vez que as entidades patológicas aqui referidas não foram confirmadas e a obtenção dos dados não foi baseada em entrevista estruturada para colheita de história familiar. As dificuldades de aprendizagem foram os problemas mais vezes registados, afectando 12.2% das mães e 12.2% dos irmãos. O

diagnóstico de depressão (prévio ao nascimento da criança com autismo), foi o segundo distúrbio mais mencionado (7.8% das mães), contudo esta taxa de depressão não é superior à descrita na literatura em geral (10 a 20%)<sup>428</sup>. Nos pais o problema mais frequente foi o alcoolismo em 6.9%, percentagem muito inferior à de 20.4% citada no estudo de Miles<sup>429</sup>. O diagnóstico de PEA foi realizado em quatro pares de irmãos (3.4% das 118 famílias), dois dos quais gémeos monozigóticos.

É conhecido que nos familiares de primeiro grau de indivíduos com PEA a taxa de recorrência deste distúrbio é de 50 a 100 vezes superior à da população em geral, considerando-se existir um risco de recorrência de PEA entre 3 a 7%. Para o fenótipo mais alargado de patologias do desenvolvimento e neuropsiquiátricas (depressão, doença bipolar, ansiedade, distúrbio obsessivo-compulsivo, alcoolismo, abuso de tóxicos, fobia social e tiques) esse risco foi estimado entre 10 a 20%<sup>140-142,146,245,428-433</sup>. Estas famílias exibem “traços de personalidade vincados” (ansiedade, impulsividade, timidez, hiperreactividade, excentricidade...) como uma manifestação clínica na fronteira com o autismo, podendo ambos os quadros partilhar o mesmo substrato genético<sup>435</sup>.

### VI.3. Autismo e entidades médicas associadas

#### VI.3.1. Subgrupo de autismo não idiopático

Na amostra das 120 crianças com PEA após a colheita da HC, da observação e da análise dos resultados dos exames realizados anteriormente ao trabalho epidemiológico concluímos que em 18 (15%) foi identificada uma entidade médica associada. O protocolo de investigação laboratorial definido foi cumprido na totalidade em 56 das restantes 102 crianças, realizado apenas parcialmente em 36, não tendo sido feita qualquer investigação em 10. Após a investigação, identificámos uma entidade médica associada em seis crianças (cinco casos de doença da cadeia respiratória mitocondrial definitiva e um caso de cromossomopatia).

No quadro que se segue (VI.1) apresenta-se de um modo resumido as entidades médicas e as características clínicas destas 24 crianças com autismo não idiopático.

Quadro VI.1- Entidades médicas e características clínicas em 24 crianças com autismo não idiopático.

Crianças (Nº)	Entidade médica	Sexo	HF	Idade início (anos)	Idade marcha (meses)	QDG/ QIG	Comport adapt glob (meses)	Linguagem	Outros problemas	Tipo autismo
1	T21	M	Neg	<1	30	22	30	Não verbal	Não	Típico
2	T21	M	Neg	<1	13	26	-	Verbal	Não	Atípico

3	T21	F	Neg	<1	36	-	12	Não verbal	Não	Típico
4	T21	F	Pos	<1	60	15	9	Não verbal	Não	Típico
5	S.9p-*	M	Neg	<1	18	90	68	Verbal	Epilepsia	Atípico
6	S.Angelman	M	Neg	<1	120	8	9	Não verbal	Não	Atípico
7	S.X frágil	M	Neg	<1	20	48	32	Verbal	Não	Atípico
8	S.X frágil	M	Pos	2	24	22	20	Verbal	Não	Típico
9	S.X frágil	M	Pos	<1	36	50	42	Verbal	Não	Atípico
10	S.Marfan/FG	M	Neg	<1	66	22	17	Não verbal	Não	Típico
11	Ost.Albright	M	Neg	<1	-	20	17	Não verbal	Não	Atípico
12	S.Polimal.	M	Neg	<1	30	9	16	Não verbal	Não	Atípico
13	S.Polimal.	F	Des	<1	-	10	11	Não verbal	Não	Atípico
14	D.Septo óptica	F	Neg	<1	24	33	32	Verbal	Cegueira	Típico
15	EHI	F	Neg	<1	30	83	46	Verbal	Epilepsia	Típico
16	Inf.Cong. (Rubéola)	M	Neg	<1	40	-	17	Não verbal	Cegueira	Típico
17	Inf. Cong (CMV)	F	Des	<1	42	21	7	Não verbal	Surdez	Típico
18	Encefalite vírica	M	Neg	1-2	12	18	12	Não verbal	Epilepsia	Típico
19	Meningite bacteriana	F	Des	2	-	15	12	Não verbal	Hemiparésia	Típico
20	DCRMD*	M	Neg	<1	20	25	30	Não verbal	Não	Típico
21	DCRMD*	M	Neg	2-3	12	20	18	Não verbal	Não	Típico
22	DCRMD*	M	Pos	<1	12	22	13	Não verbal	Não	Típico
23	DCRMD*	M	Pos	2	14	36	19	Não verbal	Não	Típico
24	DCRMD*	M	Neg	2	12	47	39	Verbal	Não	Típico

CMV-citomegalovírus, Comporta adapt glob –comportamento adaptativo global, D.-displasia, DCRMD-doença da cadeia respiratória mitocondrial definitiva, Des-desconhecido, \* Diagnóstico de novo, EHI- encefalopatia hipóxico-isquémica, F-feminino, HF-história familiar, Inf cong-infecção congénita, M-masculino, Neg-negativo, N°-número, Ost-osteodistrofia, Pos-positivo, QDG/ QIG- quociente de desenvolvimento global/quociente intelectual global, S.-síndrome, S.Polimal – síndrome polimalformativo, T21-trissomia 21.

No final da investigação que nos foi possível realizar, 24 das 120 crianças com PEA (20%), apresentavam entidades médicas que reconhecidamente se associam a manifestações neurológicas. É referido na literatura que os distúrbios médicos associados ao autismo surgem com mais frequência nos casos de autismo com deficiência mental e nas formas atípicas<sup>41,106</sup>. As 24 crianças com autismo não idiopático incluem oito casos de autismo atípico (33.3%) versus 21.9% no subgrupo com autismo idiopático, diferença que não tem significado estatístico ( $p=0.37$ ). O QDG foi significativamente mais baixo nestas 24 crianças que no subgrupo idiopático ( $p=0.00$ ) (quadro IV.14).

### **Cromossomopatias e outras síndromes genéticas**

As cromossomopatias foram das anomalias genéticas mais frequentes, tendo sido detectadas em 6/120 crianças (5%). De facto, as anomalias cromossómicas, descritas em quase todos os cromossomas, são as alterações mais frequentemente associadas ao autismo (1 a 5% dos casos)<sup>47,122,164-178,338,436</sup>. No nosso grupo a trissomia 21 foi a cromossomopatia mais observada, estando presente em quatro crianças (3.3%). No passado, a associação entre a clínica de autismo e a síndrome de Down era considerada rara<sup>106</sup>. Fombonne, nos seus trabalhos epidemiológicos de 1992<sup>332</sup> e 1997<sup>338</sup>, detectou uma frequência de trissomia 21 respectivamente de 1.3% e 1.9% nos indivíduos com autismo, valores inferiores aos encontrados neste trabalho. Estudos recentes referem uma taxa elevada de autismo (5 a 9%) entre as populações com síndrome de Down<sup>106,183,184,437</sup>.

Na nossa série foi diagnosticado um caso de deleção parcial do braço curto do cromossoma 9 que está descrito como a síndrome 9p-, numa criança sem dismorfismos aparentes com QI normal (caso N° 5 do quadro VI.1). Desta síndrome, com variabilidade da Região cromossómica em monossomia, faz parte a DM e anomalias craniofaciais, não estando referido especificamente o quadro de autismo<sup>438-440</sup>. No estudo epidemiológico de Utah<sup>122</sup>, Ritvo descreveu um caso de deleção do braço curto do cromossoma 9 num indivíduo do sexo masculino com autismo e QI de 60, sem referência à Região cromossómica em causa.

Uma das crianças do nosso grupo apresentava a síndrome de Angelman com uma microdeleção no cromossoma 15 (15q11- q13). Esta síndrome está descrita em indivíduos com autismo e DM profunda<sup>441</sup>, como é o caso da criança deste trabalho (caso N°6 do quadro VI.1).

A doença monogénica mais frequente na nossa amostra foi a síndrome de X frágil, diagnosticada em três crianças (2.5%). Um defeito no gene FMR-1 na Região cromossómica Xq27.3, pode estar associado com comportamento autista. Todavia esta anomalia define especificamente a síndrome de X frágil, sendo actualmente

considerada uma causa rara de autismo<sup>14,119,164-166,182</sup>. Esta síndrome, de entre outra sintomatologia, caracteriza-se por um amplo espectro de perturbação na relação social, que varia de autismo num extremo à timidez excessiva no outro<sup>106</sup>. Numa revisão de cinco estudos epidemiológicos, a mediana da taxa da síndrome de X frágil nas populações com autismo foi de 2% (0 a 6%)<sup>107</sup>, sobreponível à encontrada neste trabalho. A frequência de autismo na síndrome de X frágil é muito diferente de estudo para estudo, variando entre 5 a 60%, provavelmente reflectindo diferentes critérios de diagnóstico de autismo<sup>106</sup>. A discussão da relação entre o autismo e a síndrome de X frágil continua actual. Num estudo recente, a análise do gene FMR-1 num grupo de 140 indivíduos com autismo excluiu qualquer associação entre estas duas entidades<sup>442</sup>.

Apesar da elevada frequência de cromossomopatias e de anomalias monogénicas verificada na nossa amostra (7.5%), este valor está com grande probabilidade subavaliado. No grupo das 102 crianças em que não era evidente uma entidade médica associada, o estudo citogenético foi realizado em 82/102 (80.4%) e o estudo molecular do gene FMR-1 foi possível em 76/102 (74.5%), o que permite prever ter ficado um a dois casos sem diagnóstico. Por outro lado, a literatura recente destaca que as alterações cromossómicas mais frequentemente referidas no autismo são as anomalias do braço longo do cromossoma 15, na Região 15q11-q13 próximo da Região do gene UBE3A, sendo referidas em cerca de 1% dos casos de autismo<sup>164,167,168,176,178</sup>. Para que esta anomalia seja detectada esta Região deve ser estudada por citogenética molecular. Na nossa amostra não foi possível até agora proceder sistematicamente a esta investigação.

Uma variedade de outras síndromes têm sido descritos em associação com o autismo<sup>119,188,189</sup>. No nosso trabalho a associação com outras síndromes para além das já descritas, foi identificada em quatro das 120 crianças (3.3%), [ver o resumo dos casos Nº 10, 11, 12 e 13 do quadro VI.1]. As hipóteses de diagnóstico colocadas nestas crianças carecem ainda de confirmação, continuando a ser alvo de investigação.

As síndromes neurocutâneas, nomeadamente a ET a NF e a hipomelanose de Ito, têm sido classicamente referidas em associação com o autismo<sup>106,159</sup>. Em revisões de estudos epidemiológicos a taxa mediana de ET e de NF em populações com autismo foi respectivamente de 1.1% (0 a 3.1%) e de 0.3% (0 a 1.4%)<sup>107</sup>. No nosso grupo não foi diagnosticado nenhum caso de síndrome neurocutânea, o que não é de estranhar dada a raridade desta associação. A observação da pele na pesquisa das características cutâneas destas síndromes foi feita sistematicamente em todas as crianças; no entanto não foi utilizada a lâmpada de Wood, não podendo excluir-se que os casos mais discretos de manchas acrómicas possam ter passado despercebidos. O exame de neuroimagem, importante no diagnóstico destas entidades, foi realizado em 75 das 102 (73.5%) crianças com autismo “idiopático” e em nenhum dos casos apresentou

alterações cerebrais compatíveis com ET ou com outra síndrome neurocutânea. Gillberg no seu artigo de revisão sobre distúrbios médicos e autismo, aponta uma taxa elevada de autismo nas populações com ET, no entanto também constata a baixa frequência de ET nos estudos epidemiológicos de populações com autismo<sup>159</sup>.

Do nosso grupo de casos com PEA não idiopáticos, fazia parte uma criança invisual que cumpria os critérios de autismo típico e em que a RMN cerebral realizada previamente ao estudo foi compatível com uma displasia septo-óptica ou síndrome de Morsier<sup>443</sup>, (caso N° 14 do quadro VI.1). Um caso similar foi referido por Ritvo numa das 26 crianças do seu estudo com autismo não idiopático<sup>122</sup>.

### **Causas ambientais**

Um dos nossos casos de autismo não idiopático era uma criança de termo, com história de asfixia perinatal grave, que veio a desenvolver um quadro de encefalopatia hipóxico-isquémica grave (coma, respiração artificial e convulsões no período neonatal)<sup>444</sup>, (caso N° 15 do quadro VI.1). Tratava-se de uma menina com uma clínica de autismo típico, epilepsia e quociente intelectual normal, não apresentando actualmente qualquer défice motor ou outras alterações ao exame neurológico. Não temos conhecimento de casos descritos na literatura da associação entre encefalopatia hipóxico-isquémica e o autismo na ausência de paralisia cerebral. Tem-se discutido a possibilidade de um subgrupo de crianças com predisposição genética para o autismo vir a desenvolver uma PEA ao ser exposto a condições adversas no período perinatal<sup>208,206</sup>. Nesta criança, as condições adversas nesse período foram intensas, apesar de não ter manifestado paralisia cerebral como seria de temer. Esta agressão poderá ter contribuído para o aparecimento de autismo num terreno geneticamente susceptível ou ser apenas uma coincidência.

Em quatro crianças (3,3%) do grupo existiam registos médicos de antecedentes pessoais compatíveis com agressões infecciosas cerebrais. Dois casos de infecção pré-natal (um vírus da rubéola e um CMV), e dois de infecção pós-natal (um caso de encefalite vírica e um de meningite bacteriana).

Está descrito que um pequeno número de crianças com autismo tem antecedentes de infecções do SNC no período pré e pós-natal<sup>106,119</sup>. No trabalho epidemiológico de Utah 3,4% dos indivíduos com autismo apresentava infecções virais congénitas ou bacterianas pós-natais<sup>122</sup>. A taxa de rubéola congénita em diferentes estudos epidemiológicos de populações com autismo foi de 0,9% (0 a 5,9%)<sup>107</sup>. Infecções congénitas por *citomegalovírus* têm sido apontadas como causa de autismo em alguns casos, como também se verifica numa criança neste trabalho, contudo estes dados são difíceis de interpretar pela frequência superior a 1% da presença deste vírus nos recém-nascidos em geral, sendo difícil atribuir-lhe a causa da encefalopatia precoce<sup>119,211,445</sup>.

Há casos citados de encefalite herpética associados a síndromes autistas<sup>71,73,214</sup>. O momento da agressão é variável desde os primeiros dias de vida<sup>214</sup> até idades mais avançadas<sup>73,119</sup>. A associação ente a meningite bacteriana e o autismo tem sido menos referida. Ritvo descreveu dois casos de autismo adquiridos após meningite por *Haemophilus influenzae*, um aos cinco e outro aos sete meses de vida<sup>122</sup>.

### **Doenças hereditárias do metabolismo**

Os erros hereditários do metabolismo que podem associar-se ao autismo são variados e, no seu conjunto, são considerados uma causa pouco frequente<sup>106,140,113,191</sup>. No nosso trabalho o estudo dos aminoácidos plasmáticos e urinários e dos ácidos orgânicos urinários realizados em 80, 76 e 74 crianças respectivamente, obteve resultados normais. Obtivemos igualmente resultados negativos em todas as crianças em que foram estudadas as purinas e as pirimidinas, os mucopolissacáridos e os oligossacáridos (quadro IV.7). Os defeitos congénitos do metabolismo das glicoproteínas<sup>446</sup>, associados a clínica neurológica foram rastreados em 62 crianças, com resultados negativos.

Recentemente, já em 2000, foram descritos dois casos de defeitos da síntese da creatina a que se associava um comportamento autista, com melhoria clínica após suplemento de creatina<sup>194</sup>. A quantificação do ácido guanidinoacético e da creatina na urina foi normal em 34 das nossas crianças.

O nível de ácido láctico plasmático estava elevado em 14/69 crianças (20.3%). O diagnóstico de doença da cadeia respiratória mitocondrial *definitiva* (DCRMD) confirmou-se em cinco crianças.

### **VI.3.2. Autismo e disfunção da cadeia respiratória mitocondrial**

Trabalhos anteriores revelaram níveis aumentados de ácido láctico em pacientes com autismo, o primeiro dos quais foi publicado em 1985, descrevendo quatro crianças com autismo e hiperlactacidémia<sup>447</sup>. Anos mais tarde, Lászlo detectou uma taxa elevada de ácido láctico em 43.3% das crianças com autismo<sup>448</sup>. Posteriormente Chugani registou níveis superiores de lactato num grupo de 15 crianças com autismo quando comparado com crianças com epilepsia sem autismo<sup>449</sup>.

As causas da hiperlactacidémia são diversas, tratando-se com frequência de anomalia no funcionamento da cadeia respiratória mitocondrial. Esta disfunção origina uma perturbação do estado de oxidação-redução, levando ao aumento dos metabolitos não catabolizados, como é o caso do ácido láctico, do piruvato e dos corpos cetónicos<sup>450,451,452</sup>.

A alteração do metabolismo bioenergético do cérebro dos indivíduos com autismo tem sido considerada com base nos estudos de neuroimagem funcional que revelam



um défice de adenosina trifosfato (ATP) no córtex de associação<sup>195,453</sup>. O aumento do lactato vem reforçar a hipótese da existência de defeitos na fosforilação oxidativa das células nervosas, ou seja, de um defeito na produção de energia<sup>195</sup>. A função cerebral está criticamente dependente da produção de ATP, sendo a fosforilação oxidativa responsável por mais de 95% desta fonte energética cerebral<sup>195</sup>. As regiões cerebrais com elevada actividade funcional, como é o caso do córtex temporal, apresentam actividade mitocondrial aumentada<sup>195</sup>.

A síntese de ATP resulta de um processo bioquímico mediado por quatro complexos enzimáticos (I a IV) e dois transportadores de electrões (coenzima Q e citocromo C), que constituem a cadeia de transporte de electrões (cadeia respiratória) da mitocôndria, acoplados à fosforilação oxidativa mediada pela ATP sintetase (complexo V)<sup>454,455</sup>.

As disfunções mitocondriais são actualmente consideradas das doenças hereditárias do metabolismo mais frequentes, caracterizando-se pela heterogeneidade clínica, bioquímica e molecular<sup>455,456,462</sup>.

A clínica neurológica das alterações da cadeia respiratória mitocondrial e da fosforilação oxidativa pode variar desde um quadro de atraso de desenvolvimento, passando por entidades psiquiátricas (depressão e esquizofrenia) até aos quadros mais clássicos de encefalomiopatias degenerativas<sup>457,458,459,460,461</sup>.

A investigação das DCRM inclui indicadores do estado redox dos fluidos biológicos (lactato, piruvato e corpos cetónicos), seguidos de estudos funcionais, histopatológicos e moleculares (mais frequentemente em tecido muscular)<sup>372,450</sup>. Em alguns casos os resultados permitem um diagnóstico definitivo, noutros a interpretação é duvidosa pela dificuldade em distinguir alterações patológicas primárias de fenómenos secundários<sup>463</sup>. Na realidade não existem critérios de diagnóstico padronizados para a DCRM na criança, onde este diagnóstico é mais complicado pela variabilidade clínica e pela ausência de uniformidade na avaliação bioquímica e nos valores limites da normalidade<sup>373,464</sup>. Um consenso acerca dos critérios de diagnóstico para a doença mitocondrial nos adultos foi proposto em 1996 por Walker<sup>465</sup>. Recentemente foram sugeridas duas adaptações à idade pediátrica pelos grupos de Thorburn e de Smeitink<sup>373,464</sup>.

No autismo, apesar da constatação frequente de hiperlactacidémia, foram descritos poucos casos de doença mitocondrial. Lászlo relatou pela primeira vez o caso de um menino de cinco anos com espasmos infantis e autismo, associado a um défice do complexo IV<sup>448</sup>. Mais recentemente outros casos foram publicados, nomeadamente o de uma criança que aos dois anos desenvolveu uma clínica de regressão autista e que tinha uma irmã com o diagnóstico da síndrome de Leigh. Em ambos foi confirmado um défice no complexo IV e uma mutação do DNAmT G8363A<sup>196</sup>. Foram também descritos

os casos de duas crianças com autismo e atraso de desenvolvimento com uma duplicação invertida no cromossoma 15 (15q11-q13) que, concomitantemente, apresentavam défice do complexo III<sup>466</sup>. Num grupo de 12 crianças com hipotonia, epilepsia, autismo e atraso de desenvolvimento (síndrome de HEADD), de causa desconhecida, foram encontradas deleções do DNAm em cinco<sup>197</sup>. Já em 2004 foram descritos os casos de cinco pacientes com autismo, tendo sido detectada uma mutação do DNAm A3243G em três<sup>467</sup>.

No nosso trabalho, das 69 crianças em que foi possível proceder ao doseamento do lactato plasmático, 14 (20.3%), apresentavam hiperlactacidémia. O lactato do plasma pode estar elevado em muitas condições para além de um defeito da cadeia respiratória mitocondrial; é o caso da luta desencadeada durante a colheita venosa<sup>452</sup>. Estes resultados foram comparados com os valores de lactatos determinados numa população de idade escolar saudável<sup>372</sup>. Apesar disso, tratando-se de crianças com autismo a colheita venosa poderia ter sido dificultada, motivo pelo qual considerámos hiperlactacidémia quando o valor do lactato era igual ou superior a cerca de três desvios padrão da média. Excluímos o défice de piruvato desidrogenase nos dois casos em que a relação lactato/piruvato era normal.

No nosso grupo foi possível fazer o estudo da função dos complexos enzimáticos e de algumas mutações e deleções major DNAm no tecido muscular de 11 crianças (três recusaram biópsia). Em seis destas confirmaram-se défices dos complexos enzimáticos da cadeia respiratória. O diagnóstico de DCRM foi considerado *definitivo* em cinco crianças, *provável* numa e *possível* nas restantes cinco (quadro IV.9). Não foi detectada qualquer anomalia no DNAm, incluindo as mutações G8363A e A3243G, descritas em crianças com autismo e doença mitocondrial<sup>196,467</sup>. A negatividade das anomalias moleculares mitocondriais pesquisadas não é de estranhar. Na doença mitocondrial das crianças só são identificadas alterações moleculares em menos de 10% dos casos, por não se fazer o estudo completo do genoma mitocondrial, ou mais provavelmente por estarem envolvidos mutações de genes nucleares dos quais poucos ainda estão identificados. A larga maioria das proteínas mitocondriais é codificada no núcleo<sup>455,462</sup>. Genes nucleares que codificam enzimas mitocondriais têm sido implicados em doenças neuropsiquiátricas<sup>468,469</sup>.

Do nosso conhecimento este é o único trabalho em que de um modo sistemático foi feito um rastreio de doença mitocondrial num grupo de crianças com autismo de um estudo populacional.

Confirmou-se o diagnóstico *definitivo* de DCRM em cinco crianças, o que corresponde a 4.2% das 120 com autismo, a 7.2% das 69 em que foi determinado o ácido láctico e a 45.5% das 11 com hiperlactacidémia em que foi realizada a BM.

Assim, de acordo com o nosso estudo, esta patologia é uma das entidades médicas mais frequentemente associada ao autismo-5/120 (4.2%). Apesar deste resultado inesperado e surpreendente, considerámos que esta percentagem poderá estar subavaliada por vários motivos, entre os quais: não termos estudado a função mitocondrial de três crianças com hiperlactacidémia, termos determinado o lactato apenas em 69 das 102 crianças com autismo “idiopático”, e por ser bem conhecido que a normalidade dos níveis de lactato plasmático não exclui doença mitocondrial<sup>196,466</sup>. Se tivéssemos determinado o nível de lactato nas 102 crianças com autismo “idiopático” e a taxa de hiperlactacidémia (20.3%) se mantivesse, o número esperado de crianças com aumento do ácido láctico seria aproximadamente de 21. Se todas fizessem biópsia muscular e a taxa de positividade (45.5%) fosse idêntica, o número previsto de casos definitivos de DCRM seria aproximadamente de dez. Com este pressuposto a taxa de doença da cadeia respiratória mitocondrial definitiva passaria a ser – 10/120 (8.3%).

Em todas as crianças com hiperlactacidémia foram excluídas outras causas de patologia neurológica, nomeadamente: anomalias citogenéticas, a síndrome de X frágil, alteração do metabolismo dos AA e dos AO, doenças das purinas e das pirimidinas, mucopolissacaridoses e oligossacaridoses, síndromes neurocutâneas e causas ambientais conhecidas. Assim, a doença mitocondrial, considerada *definitiva* em cinco crianças, é, com grande probabilidade, um problema primário<sup>464,466,467</sup>.

Estas cinco crianças com DCRM apresentavam um quadro de autismo típico e severo, associado a deficiência mental moderada a severa. A forma de apresentação em duas crianças foi um atraso global no desenvolvimento detectado no primeiro ano de vida, outra apresentou um atraso de linguagem no segundo ano. Houve dois casos de regressão, um aos dois anos (perda da linguagem) e outra aos três (perda de capacidades nas áreas da linguagem e da interacção social), com estabilização posterior. Nenhuma das crianças apresentava epilepsia. Para além da deficiência mental e do autismo o exame neurológico foi considerado normal. Duas crianças tinham HF positiva: uma, um primo em primeiro grau do lado paterno com surdez; a outra, um irmão gémeo monozigótico também com autismo e DCRM *possível*<sup>470</sup>.

Estes irmãos gémeos apresentavam quadros clínicos semelhantes, autismo típico, deficiência mental e hiperlactacidémia (dois critérios *minor para DCRM*). A diferença na classificação final da DCRM residiu no valor da actividade dos complexos enzimáticos da cadeia respiratória, considerados normais no caso nº 2 (DCRM *possível*) e um défice no complexo I (inferior a 20% da média normal-critério *major*) no caso nº 3 (DCRM *definitiva*) (quadro IV.9).

Está descrito que uma determinada mutação genética pode causar diferentes quadros clínicos e que a mesma clínica pode ser devida a distintas mutações. Esta variabilidade

está dependente da interacção entre genes nucleares e genes mitocondriais, da percentagem do DNAm<sub>t</sub> mutante dos tecidos envolvidos e do limiar de défice bioquímico suficiente para desencadear sintomatologia<sup>455</sup>. Certamente que estes gémeos apresentam a mesma mutação genética e a mesma doença. A diferente classificação de DCRM foi inesperada atendendo a que não foram encontradas mutações nem deleções no DNAm<sub>t</sub>. Porém nem todas as possíveis alterações do DNAm<sub>t</sub> foram estudadas, não estando por isso totalmente excluídas. Por outro lado os níveis de heteroplasmia podem ser distintos nos gémeos<sup>471</sup>, o limiar do defeito bioquímico que causa patologia varia entre os tecidos e, nestes casos o estudo funcional foi realizado num tecido aparentemente não afectado, o músculo, e não no cérebro. Se a anomalia genética residir nos genes nucleares, mutações em alguns genes nucleares podem ter implicações diferentes no funcionamento das mitocôndrias em diferentes tecidos, levando a variabilidade fenotípica.

Clinicamente este grupo de cinco crianças com autismo e DCRMD não se diferenciava das restantes crianças com PEA.

#### **VI.4. Entidades médicas e autismo - conclusão**

A percentagem de entidades médicas associadas ao autismo nas crianças da nossa amostra populacional (20%) é bastante superior ao referido nos outros estudos epidemiológicos (6.4%), onde não foi feita uma investigação laboratorial alargada<sup>161,162</sup>. Apesar disso, admitimos que o nosso valor possa estar subavaliado. Só foi possível completar o protocolo de investigação proposto em 56 (54.9%) das 102 crianças que considerámos tratar-se de autismo idiopático. Em seis destas 56 crianças (10.7%) identificou-se uma entidade médica. Foi realizada investigação parcial em 36/102 (35.3%) e não foi possível qualquer tipo de investigação laboratorial em 10/102 (9.8%). Nestas 46 crianças poderão ter ficado entidades médicas por diagnosticar. Não foi possível proceder de um modo sistemático ao estudo molecular do cromossoma 15, apesar de alguns autores considerarem ser estas as anomalias cromossómicas mais frequentes no autismo<sup>176,178</sup>. Por outro lado, o defeito da síntese da creatina<sup>194</sup> só foi rastreado em 34 crianças. Já foi discutido anteriormente a eventual omissão de casos de doença mitocondrial.

Com o protocolo de investigação laboratorial aplicado neste trabalho e realizado no número possível de crianças, identificámos seis novos casos de entidades médicas (5.9%) nas 102 crianças que aparentemente apresentavam autismo idiopático.

Se as entidades médicas aqui descritas e outras referidas na bibliografia são a causa do fenótipo clínico do autismo ou apenas uma associação, é uma matéria em discussão, ainda sem consenso<sup>159</sup>.

É actualmente evidente que a lista de entidades médicas identificadas nos casos de autismo tem aumentado, fazendo diminuir a percentagem de casos de autismo “idiopático”. O mesmo se verifica noutras síndromes neurológicas de que é exemplo a deficiência mental<sup>472,473,473</sup>.

Consideramos que o modelo etiológico da síndrome clínica neurocomportamental autismo é semelhante ao da deficiência mental<sup>472,473,473</sup> e da paralisia cerebral<sup>475</sup>. Têm por base anomalias orgânicas distintas, desde as ambientais (agentes infecciosos e tóxicos de entre outros) às genéticas (cromossómicas, moleculares, metabólicas...), que vão sendo identificadas num número crescente de casos.

Todavia, na maioria dos casos de autismo a causa permanece desconhecida. Será que este subgrupo agora idiopático é homogéneo na etiologia (ainda desconhecida), ou comporta-se como o outro (heterogéneo), apresentando causas distintas ainda não identificadas?

*“Ser descontente é ser Homem.....” Fernando Pessoa, Mensagem.*

## VII CONTINUAÇÃO....

### **Autismo, a investigação genética e o planeamento de recursos**

Ao fazer este trabalho epidemiológico a nossa equipa pretendeu contribuir especificamente para a melhoria da qualidade de vida destas crianças e das suas famílias. De um modo mais imediato, procedeu-se à investigação epidemiológica para dar a conhecer dados de Portugal acerca da frequência desta perturbação, suas características clínicas e funcionais (matéria apresentada nos capítulos anteriores). Por outro lado, o projecto de investigação genética (em curso) ambiciona colaborar no ajustamento da intervenção farmacológica e numa futura prevenção, através da pesquisa de factores que predisponham para o autismo e respectivas alterações bioquímicas envolvidas no mecanismo patofisiológico.

Neste sentido apresentamos neste capítulo alguns resultados das linhas básicas da investigação genética em evolução e ainda dados que permitam fundamentar o planeamento de recursos indispensáveis a estas crianças.

#### **VII.1. Autismo, a investigação genética**

Considerando que o subgrupo de autismo idiopático tem em comum um modelo poligénico de hereditariedade, esta investigação tem como objectivo identificar e caracterizar factores genéticos que mediem a susceptibilidade para o autismo.

Na amostra da investigação genética que já ultrapassa 260 crianças, 49 provieram do estudo epidemiológico. Cinco anos de trabalho possibilitaram a aquisição de novos conhecimentos que deram origem a comunicações e a publicações científicas. Resumimos as principais áreas de estudo:

1-Doseamento da serotonina plaquetar e variação genética do sistema da serotonina na PEA. Publicado o trabalho. **“Variants of the Serotonin Transporter Gene (SLC6A4) significantly contribute to hyperserotonemia in autism”**<sup>253</sup>(anexo VII.1).

Valores aumentados de serotonina plaquetária são uma das raras observações consistentes numa fracção de pacientes com autismo. As causas e as consequências da hiperserotonémia não são, no entanto, bem conhecidas, embora estudos em várias áreas demonstrem o envolvimento do sistema serotoninérgico nos mecanismos biológicos subjacentes aos comportamentos e às emoções<sup>247,251,252</sup>. Pretendeu-se com este trabalho determinar se variantes no gene que codifica o transportador da serotonina estariam envolvidas na determinação dos níveis de serotonina nos pacientes autistas e, como tal, poderiam contribuir para a susceptibilidade genética para o autismo. Numa amostra de 105 crianças com PEA, seus pais e 52 crianças saudáveis como grupo testemunha, foi estudada a associação entre o nível de

serotonina plaquetar e o gene SLC6A4 que codifica o transportador da serotonina. Os resultados do teste de associação genética “*quantitative transmission disequilibrium test*” (QTDT) mostraram um efeito significativo deste gene na determinação do nível de serotonina plaquetar ( $p=0.017$ ) e identificaram variantes específicas do gene SLC6A4 significativamente associadas com a hiperserotoninémia nesta amostra de crianças com autismo. Conclui-se que a interacção do gene do transportador da serotonina com outros factores genéticos e ambientais serão responsáveis pelos níveis anómalos de serotonina observados neste subgrupo de pacientes com autismo, o qual possivelmente representa uma etiologia distinta.

\*\*\*

2 - Autoanticorpos e tecido cerebral na PEA. Publicado o trabalho “**Autoantibody repertoires to brain tissue in autism nuclear families**”<sup>258</sup> (anexo VII.2).

Têm sido descritas diferentes anomalias do sistema imune em alguns casos de autismo<sup>41</sup>. Neste trabalho, foram analisados autoanticorpos contra antigénios do tecido cerebral no plasma de 171 crianças com autismo, seus pais e 54 indivíduos saudáveis como grupo testemunha. Padrões específicos de autoreactividade foram observados com frequência significativamente mais elevada nas crianças com autismo. Uma autoreactividade em particular permite a discriminação entre pacientes com autismo e casos testemunha ( $p=0.00$ , *Mann-Whitney U-test*), identificando um antigénio na secção 32 com peso molecular da ordem dos 18 Kda. A determinação dos coeficientes de correlação familiar e a estimativa de hereditariedade indicam que a reacção autoimune contra este antigénio específico não tem uma origem genética. Discute-se a hipótese de que as reacções autoimunes observadas contra antigénios cerebrais específicos nestas crianças com autismo seja devida a uma resposta neuroprotectiva do sistema imune contra uma agressão cerebral, possivelmente ocorrida durante o neurodesenvolvimento.

\*\*\*

3- Estudos de associação com a neurotrofina **Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)** na PEA. Resumo do trabalho apresentado no sétimo Congresso Internacional Autismo Europa, Lisboa, Novembro 2003 (anexo VII.3).

Anomalias no desenvolvimento cerebral têm sido sugeridas na base do autismo; os genes envolvidos na regulação do neurodesenvolvimento são assim potenciais candidatos na sua etiologia. O gene BDNF codifica a molécula *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), que desempenha um papel fundamental tando no crescimento e diferenciação das células nervosas como na função do sistema nervoso maturo. Neste trabalho pretendeu-se demonstrar um envolvimento do gene BDNF na etiologia do autismo. Analisou-se a associação de variantes ao nível da sequência genética do BDNF, que se localiza no cromossoma 11q, com o autismo. A associação

genética foi analisada por um teste de desvio de transmissão “*Transmission Disequilibrium Test*” (TDT) em 195 famílias nucleares com uma criança com autismo e em 100 indivíduos testemunha. Foram estudados dois marcadores polimórficos no gene *BDNF*. Os resultados obtidos com o teste TDT revelaram uma associação com este gene ( $p=0.04$ , *allele-wise and genotype-wise TDT*), mais significativa no subgrupo de crianças com autismo e com história familiar de depressão ( $p=0.005$ ). Estes resultados demonstram a associação do gene *BDNF* com o autismo, reforçando a hipótese de que a neurotrofina está envolvida na patofisiologia do autismo e, sugerem que o autismo e a depressão poderão ter uma base genética comum.

\*\*\*

4-Análise dos genes das neurologinas 3 e 4 (ligados ao cromossoma X) no autismo.

Em publicação o trabalho “**Analysis of the neuroligin 3 and 4 genes in autism and other neuropsychiatric patients**”<sup>476</sup> (anexo VII.4). Os genes ligados ao cromossoma X que codificam as neurologinas 3 e 4 foram estudados numa amostra de 96 pacientes com autismo (24 americanos e 72 portugueses), em 24 pacientes com défice de atenção e hiperactividade, em 24 indivíduos com doença bipolar e em 48 sujeitos portugueses saudáveis como grupo testemunha. Foram encontradas três mutações diferentes no gene da neurologina 4 em três pacientes com autismo (dois portugueses e um americano). Nos restantes grupos testemunha não foram detectadas alterações. Conclui-se que variantes estruturais no gene da neurologina 4 poderão ser a causa do autismo numa percentagem importante (3%) das 96 crianças com autismo estudadas.

\*\*\*

5- Estudo do gene *MECP2* no autismo. Em publicação o trabalho “**MECP2 sequence in Portuguese autistic patients**”<sup>477</sup>(anexo VII.5).

Mutações no gene que codifica a proteína *Methyl-CpG-Binding Protein 2 (MECP2)* estão na base da síndrome de Rett (RTT), uma causa de deficiência mental em indivíduos do sexo feminino<sup>65</sup>. Algumas das mutações descritas em estudos de RTT têm sido encontradas igualmente em alguns pacientes com autismo<sup>186,187</sup>. Neste trabalho, o gene *MECP2* foi estudado numa população portuguesa de pacientes com autismo, com o objectivo de determinar se o espectro fenotípico resultante das mutações se pode estender para além do diagnóstico tradicional das síndromes de RTT e de deficiência mental ligada ao cromossoma X, levando a uma expressão fenotípica menos grave em indivíduos do sexo masculino. A Região codificante e a totalidade da Região 3’UTR foram estudadas em 172 crianças com autismo e 143 indivíduos testemunha, através do método *Detection Of Virtually All Mutations-SSCP (DOVAM-S)*. A Região 3’UTR do *MECP2* é invulgarmente longa (8.5kb) e bem conservada entre a espécie humana e a do rato, indicando que provavelmente possui um papel regulador relevante. Neste estudo encontramos uma alteração *missense* nova, G206A, num rapaz autista com deficiência



mental e ausência de linguagem verbal, apresentando segregação familiar. Esta anomalia pode alterar a estrutura secundária da proteína, está localizada num nucleótido muito conservado, numa Região envolvida numa via alternativa de repressão da transcrição pelo que, conseqüentemente, é muito possível que leve a uma alteração funcional da proteína MeCP2.

\*\*\*

Em síntese, a diversidade de resultados obtidos na investigação dum grupo de crianças com autismo aparentemente idiopático sem deficiência mental profunda, demonstra a heterogeneidade na etiologia do autismo e, a possível interacção entre distintos factores genéticos e do ambiente .

## **VII.2. Autismo, planeamento de recursos**

A quase totalidade das crianças desta série populacional (94.2%), era acompanhada regularmente por equipas de saúde (médicas ou de psicologia). Apesar de se tratar de um grupo de idade escolar, o diagnóstico de autismo só era conhecido da equipa educativa ou dos pais em 65.8%.

O funcionamento neuropsicológico dos indivíduos com autismo e as técnicas e métodos de ensino que lhe facilitam a aprendizagem, vêm sendo conhecidas e aplicadas nos últimos 30 anos<sup>286,478</sup>. Dos métodos de ensino existentes desconhece-se qual o ideal. Todavia, a aplicação de um programa educativo individual específico, com início precoce, adequado, intensivo e com metodologia estruturada, tem sido reconhecido por todos como determinante no prognóstico destes indivíduos<sup>286,290,291</sup>. A conformidade do programa a cada realidade exige um diagnóstico e uma avaliação individual pormenorizada, de carácter multidisciplinar de que deve fazer parte a área médica, a psicológica, a pedagógica, a terapêutica e a social<sup>479,480</sup>. Em 34.2% das crianças desta amostra o diagnóstico de autismo era ignorado, certamente que com esse conhecimento a ajustamento programático poderia ser melhorado.

Nas décadas de 80 e 90 a legislação americana no campo da educação especial estendeu-se às crianças com autismo, passando estas a ter o direito em beneficiar de uma educação pública, livre e adequada, e o modo específico como esta devia ser concretizada<sup>287,481,482,483</sup>.

Em Portugal só em 1991 (decreto de lei nº319/91) foi definitivamente estabelecida a regulamentação para a educação especial no sistema regular público a cargo do Ministério da Educação (ME). Contudo, aqui não estão especificamente contempladas as crianças com autismo. Segundo registo do departamento de avaliação prospectiva e planeamento do ME disponível em <http://www.dapp.min-edu.pt/>, no ano lectivo 1999/2000 os tipos de deficiências registados nos alunos com necessidades educativas

especiais (NEE) estavam distribuídos por: deficiência auditiva, dificuldades de aprendizagem, deficiência motora, multideficiência, perturbações da linguagem e da fala, problemas graves do comportamento e deficiência visual; o termo autismo não constava. Nos resultados provisórios dos censos 2001, disponível em [www.ine.pt](http://www.ine.pt), 6.1% da população portuguesa residente apresentava deficiência. Na desagregação por tipo, a deficiência visual era a mais elevada, seguida da motora, da auditiva, da deficiência mental, da paralisia cerebral e depois as outras deficiências. O diagnóstico de autismo também não figurava.

Em Coimbra, a necessidade sentida de dar respostas específicas psicoeducativas a crianças de idade pré-escolar e escolar seguidas na consulta de autismo do CDC/HP, determinou a união de esforços entre a saúde e a educação. No ano lectivo 96/97 abriu em Coimbra na escola regular nº5 de Celas, sob a tutela da DREC, a primeira sala de ensino estruturado em Portugal, orientada exclusivamente para crianças com autismo baseado na metodologia TEACCH. Desde então outras salas, integradas em escolas regulares, foram criadas dentro deste modelo, no Continente e nos Açores. A equipa multidisciplinar de autismo da Região Centro então formada, mantém-se, envolvendo as áreas médica, educativa, psicológica, terapêutica (terapia da fala) e social.

Actualmente está em discussão um decreto de lei sobre a educação especial e o apoio sócio educativo disponível em [sead@me.gov.pt](mailto:sead@me.gov.pt). Neste diploma encontra-se agora explícita a perturbação do espectro do autismo como uma especificidade dentro das NEE, devendo estas crianças beneficiar de integração em escolas regulares com orientação da educação especial no âmbito de *unidades especializadas*.

No nosso trabalho referente a um grupo de idade escolar e a um ano lectivo muito recente (99/00), mais de metade das crianças (55%) frequentava a tempo inteiro escolas de ensino especial. Esta resposta educativa pode parecer desajustada e até sinalizadora de segregação. Porém esta análise merece cautela, devendo conhecer-se as alternativas possíveis. Das crianças que frequentavam as escolas regulares, 41/54 (75.9%) estavam integradas na sala de aula regular, beneficiando de apoio de educação especial apenas uma a duas vezes por semana, por períodos curtos. Este tipo de abordagem educativa parece-nos insuficiente, dada a tónica na intensidade e na especificidade dos programas individualizados e adaptados a estes indivíduos. A inclusão destas crianças tão particulares em escolas regulares exige preparação das equipas educativas e reforço humano, de espaços e materiais. Num inquérito a professores americanos de escolas regulares, 86% concordavam com a inclusão de crianças com problemas na sua sala se lhes fosse disponibilizado treino prévio e apoios adequados<sup>484</sup>. A integração destas crianças nas escolas públicas deve passar obrigatoriamente pelo treino adequado da equipa educativa<sup>484</sup>. As unidades especializadas para autismo devem ter quatro a seis alunos, um professor e um

assistente e, proporcionar aos seus estudantes oportunidades de integração e aprendizagem de experiências da comunidade<sup>481</sup>. A inexistência destes requisitos leva alguns a criticar a inclusão, considerando que, sem programas e currículas ajustados, a inclusão não vai ao encontro das necessidades individuais dos pacientes com autismo, acabando em exclusão social e de aprendizagem<sup>484</sup>.

Reportando-nos aos resultados da prevalência de PEA estimada neste trabalho e ao número de crianças matriculadas no 1º ciclo de ensino básico de acordo com os resultados do inquérito preliminar do recenseamento escolar anual 2003/2004 no Continente, disponível em <http://www.dapp.min-edu.pt/>, poderemos projectar o número adequado de unidades especializadas para crianças com autismo de idade escolar. Considerando idealmente que todas as crianças com PEA deviam estar incluídas no ensino regular, poderemos resumir no quadro VII.1 o número estimado de crianças com PEA a frequentar as escolas do 1º ciclo do ensino básico em 2003/2004 e as unidades especializadas (seis crianças por unidade) com equipas de apoio educativo formadas em autismo necessárias no Continente e NUTSII.

Quadro VII.1- Previsão do número de unidades especializadas para crianças com autismo necessárias nas escolas do 1º ciclo de ensino básico no Continente e NUTSII no ano lectivo 2003/2004.

	Alunos matriculados *	Prevalência PEA %	Nº estimado crianças com PEA	Unidades especializadas autismo ( nº estimado)
Norte	186389	0.6	111.8	18.6
Centro	76201	1.25	95.2	15.8
Lisboa V T	156480	1.23	192.4	32
Alentejo	20691	0.7	14.4	2.4
Algarve	18602	0.24	4.4	1
Continente	458363	0.92	421.6	70

\*Fonte: recenseamento Escolar Anual 2003/2004 do Departamento de Avaliação Prospectiva e Planeamento do ME.

Não dispomos de informação acerca do número de equipas de intervenção especializadas em autismo, em Portugal.

O número de equipas de apoio educativo para crianças com PEA apontado como necessário para o 1º ciclo do ensino básico deve ser adaptado proporcionalmente à educação pré-escolar e às restantes idades de escolaridade obrigatória.

A discussão que se fez focada especialmente na área educativa deve ser alargada para as áreas da saúde, da intervenção social e das intervenções terapêuticas.

Se considerarmos a mais recente estimativa de residentes em Portugal em 31 de Dezembro de 2002 (10407465), teremos cerca de 10000 indivíduos com PEA. Estes cidadãos, vão exigir na sua maioria um acompanhamento para toda a vida por equipas multidisciplinares que envolvam especialistas da área médica, da psicologia, da terapia (fala, ocupacional, fisioterapia...), da educação e da segurança social com preparação específica na área do autismo.

Certamente que as entidades responsáveis terão que reflectir sobre a dimensão e o significado social desta patologia crónica e grave do neurodesenvolvimento.

## VIII RESUMO

O autismo após meio século de individualização como entidade clínica, passou a ser uma das patologias do desenvolvimento mais investigadas. É definitivamente considerada uma síndrome clínica neurobiológica possivelmente provocada por um insulto cerebral precoce. Manifesta-se por um fenótipo clínico alargado, que consiste em anomalias na interação social, na comunicação e no comportamento.

Desconhece-se a patofisiologia e a etiologia é heterogénea. Numa pequena percentagem de casos de autismo são identificadas entidades médicas que reconhecidamente se associam a clínica neurológica, tratando-se sobretudo de doenças genéticas; na maioria a causa permanece desconhecida. Neste subgrupo “idiopático” sugere-se a hipótese de que exista um modelo poligénico de hereditariedade que aumenta a susceptibilidade para o autismo, podendo esta predisposição ser potenciada por factores do ambiente. A investigação nesta área é intensa, mas ainda sem resultados definitivos.

No autismo a comorbilidade é a regra, destacando-se a deficiência mental pela sua frequência e como factor de agravamento do prognóstico.

Embora os resultados da prevalência difiram em muitos estudos epidemiológicos, não subsistem dúvidas de que o autismo é uma patologia frequente, crónica e de grande peso social. A farmacoterapia ajuda no controlo de alguns comportamentos desajustados e das convulsões; a intervenção educativa precoce, adequada e intensiva desempenha um papel central na melhoria da qualidade de vida desta população.

O meu interesse nesta patologia remonta a 1992, quando iniciei a consulta de autismo do CDC/HP. Quatro anos mais tarde, motivada pela necessidade sentida na prestação de cuidados mais diferenciados a estas crianças e suas famílias, iniciou-se uma colaboração entre a equipa da consulta do CDC/HP e elementos da educação da DREC de que resultou um trabalho conjunto diário que ainda se mantém. Em 1999 a colaboração entre a equipa da consulta de autismo e o grupo de investigação de epidemiologia genética humana do Instituto Gulbenkian de Ciência permitiu iniciar um trabalho de pesquisa etiológica nesta área.

Desta coordenação entre a clínica, a educação e a investigação biológica nasceu o trabalho epidemiológico que aqui se apresenta.

Neste trabalho tivemos como objectivo geral a determinação da prevalência de PEA na população portuguesa (Continente e Açores) de idade escolar. Dos objectivos específicos fizeram parte: o conhecimento da história clínica de PEA nesta população; a identificação de possíveis causas; o fornecimento de dados para fundamentação da programação e gestão dos recursos específicos de saúde, da educação e do serviço social.

A população alvo consistiu de crianças com nove, oito e sete anos matriculadas nas escolas do ensino regular e do ensino especial, no ano lectivo 1999/2000 (nascidas em 1990, 1991 e 1992) no Continente e nos Açores.

**No Continente** a população alvo frequentava três tipos de escolas (três estratos) 8774 EBpub com 299329 crianças, 524 EBpar com 32400 crianças e 248 EE com um número provisório de 487 crianças, o que determinava um número total de 9546 escolas com uma população alvo de 332216. Da amostra seleccionada para estudo fazia parte 20.4% das EBpub (1788) e 24.2% das EBpar (127), obtidas por selecção aleatória dos grupos de escolas por distritos, e a totalidade das 248 EE, perfazendo 2163 escolas. Utilizámos as escolas como meio de localizar as crianças, a unidade elementar do estudo. A informação sobre os problemas de comportamento e de desenvolvimento da população alvo foi conhecida através de um questionário (critérios de diagnóstico da DSM-IV modificados) enviado às escolas seleccionadas em Maio de 2000, seguido de reenvios nos meses de Setembro e de Novembro de 2000 para as escolas que não haviam respondido ao primeiro correio. Solicitava-se aos professores a referência do número total de alunos nascidos nos três anos do estudo a frequentar as suas escolas e a identificação de casos suspeitos. Obteve-se uma taxa elevada de respostas (87.7%), o que permitiu o estudo de 59478 crianças (17.9% da população alvo). Foram sinalizadas 226 crianças como suspeitas de apresentarem PEA. Da metodologia fazia parte a observação directa de todas as crianças sinalizadas, exceptuando aquelas que apresentassem menos de quatro itens positivos no questionário de rastreio; na Região Centro foram observadas todas as suspeitas. A observação destas crianças foi realizada pela mesma equipa e com a mesma metodologia, com os objectivos de confirmar ou excluir o diagnóstico da PEA, proceder à recolha da HC, à observação médica e à avaliação funcional.

Convocámos 198 crianças. Faltaram 16, tendo sido observadas 91.9% das crianças convocadas e 80.5% das suspeitas.

Considerámos um caso de autismo típico sempre que os critérios da DSM-IV de perturbação autística estavam presentes em simultâneo com os critérios de diagnóstico de autismo da escala CARS e da entrevista ADI-R, desde que a criança apresentasse um nível funcional superior ou igual a 18 meses. O diagnóstico de autismo atípico foi atribuído aos casos em que se verificou discordância nos resultados destes três instrumentos, desde que um deles fosse positivo para autismo, ou quando, apesar de serem todos positivos, a criança apresentasse um nível funcional entre os doze e os 18 meses. O diagnóstico da PEA (autismo típico + autismo atípico) foi confirmado em 107 crianças (58.8% das observadas). A prevalência de PEA estimada no Continente foi 0.92‰, IC-95% (0.81 a 1‰). A prevalência de PEA no Continente foi mais elevada nas Regiões do Centro e de Lisboa e Vale Tejo e mais baixa nas Regiões do Norte e do Algarve, apresentando um valor intermédio no Alentejo.

Na Região Centro procedemos ainda ao estudo de prevalência de PEA na mesma população alvo e no mesmo ano lectivo, pela metodologia de recolha de casos conhecidos de autismo, em fontes hospitalares e de apoios educativos. O valor de prevalência de PEA obtida com esta metodologia foi inferior, [0.75‰, IC-95% (0.5 a 0.9 ‰ ) ] à verificada no estudo de amostragem [1.25‰, IC-95% (0.96 a 1.54 ‰ ) ], diferença com significado estatístico.

A validade do questionário de rastreio que foi possível determinar através deste duplo estudo na Região Centro, revelou uma sensibilidade de 95.9% e uma especificidade de 99.8% .

**Nos Açores** contactámos todas as escolas regulares públicas e particulares (254) onde estavam matriculadas 10910 crianças nascidas em 1990, 1991 e 1992. Não havia EE. A metodologia utilizada na recolha de informação, na definição de caso e a equipa de avaliação foi a mesma do Continente. Obteve-se uma taxa de respostas de 85% que permitiu o estudo de 8317 crianças (76.2%) da população alvo. Suspeitou-se da PEA em 25 crianças. Foram convocadas 24, observaram-se 23 (uma faltou). O diagnóstico de PEA foi confirmado em 13/23 (56.5% das observadas). Deste modo o valor de prevalência de PEA estimado nos Açores (1.56‰), IC-95% (0.8‰ a 2.3‰) foi superior ao do Continente, uma diferença com significado estatístico.

As 120 crianças com o diagnóstico de PEA (107 do Continente e 23 dos Açores) apresentavam na data da observação uma mediana de idade cronológica de 9.9 anos, variando de 7.4 a 11.6. Cerca de três quartos eram rapazes. A forma de autismo típico foi a mais observada (75.8%). Não identificámos nenhum caso de perturbação de Asperger de acordo com os critérios de diagnóstico da DSM-IV.

Dos três instrumentos de diagnóstico utilizados, foi com a DSM-IV que mais vezes se atingiu a cotação para diagnóstico de autismo (115 crianças), seguido da ADI-R (111) e por fim da escala CARS (107). No inquérito de rastreio, cerca de dois terços (66.7%) das respostas dadas pelos professores às doze questões que lhe foram colocadas não diferiram com significado estatístico das obtidas pela equipa de observação.

Cerca de três quartos das crianças não apresentava outros problemas de saúde para além dos do neurodesenvolvimento.

A sintomatologia de apresentação do autismo foi assinalada na totalidade das crianças até aos três anos (no primeiro ano-55%, no segundo-38% e no terceiro-7%). O atraso global de desenvolvimento psicomotor foi a preocupação inicial em mais de metade dos casos, seguindo-se o atraso na aquisição da linguagem, em cerca de um quarto das crianças e da regressão da linguagem ou da interacção social, em 11.7%. Verificou-se um atraso nas idades de início da marcha, das primeiras palavras e das primeiras frases, correspondendo o P50 respectivamente aos 18, 24 e 36 meses. De realçar que, na data da observação, aproximadamente um terço das crianças ainda não tinha adquirido palavras, e cerca de metade não construía frases. A idade de início da marcha apresentou uma correlação negativa com o QDR/QIR e positiva com a gravidade da clínica autista.

Estas crianças pertenciam predominantemente às classes sociais de graus IV (40.8%), III (24.7%) e I (18%) de Graffar. Foi registada patologia familiar do neurodesenvolvimento e psiquiátrica em cerca de metade dos casos. As dificuldades de aprendizagem e a depressão materna foram os problemas mais referidos.

Mais de metade das crianças com PEA desta série apresentava um peso superior ou igual ao P75 e a estatura foi também superior ou igual ao P75 em 41% das crianças em que foi avaliada. Um quarto das crianças apresentava macrocefalia. Nesta amostra verificou-se existir uma correlação positiva entre o valor do PC e da estatura.

O exame neurológico evidenciava anomalias num quinto das crianças. A hipotonia foi a alteração neurológica mais vezes assinalada. Os sinais dismórficos estavam presentes em 18.3% dos casos. A cegueira foi verificada em três crianças e a surdez neurosensorial em cinco. A epilepsia foi registada em 15.8% dos casos.



Foram constatados outros problemas como a agitação psicomotora, a agressividade e a hiperactividade (24.2%), bem como problemas de sono (27.5%) e problemas alimentares (10.8%). Era administrada diariamente medicação do foro neurológico a 40% das crianças. Os neurolépticos foram os fármacos mais prescritos, seguidos dos antiepilépticos.

A avaliação do nível de desenvolvimento (Griffiths) ou da função intelectual (WISC) revelou DM em 83.3% das crianças desta série. A idade equivalente do comportamento adaptativo global (Vineland) desta população de idade escolar foi muito baixa, situando-se o P50 nos 19.5 meses.

Eram mais graves (em clínica autista e em nível funcional) os subgrupos de autismo com início clínico precoce (no primeiro ano de vida), de causa não idiopática, com epilepsia e sem verbalização.

Após a colheita da HC, da observação médica e da análise dos resultados dos ECD que estas crianças já haviam realizado antes do estudo epidemiológico, foi possível identificar uma entidade médica associada em 15%. Nas restantes crianças (102), a investigação laboratorial proposta foi realizada na totalidade em 54.9% e parcialmente em 35.3%; em 9.8% não foi possível proceder a qualquer estudo. Foram identificados cinco casos de doença da cadeia respiratória mitocondrial *definitiva* e um de cromossomopatia que não eram esperados. Apesar de não ter sido possível a investigação completa na totalidade das 120 crianças, em 20% foi possível diagnosticar uma entidade médica associada ao autismo. Esta taxa é superior à referida na maioria dos estudos epidemiológicos. Predominaram as cromossomopatias (5%) e as doenças da cadeia respiratória mitocondrial *definitiva* (4.2%), seguiram-se as doenças monogénicas (2.5%) e outras síndromes genéticas (3.3%), as doenças infecciosas (3.3%) e por fim um caso de displasia septo-óptica (0.8%) e um de encefalopatia hipóxico-isquémica (0.8%).

Estes resultados demonstram a diversidade das entidades médicas associadas ao autismo e a indispensabilidade de uma investigação laboratorial exaustiva.

A variedade dos resultados obtidos na investigação genética do grupo de autismo “idiopático” (em curso), a demonstrar uma associação entre o autismo e diferentes genes (variantes do gene SLC6A4 transportador da serotonina, uma variante polimórfica do gene BDNF, detecção de variantes estruturais no gene da neurologina 4 e uma mutação no gene MECP2 numa criança do sexo masculino) e ainda a ocorrência de autoanticorpos contra antígenos do tecido cerebral no plasma destas crianças,

leva mais uma vez a concluir pela heterogeneidade etiológica desta patologia e pela plausível interacção entre substratos genéticos e factores do ambiente na génese do autismo.

A grande maioria das crianças era regularmente acompanhada em consultas, no entanto o diagnóstico de autismo era desconhecido em cerca de um terço dos casos. Mais de metade destes alunos frequentava exclusivamente escolas de ensino especial.

## IX CONCLUSÕES

1- A prevalência de PEA estimada neste trabalho, nas crianças com nove, oito e sete anos em 1999, foi de 0.92% IC (0.81 a 1%) no Continente, e de 1.56%, IC (0.82 a 2.3%) nos Açores. Estes resultados são semelhantes aos referidos nos trabalhos da década de 90, mas algo inferiores à generalidade dos publicados após o ano 2000. Não obstante esta discrepância, os nossos resultados merecem-nos confiança por alguns motivos:

- A definição de caso de PEA adoptada foi restrita, podendo explicar o valor da prevalência relativamente mais baixo.
- Obtivemos uma taxa elevada de respostas das escolas seleccionadas. No Continente foi estudada uma amostra de grande dimensão (59478 crianças), o que permitiu um resultado de prevalência com uma reduzida amplitude (0.19%) a um grau de confiança de 95%, permitindo concluir que esta estimativa apresenta grande precisão. Nos Açores estudámos 8317 crianças. Aqui a estimativa de prevalência foi superior à verificada no Continente, aproximando-se dos valores de prevalência de PEA dos estudos mais recentes. Contudo, este resultado apresenta maior amplitude do IC (1.48%), oferecendo menos precisão. O desconhecimento da presença ou da ausência de casos de autismo na população seleccionada que não foi estudada (14.3% no Continente e 23.8% nos Açores), poderá ser um motivo de erro dos resultados finais da prevalência, mais evidente nos Açores do que no Continente. A aceitarmos a presunção de que a população não estudada não apresentava crianças com autismo a prevalência de PEA nos Açores baixaria para 1.19% e a do Continente para 0.8%, não revelando esta diferença (0.39%) significado estatístico.
- O diagnóstico de PEA foi fundamentado na observação directa das crianças sempre pela mesma equipa.
- A taxa de crianças que faltou à observação foi baixa. Ainda assim, a correcção da estimativa de prevalência no Continente tendo em conta este número de casos quase não alterou a taxa final da prevalência (passou de 0.92 a 1%).
- A opção de não termos observado as crianças com menos de quatro respostas positivas no questionário de rastreio fora da Região Centro, não levou com grande probabilidade à perda de casos de autismo. De facto, não se confirmou nenhum caso de PEA nas crianças com menos de quatro respostas positivas observadas na Região Centro.
- O diagnóstico de autismo foi afastado em cerca de metade das crianças suspeitas que foram observadas, o que contraria a hipótese de ter havido omissão no envio de casos por parte dos professores. A validade do questionário de rastreio analisada na Região

Centro revelou uma taxa de sensibilidade muito elevada. A avaliação pelos professores dos problemas de comportamento e de desenvolvimento dos seus alunos foi adequada, tal como demonstrado pelo acordo verificado nas respostas dadas por eles no questionário de rastreio e por nós durante na observação.

- A estratégia seguida de termos realizado um estudo populacional (em alternativa a uma contabilização de casos conhecidos de autismo) possibilitou uma estimativa de prevalência de PEA mais precisa. Esta conclusão é fundamentada no resultado de prevalência de PEA na Região Centro obtido através da quantificação de casos conhecidos que ignorou nove crianças com autismo, detectados no estudo populacional. Cerca de um terço dos casos de autismo do estudo populacional também não dispunha deste diagnóstico.

\*\*\*

2 - As mais elevadas taxas de prevalência de PEA nas Regiões do Centro, de Lisboa e Vale do Tejo e dos Açores em relação às das Regiões Norte e do Algarve foram uma surpresa. Não parecendo esta divergência resultar de incorrecções ou de enviesamentos metodológicos, nem de amostras com dimensões muito reduzidas (com excepção do Algarve e do Alentejo) esta constatação pode apontar para a existência de factores ambientais ou para a presença de marcadores genéticos específicos que aumentem ou diminuam a susceptibilidade para a PEA em determinadas populações portuguesas. Estudos recentes do cromossoma Y e do DNAm<sup>t</sup> registaram diferentes influências genéticas na população portuguesa, bem como características genéticas distintas entre a população do Norte e do sul<sup>485,486,487</sup>.

\*\*\*

3 - Os resultados divergentes da frequência de autismo nas populações dos diferentes estratos (tipos de escolas), sendo muito mais elevada nas escolas especiais, como no início da trabalho suspeitavamos, ficou a dever-se ao facto de 55% das crianças da nossa série frequentarem exclusivamente este tipo de escolas.

\*\*\*

4- Na análise das características destas crianças e das suas famílias, poderemos concluir, que:

a) Este grupo se assemelhava ao já citado na literatura nas seguintes características:

- A maioria das crianças era saudável, apresentava bom crescimento e não revelava outros problemas de saúde para além do neurológico.

- A patologia dos foros neurológico e psiquiátrico afectava cerca de metade dos familiares de primeiro grau, sendo mais frequente as dificuldades de aprendizagem nas mães e nos irmãos e a depressão nas mães.

- No período neonatal ocorreu com mais frequência do que na população em geral uma má adaptação imediata à vida extrauterina com necessidade de reanimação, sobretudo no subgrupo não idiopático.
  - Predominava o sexo masculino com uma relação de 2.9/1.
  - A idade de início da clínica foi precoce, sendo o atraso global do desenvolvimento psicomotor e da linguagem as formas mais frequentes de apresentação.
  - Foram raras as anomalias neurológicas motoras graves.
  - A presença de dismorfismos ocorreu com frequência.
  - A comorbilidade foi frequente, destacando-se como mais comum a DM.
  - Aproximadamente metade das crianças tomava diariamente medicação do foro neurológico sendo os neurolépticos os fármacos mais prescritos.
  - O comportamento adaptativo global foi muito baixo, inferior ao que seria de esperar tendo em conta o potencial intelectual destas crianças.
  - A gravidade desta população em termos de capacidades verbais era marcada; metade das crianças ainda não tinha adquirido frases à data da observação.
  - Os subgrupos de autismo com início clínico precoce, não idiopático, com epilepsia e não verbal eram mais graves.
- b) Especificamente na nossa amostra verificou-se que:
- Estas crianças estavam distribuídas de um modo mais uniforme pelas diferentes classes sociais, em oposição ao grupo testemunha com problemas de desenvolvimento em geral que pertencia a classes sociais mais baixas. Esta constatação é a favor da pouca interferência do ambiente social na etiologia do autismo, reforçando a sua organicidade.
  - O idade mediana do início da marcha foi aos 18 meses; o atraso motor estava correlacionado directamente com a gravidade da DM e da clínica autista. Neste grupo o atraso na marcha revelou-se ser um marcador precoce de gravidade da disfunção cerebral.
  - Predominava o autismo típico; pelos critérios de diagnóstico da DSM-IV não identificámos nenhum caso de perturbação de Asperger. Estes resultados podem sugerir que o questionário utilizado no rastreio populacional, não foi apropriado à discriminação de casos de autismo muito ligeiros com bom potencial cognitivo, que teriam ficado por diagnosticar.
  - A identificação de entidades médicas foi realizada numa percentagem elevada (20%) de casos; a maioria (91.7%) foi de origem pré ou perinatal. Em 5% das crianças da amostra total foi identificada uma entidade médica não previsível pela HC, designadamente, cinco casos de doença da cadeia respiratória mitocondrial *definitiva* e um caso de cromossomopatia. É de destacar a heterogeneidade das entidades médicas associadas ao autismo e a importância da sua pesquisa.

- A diversidade dos resultados apurados na investigação etiológica sugere uma associação entre autismo e diferentes genes e ainda a autorreactividade contra antigéneos do tecido cerebral aponta no sentido de uma provável agressão cerebral. Esta multiplicidade de resultados mais uma vez leva a concluir pela heterogeneidade etiológica desta patologia e pela plausível interacção entre o substrato genético e factores do ambiente na base do autismo.

- A maioria destas crianças era seguida em consulta e dispunha de apoio educativo, porém somente em dois terços era conhecido o diagnóstico de autismo e metade frequentava escolas especiais.

\*\*\*

Estes resultados e conclusões devem fazer reflectir conjuntamente diferentes disciplinas (Saúde, Educação, Psicologia e Serviço social) atendendo a que:

- O autismo tem uma prevalência elevada (idêntica à da paralisia cerebral).
- É uma patologia grave e crónica, com grande peso social.
- A etiologia é heterogénea, exigindo uma investigação exaustiva e uma coordenação entre diferentes especialidades médicas e laboratoriais.
- Existe um elevado número de casos de autismo sem diagnóstico alertando para a necessidade de um maior investimento na formação.
- Mais de metade das nossas crianças frequentava escolas especiais o que nos obriga a reflectir sobre a qualidade das respostas educativas.

\*\*\*

Para a população com autismo é premente num futuro próximo:

- Conhecer melhor o perfil de funcionamento neuropsicológico, para aperfeiçoar a metodologia de ensino e maximizar a autonomia social e a qualidade de vida.
- Conhecer a etiologia e a patofisiologia para intervir farmacologicamente e na prevenção.
- Disponibilizar a estas crianças e suas famílias, de um modo precoce e adequado recursos de saúde, educativos, psicoterapêuticos e sociais para o diagnóstico, o seguimento e a intervenção, que passam necessariamente pela formação, em número suficiente, de equipas multidisciplinares especializadas em autismo.

## **X**

### **SUMMARY**

After half a century of recognition of autism as a clinical entity, this is currently one of the developmental pathologies where more research is carried out. It is definitely considered as a neurobiological clinical syndrome, possibly caused by an early brain insult. It is characterized by a wide clinical phenotype, consisting of deficits in social interaction, communication and behaviour.

The pathophysiology of autism is unknown, and its etiology is heterogeneous. In a small percentage of cases it is possible to identify medical conditions associated with neurological symptoms, mostly genetic disorders; however, in most cases the causes are unknown. In the idiopathic group, a polygenic model of heritability that increases susceptibility to autism is hypothesised, while environmental factors may impact on the predisposition. Research in this area is intense, but without definitive results.

Comorbidity is the rule in autism, with mental retardation as the most frequent associated pathology and a factor that significantly worsens prognosis.

Although prevalence determination results differ in many epidemiological studies, there are no doubts that autism is a frequent pathology, chronic and with a significant social impact. Pharmacotherapy helps in the control of some behaviour and of convulsions; early educational therapy, adequate and intensive, plays a fundamental role in improving the quality of life of the patient population.

My interest in this pathology developed in 1992, when I initiated the autism clinic at the CDC/HP. Four years later, motivated by the needs felt in specific health and educational care by these children and their families, a collaboration was developed between the clinical team at the CDC/HP and teachers from DREC, which resulted in a daily team work maintained until this day. In 1999, a collaboration established between the autism clinic team and the research group on human genetic epidemiology from the Instituto Gulbenkian de Ciência allowed the development of the etiological research project in autism.

From this collaboration between clinical, educational and biological research was developed the epidemiological work here presented.

In this work we had as a general objective the determination of the prevalence of Autism Spectrum Disorder (ASD) in the Portuguese population (mainland and Azores) of school age children. The specific objectives were to understand the clinical history of ASD in this population, the identification of possible causes and gathering data to fundament the programming and management of specific health, educational and social service resources.

The target population were children aged nine, eight and seven years attending regular and special education schools in the school year 1999/2000 (children born in 1990, 1991, 1992) in mainland Portugal and the Azores. In mainland Portugal the target population attended three school types, namely: 8774 public regular schools with 299329 children, 524 private regular schools with 32400 children, and 248 special education schools with 487 children; the total number was 9546 schools with a target population of 332216 children. The sample selected for this study included 20.4% of the public regular schools (1788) and 24.2% of private regular schools (127), selected randomly from school groups by district, and all the 248 special education schools, with a total number of 2163 schools selected. The schools were used as an instrument to locate children, the elementary unit of this study. The information about behavioural and developmental problems of the target population was gathered through a questionnaire (based on DSM-IV diagnostic criteria) sent to the selected schools in May 2000, and resent in September and November 2000 to schools that had not replied. The teachers were asked to provide the total number of their pupils born in the specified year range, and the identification of suspected cases. A high reply rate was obtained (87.7%), allowing the study of 59478 children (17.9% of the total target population). The teachers identified 226 children with suspicion of ASD. The study method included the direct observation of all children identified excepting those with less than 4 positive answers in the screening questionnaire; in Região Centro, all children identified were observed. The observation of the identified children was carried out by the same team using the same methodology, with the objectives of confirming or excluding the diagnosis of ASD, collecting clinical history, and carrying out medical observation and functional evaluation.

One hundred ninety eight children were contacted for further study. From these, 16 did not reply. From the contacted children, 91.9% were observed, corresponding to 80.5% of suspected cases identified by the teachers.

Typical autism was considered when DSM-IV diagnostic criteria for autism were present while simultaneously meeting the CARS and ADI-R cutoff for ASD, and as long



as the child presented with a functional level equal or above 18 months. The diagnosis of atypical autism was attributed to cases when there was no concordance between the results of the three diagnostic instruments, as long as at least one was positive for autism, or when the three instruments were positive for autism but the child presented with a functional level between 12 and 18 months. The diagnosis of ASD (typical and atypical autism) was confirmed in 107 children (58.8% of the observed children). The prevalence of ASD in mainland Portugal was estimated at 0.92/1000, IC of 95% (0.81 to 1%). The prevalence of ASD in the mainland was found to be higher in the Região Centro and in Região de Lisboa e Vale do Tejo, and lower in Região Norte and Algarve, and was intermediate in the Alentejo.

In Região Centro an additional screening survey of the children in the same age range was performed through the search for known cases of autism in hospitals and in registers of educational support. The prevalence found using this method was significantly lower [0.75%, IC-95% (0.5 to 0.9 %)] than the prevalence found with the population-based survey [1.25%, IC-95% (0.96 to 1.54 %)]. The validation of the survey questionnaire, through this double survey in Região Centro, revealed a sensibility of 95.9% and a specificity of 99.8%.

In the Azores all regular public and private schools (254) were contacted, which were attended by 10910 children in the specified age range. There were no special education schools. The methodology used for the survey and diagnosis was the same. The reply rate was 85%, allowing the study of 8317 children (76.2%) of the target population. In 25 children there was suspicion of ASD. Of these 24 were contacted for further study, and 23 were observed (one did not turn up). The diagnosis of ASD was confirmed in 13/23 cases (56.6% of the observed children). The estimated prevalence in the Azores was (1.56%), IC-95% (0.8% to 2.3%), significantly higher than in mainland Portugal.

The median age at observation of the 120 children with ASD diagnosis (107 from the mainland, 23 from the Azores) was 9.9 years, with a range of 7.4 to 11.6. Close to 75% were males. Typical autism was more frequently observed (75.8%). We did not observe any cases of Asperger Syndrome according to DSM-IV diagnostic criteria.

Of the three diagnostic instruments used, DSM-IV criteria were met most frequently (in 115 cases), followed by the ADI-R (111 cases) and finally the CARS scale (107 cases). In the screening survey, the questions most frequently positive were coincident with the DSM-IV items more frequently considered present by the clinical observation team.

About 75% of the children did not present health problems other than the neurodevelopmental delay.

In all children the first symptoms arose before completing three years (55% in the first year, 38% in the second year, 7% in the third year). Global developmental delay was the initial concern in more than half the cases, followed by delay in language acquisition in about 25% of cases and regression of language or social interaction skills in 11.7%. There was a delay in the ages of first walking unaided, first words and first phrases, with the P50 corresponding to 18, 24 and 36 months respectively. It should be noted that, at observation, about a third of the children had not acquired words, and about half did not build phrases. The age of first walking unaided was negatively correlated with QDR/QIR and positively correlated with severity of autistic symptoms.

The children belonged predominantly to social classes of Graffar grade IV (40.8%), III (24.7%) and I (18%). Family history of neurodevelopmental and psychiatric problems was registered in about 50% of cases. Learning difficulties and maternal depression were the problems more often referred.

Over half the children with PEA had a weight equal or above P75, and the height was also equal or above P75 in 41% of the cases where it was evaluated. A quarter of the children presented macrocephaly directly correlated with height.

Neurological examination showed abnormalities in one fifth of the children. Hypotonia was the neurological alteration most frequently found. Dysmorphisms were present in 18.3% of the cases. Blindness was found in three children and neurosensorial deafness in five. Epilepsy was found in 15.8% of the cases.

Other problems were documented, such as psychomotor distress, aggressiveness or hyperactivity (24.2%), as well as sleep disturbance (27.5%) and eating disorders (10.8%). Neurological daily medication was administered to 40% of the children. Neuroleptics were the drugs more often prescribed, followed by anti-epileptics.

The evaluation of developmental level (Griffiths) or cognitive ability (WISC) revealed mental retardation in 83.3% of the children. The equivalent age of the global adaptive behaviour (Vineland) of this age school population was very low, with P50 at 19.5 months.

The most severe cases (in clinical symptoms of autism and functional level) belonged to a subgroup of patients with early onset (in the first year of life), non-idiopathic with epilepsy and non-verbal.

After collection of clinical history, medical observation and analysis of laboratorial investigation results that the children had already performed before this study, it was possible to identify an associated medical condition in 15% of the cases. In the remaining children (102), the laboratorial investigation proposed for this work was carried out in its totality in 54.9% of the patients, and partially in 35.3% of the patients; in 9.8% it was not possible to perform any laboratorial study. This study unexpectedly identified 5 cases of definite mitochondrial disease and one chromosomopathy. Although the complete laboratorial study could not be performed in all cases, in 20% of the patients it was possible to diagnose a medical condition associated to autism. This rate is superior to that referred in most epidemiological studies. Most frequent were chromosomopathies (5%) and mitochondrial disease (4.2%), followed by monogenic disorders (2.5%) and other genetic syndromes (3.3%), infectious diseases (3.3%) and finally one case of septo-optic dysplasia (0.8%) and one case of hypoxic-ischemic encephalopathy (0.8%).

These results show the diversity of medical conditions associated with autism and the utility of an exhaustive laboratorial investigation.

The variety of the results obtained with genetic research in our team, demonstrating association of autism or autism-related traits with different genes (variants of the serotonin transporter gene, variants of the *BDNF* gene, variants of the neuroligin 4 gene and a mutation of the *MECP2* gene in a male patient) and the occurrence of anti-brain autoantibodies in plasma of autistic patients, leads us to conclude once more on the heterogeneity of this pathology and the plausible interaction between genetic and environmental factors in the genesis of autism.

The large majority of the children identified in this study were regularly followed in health care facilities, although the diagnosis of autism was unknown in about a third of the cases. More than half of these children attended special education schools exclusively.

## XI BIBLIOGRAFIA

1. Capute AJ, Accardo PJ. An introduction to developmental Pediatrics. In: Capute AJ, Accardo PJ, eds. *Developmental Disabilities in Infancy and childhood*. London: Paul H Brookes C° 1991: 1-3.
2. Capute A J, Accardo PJ. A neurodevelopmental perspective on the continuum of developmental disabilities. In: Capute A J, Accardo J, eds. *Developmental Disabilities in Infancy and childhood*. London: Paul H Brookes C° 1991: 7-41.
3. *Developmental Paediatrics*. In: Pollak M , eds. *Textbook of developmental paediatrics*. Longman Group UK limited 1993 :1-18.
4. Illingworth RS. *Developmental testing: an overview*. In: Illingworth RS, ed. *The development of the infant and young child. Normal and abnormal (8<sup>th</sup> ed)*. London: Churchill Livingstone 1983:1-16.
5. Piaget J, Inhelder B. *A Psicologia da Criança (1ª ed)*. Traduzido por Cajado O M. Porto: Edições ASA 1993.
6. Holt KS. Some theories of child development. In: Holt KS, ed. *Child Development Diagnosis and assessment* . Newnes.1991:17-29.
7. Shopler E, Mesibov G. Introduction to communication problems in autism. In: Shopler E, Mesibov G, eds. *Communication problems in autism* .New York: Plenum press 1985: 3-13.
8. Gilberg C, Coleman M. Introduction.In: Gilberg C, Coleman M, eds. *The Biology of the autistic syndromes (2<sup>nd</sup> ed)*. Cambridge: Mac Keith Press 1992: 1-13.
9. Oliver Sacks. *Um antropólogo em Marte*. Traduzido por Faria P. Lisboa: Relógio D'Água. 1995.
10. Gilberg C, Coleman M. Clinical Diagnosis. In: Gilberg C, Coleman M, eds.*The Biology of autistic Syndromes (3<sup>rd</sup> ed)*. Cambridge: Mac Keith press 2000: 4-38.
11. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *The Nervous Child* 1943; 2:217-250.
12. Frith U. Asperger and his syndrome. In: Frith U, ed. *Autism and Asperger Syndrome*. Cambridge: Cambridge University press 1991: 1-36.
13. Hans Asperger (translated and annotated by Frith U). "Autistic psychopathy" in childhood. In: Frith U ed. *Autism and Asperger Syndrome*.Cambridge: Cambridge University press 1991: 37-92.
14. Filipek AP, Accardo JP, Baranek TG, Cook HE, Dawson G, Gordon B, Gravel SJ, Johnson PC, Kallen JR, Levy ES, Minshew JN, Prizant MB, Rapin I, Rogers JS, Stone LW, Teplin S, Tuchman FR, Volkmar RF. The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 1999; 29: 439-484.
15. Rapin I. Classification and causal issues in autism. In: D J Cohen & FRVolkmar, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorder (2<sup>nd</sup> ed)*. New York: wiley 1997: 847-867.
16. Mesibov BG, Bourgondien VM. Autism. In: Hooper SR, Hynd WG, Mattison ER, eds. *Autism and Developmental disorders: Diagnostic Criteria and clinical assesement*. New Jersey: Hillsdale 1992: 69-95.
17. Volkmar FR, Klin A, Cohen JD. Diagnosis and classification of autism and related conditions: consensus and issues. In: D J Cohen & FRVolkmar, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorder (2<sup>nd</sup>ed)*. New York:wiley 1997: 847-867.
18. Rutter M . Diagnostic validity in child psychiatry. *Adv Biol Psychiatry* 1978; 2: 2-22. (VER)
19. Ritvo ER, & Freeman BJ. National Society for autistic children definition of the syndrome of autism. *J Autism Child Schizophr* 1978; 8:162-167(VER)
20. Rutter M, & Hersov R. *Child Psychiatry : Modern approaches*. Oxford: Blackwell 1977.
21. Rutter M, Shopler E. Autism and Pervasive Developmental Disorders. Concepts and Diagnostic issues. In: Shopler E & Mesibov MG, eds. *Diagnosis and assesement in autism*. New York:Plenum Press 1988. 11-36.
22. Rapin I. Introduction and overview . In: Bauman ML & Kemper TL, eds. *The Neurobiology of autism*. Baltimore:Johns Hopkins 1997:1-17.
23. Waterhouse L. Classification of autistic disorder (AD). In: Rapin I, ed. *Preshool children with inadequate communication. : Developmental language disorder, autism, low IQ*).London:Mackeith 1996: 21-30.
24. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4<sup>th</sup> ed)*. Washington DC: APA 1994.
25. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4<sup>th</sup> ed.) -Text revision*. Washington DC: APA 2000.
26. World Health Organization (WHO). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guideline*. Geneva: WHO 1992.
27. World Health Organization (WHO). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research*.Geneva: WHO1993.
28. Wing L. Wing autistic disorder interview checklist (WADIC). In: Rapin I ed. *Preshool children with inadequate communication: Developmental language disorder, autism, low IQ*. London:Mackeith 1996: 247-251.
29. Follow-up study of eleven autistic children originally reported in 1943. *J Autism Child Schizophr* 1971; 1-2: 119-145.
30. Cardenas MS, Robin D. Commentaire introductif á la traduction de l'article de Léo Kanner: Follow-up study of eleven autistic children originally reported in 1943. *Psychiatr Infant* 1995; 2: 413-419

31. Cardenas MS, Robin D. A propos de l'autisme. Étude de l'évolution de onze enfants autistes initialement rapportée en 1943. *Psychiatr Infant* 1995; 2: 421-461
32. Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord* 1979; 9: 11-29.
33. Wing L. The continuum of autistic characteristics. In: Shopler E & Mesibov MG, eds. *Diagnosis and assessment in autism*. New York: Plenum Press 1988 : 91-110.
34. Allen DA. Autistic spectrum disorders: clinical presentation in preschool children. *J Child Neurol suppl.* 1988; 3: 48-56.
35. Wing L. The autistic spectrum. *Lancet* 1997; 350: 1761-1766.
36. Wing L. The relationship between Asperger Syndrome and Kanner autism. In: Frith U ed. *Autism and Asperger Syndrome*. Cambridge: Cambridge University press 1991: 93-121.
37. Shopler E. Convergence of learning disability, higher level autism, and Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord* 1985; 15: 359
38. Gilberg C, Coleman M. Asperger syndrome. In: Gilberg C, Coleman M, eds. *The Biology of autistic Syndromes* (3<sup>rd</sup> ed). Cambridge: Mac Keith press 2000: 39-52.
39. Klin A, Sparrow S, Volkmar FR, Cicchetti VD, Rourke PB. Asperger Syndrome. In: *Syndrome of nonverbal learning disabilities. Neurodevelopmental manifestations*. Rourke PB, ed. New York: Guilford press 1995: 93-118.
40. Howlin P. Outcome in high-functioning adults with autism with and without early language delays: implications for the differentiation between autism and Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord* 2003; 33: 3-13.
41. Medical Research Council. *Epidemiology and causes. Review of autism Research*. 2001
42. Wing L. Syndromes of autism and atypical development. In: D J Cohen & Volkmar, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorder* (2<sup>nd</sup> ed). New York: Wiley 1997: 148-170
43. Beglinger JL, Smith TH. A review of subtyping in autism and proposed dimensional classification model *J Autism Dev Disord* 2001; 31: 411-422.
44. Fein D, Stevens M, Dunn M, Waterhouse L, Allen D, Rapin I, Feinstein C. Subtypes of pervasive developmental disorder: Clinical characteristics. *Child Neuropsychol* 1999; 5: 1-23
45. Bonde E. Comorbidity and subgroups in childhood autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry European Child & Adolescent Psychiatry* 2000; 9: 7-10.
46. Coplan J. Atypicality, intelligence, and age: a conceptual model of autistic spectrum disorder. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 712-716.
47. American Academy of Pediatrics. Committee on children with disabilities. The Pediatrician's role in the diagnosis and management of autistic spectrum disorder in children. *Pediatrics* 2001; 107: 1221-1226
48. Wing L. Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychol Med.* 1981(a); 11: 115-129.
49. Ghaziuddin M & Gerstein L. Pedantic speaking style differentiates Asperger Syndrome from high-functioning autism. *J Autism Dev Disord* 1996; 26: 585-595
50. Ghaziuddin M, Shakal J, & Tsai L. Obstetric factors in Asperger Syndrome: comparison with high-functioning autism. *J Intellect Disabil Res* 1995; 39: 538-543. (VER)
51. Bonnet KA & Gao XK. Asperger syndrome in neurology perspective. *J Child Neurol* 1996; 11: 483-489
52. Szatmari P, Bartolucci G, Brenner R, Bond S, Rich S. A follow-up study of high-functioning autistic children. *Journal J Autism Dev Disord* 1989; 19: 245-255. (VER)
53. Tony Attwood. *Diagnosis*. In: Tony Attwood, ed. *Diagnosis Asperger syndrome. A guide for parents and professionals*. London: Jessica Kingsley publishers Ltd 1998: 13-27.
54. Gilberg C. Clinical and neurological aspects of Asperger syndrome in six family studies. In: Frith U, ed. *Autism and Asperger Syndrome*. Cambridge: Cambridge University press. 1991: 122-146
55. Gilberg C, ed. *A guide to Asperger syndrome*. Cambridge: Cambridge University press 2002.
56. Ehlers S, Gillberg GC, Wing L. A Screening questionnaire for Asperger syndrome and other high-functioning autism spectrum disorders in school age children *J Autism Dev Disord* 1999; 29: 129-141
57. Goldstein S. Review of the Asperger syndrome diagnostic scale. *J Autism Dev Disord* 2002; 32: 611-614.
58. Rapin I, Allen D A, Aram D M, Dunn M A, Fein D, Morris R, & Waterhouse L. Classification issues. In: Rapin I, ed. *Preschool children with inadequate communication: Developmental language disorder, autism, low IQ*. London: Mac Keith 1996: 190-213
59. Towbin KE. Pervasive developmental disorder not otherwise specified. In: Cohen DJ & Volkmar FR, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorder* (2<sup>nd</sup> ed). New York: Wiley 1997: 123-147.
60. Volkmar FR, Klin A, Marans W & Cohen DJ: Childhood disintegrative disorder. In: Cohen DJ & Volkmar FR, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorder* (2<sup>nd</sup> ed). New York: Wiley 1997: 847-867.
61. Tuchman RF & Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997; 99: 560-566.
62. Corbett J. Development, disintegration and dementia. *J Ment Defic Res* 1987, 31: 349-356.
63. Rett A. On an until unknown disease of a congenital metabolic disorder. *Krankenschwester* 1966; 19: 121-2.
64. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol* 1983; 14: 471-479.

65. Amir RE, Van der Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY, Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23:185-188
66. Cabral Alexandra, **Oliveira G**, Saraiva M. Síndrome de Rett. Um caso clínico com confirmação molecular. *Acta Pediatr Port* 2001; 32:37-40.
67. Lord C. Diagnostic instruments in autism spectrum disorders. In: Cohen D J & Volkmar FR, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorder* (2<sup>nd</sup>ed). New York:wiley 1997: 460-483.
68. Stone WL. Autism in infancy and early childhood. In: Cohen D J & Volkmar FR, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorder* (2<sup>nd</sup> ed). New York:wiley 1997: 847-867.
69. Osterling JA, Dawson G, Munson J. Early recognition of 1-year-old infants with autism spectrum disorder versus mental retardation. *Dev Psychopathol.* 2002; 14: 239-251.
70. Siegel B, Pliner C, Eschler J, Elliot GR. How children with autism are diagnosed: Difficulties in identification of children with multiple developmental delays. *J Dev Behav Pediatr* 1988; 9:199-204.
71. Rapin I, Katzman R. Neurobiology of autism. *Ann Neurol* 1998; 43:7-14.
72. Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children I: Clinical characteristics. *Pediatrics* 1991; 88: 1211-1218.
73. Gilberg C. Brief report: Onset at age 14 of a typical autistic syndrome. A case report of a girl with herpes simplex encephalitis. *J Autism Dev Disord* 1986; 16:369-375
74. Charman T, Baron-Cohen S, Swettenham, Cox A, Baird G, Drew A. Infants with autism: an investigation of empathy, pretend play, joint attention, and imitation. *Dev Psychol* 1997; 33:781-789.
75. Johnson HM, Siddons F, Frith U, Morton J. Can autism be predicted on the basis of autism screening tests? *Dev Med Child Neurol* 1992; 34:316-320.
76. Dawson G, Meltzoff A, Osterling JA, Brown E. Children with autism fail to orient to social stimuli. *J Autism Dev Disord* 1998 ; 28:479-485
77. Dawson G, Meltzoff A, Osterling JA, Rinaldi J. Neuropsychological correlates of early symptoms of autism. *Child Dev* 1998; 69:1276-1285.
78. Gillberg C, Ehlers S, Schaumann H, & al. Autism under age 3 years: a clinical study of 28 cases referred for autistic symptoms in infancy. *J Child Psychol Psychiatry* 1990; 31: 921-934
79. Baranek TG. Autism during infancy: a retrospective video analysis of sensory-motor and social behaviors at 9-12 months of age. *J Autism Dev Disord* 1999. ;29: 213-224.
80. Dahlgren SO, Gilberg C. Symptoms in the first two years of life.; a preliminary population study of infantile autism. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1989. 238;169-174
81. Osterling JA, Dawson G. Early recognition of : A study of first birthday home videotapes. *J Autism Dev Disord* 1994; 24: 247-257.
82. Stone W L, Lee E B, Ashford L & al. Can autism be diagnosed accurately in children under 3 years ?. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40 : 219-226
83. Baron-Cohen S, Allen J, Gilberg C. Can autism be detected at 18 months? The needle, the hay-stack, and the CHAT. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 839-843.
84. Baron-Cohen S, Cox A, Baird G, Swettenham J, Nightingale N, Morgan K, Drew A & Charman T. Psychological markers in the detection of autism in infancy in a large population. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 1-6.
85. Loveland AK, Tunali-Kotoski B. The school-age child with autism. In: Cohen D J & Volkmar FR, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorder* (2<sup>nd</sup> ed)). New York: wiley 1997: 847-867.
86. Mesibov GB, Handlan S. Adolescents and adults with autism. In: Cohen D J & Volkmar FR, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorder* (2<sup>nd</sup> ed). New York:wiley 1997: 847-867.
87. Gilberg C, Steffenberg S. Outcome and prognostic factors in infantile autism and similar conditions: A population-based study of 46 cases followed through puberty. *J Autism Dev Disord* 1987 ;17: 273-287.
88. Bryson SE, Smith IM. Epidemiology of autism: prevalence, associated characteristics, and implications for research and service delivery. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1998;4: 97-103.
89. Kobayashi R, Murata T, Yoshinaga K. A follow-up study of 201 children with autism in Kyushu and Yamaguchi areas, Japan. *J Autism Dev Disord* 1992; 22: 395-411
90. Nordin V, Gilberg C. The Long-term course of autistic disorders: update on follow-up studies. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97: 99-108.
91. Marie M Bristol Power, Spinella G. Research on screening and diagnosis in autism: A Work in Progress. *J Autism Dev Disord* 1999; 29: 435-438.
92. Schopler E, Reichler RJ, Renner BR. *The childhood autism rating scale (CARS)*. Los Angeles, CA: Western psychological services 1988.
93. Saemundsen E, Magnusson P, Smári J, Sigurdardóttir S. Autism Diagnostic Interview-Revised and the Childhood Autism Rating Scale: Convergence and Discrepancy in diagnosing autism. *J Autism Dev Disord* 2003; 33: 319-328.
94. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF & Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood autism rating scale (CARS). *J Autism Dev Disord* 1980; 10: 91-103.
95. Garfin DG, MacCallon D & Cox R. Validity and reliability of the Childhood autism rating scale with autistic adolescents. *J Autism Dev Disord* 1988; 18: 367-378.

96. Kurita H, Miyake Y, Katsuno K. Validity and reliability of Childhood Autism Rating Scale - Tokio version (CARS-TV). *J Autism Dev Disord* 1989; 19: 389-396.
- 97-Sturmeijer P, Matson JL, Sevin JA. Analysis of the internal consistency of three autism scales. *J Autism Dev Disord* 1992; 22: 321-28.
- 98-Teal MB, & Wiebe MJ. A validity analysis of selected instruments used to assess autism. *J Autism Dev Disord* 1986; 16: 485-494
- 99-Lord C, Rutter M, Goode S, Heemsbergen J, Jordan H, Mawhood L & Schopler E. Autism Diagnostic Observation schedule: A standardized observation of communicative and social behavior. *J Autism Dev Disord* 1989; 19:185-212.
- 100-Dilavore P C, Lord C, Rutter M. The pre-linguistic autism diagnostic observation scheduler. *J Autism Dev Disord* 1995; 25:355-379.
- 101-Lord C, Risi S, Lambrecht L and al. The Autism Diagnostic Observation schedule Generic (ADOS-G): A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord* 2000; 30:205-223.
- 102- Lord C, Rutter M, Le Couteur A. 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; 24:659-685.
- 103- Le Couteur A, Rutter M, Lord C, Rios P, Robertson S, Holdgrafer M, & McLennan J. Autism Diagnostic Interview: A standardized investigator based instrument. *J Autism Dev Disord* 1989; 19:363-387.
- 104-Lord C, Pickles A, McLennan J, Rutter M, Bregman J, Folstein S, Fombonne E, Leboyer M, Minshew N. Diagnosing autism: analysis of data from the autism diagnostic interview. *J Autism Dev Disord* 1997; 27: 501-517.
- 105- Stone LW, Coonrod EE, Ousley OY. The screening toll for autism in two-year-olds (STAT). *J Autism Dev Disord* 2000; 30:607-612.
- 106-Dykens EM, Volkmar RF. Medical conditions associated with autism. In: Cohen D J & Volkmar FR, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorder (2<sup>nd</sup> ed)*. New York:wiley 1997: 388-407
- 107-Fombonne E. Epidemiological surveys of autism. In: Volkmar FR, ed. *Autism and Pervasive Developmental Disorders*. Cambridge: Cambridge University press 1998: 32-62.
- 108- Gillberg C, Coleman M. The epidemiology of autism and its spectrum disorders. In: Gillberg C, Coleman M, eds. *The Biology of autistic Syndromes (3<sup>rd</sup> ed)*. Cambridge: Mac Keith press 2000: 85-101.
- 109- Gillberg C, Coleman M. Prevalence of autism and autistic-like conditions. In: Gillberg C, Coleman M, eds. *The Biology of the autistic syndromes (2<sup>nd</sup> ed)*. Cambridge: Mac Keith Press 1992: 85-95.
- 110- Gillberg C. Disorders of empathy: autism and autism spectrum disorders (including childhood onset schizophrenia). In: Gillberg C, ed. *Clinical child neuropsychiatry*. Cambridge: University Press. 1995: 54-111.
- 111-Rapin I. Historical data. In: Rapin I, ed. *Preschool children with inadequate communication : Developmental language disorder, autism, low IQ*. London:Mackeith 1996: 58-97.
- 112- Minshew JN, Sweeney AJ, Bauman LM. Neurological aspects of autism. In: Cohen D J & Volkmar FR, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorder (2<sup>nd</sup> ed)*. New York: wiley 1997: 847-867.
- 113-Filipek AP, Accardo JP, Ashwal S, Baranek TG, Cook HE, Dawson G, Gordon B, Gravel SJ, Johnson PC, Kallen JR, Levy ES, Minshew JN, Ozonoff S, Prizant MB, Rapin I, Rogers JS, Stone LW, Teplin S, Tuchman FR, Volkmar RF. Practice parameter: Screening and diagnosis of autism. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2000; 55: 468-479.
- 114-Rossi GP, Parmeggiani A, Bach V, Santucci M, Visconti P. EEG features and epilepsy in patients with autism. *Brain Dev* 1995; 17: 169-174.
- 115-Nass R, Gross A, Devinsky O. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 453-458
- 116-Minshew NJ. Indices of neural function in autism: clinical and biologic implications. *Pediatrics* 1991; 85: 774 – 80.
- 117- Rapin I. Autism. *N Engl J Med* 1997; 337:97-104.
- 118-Steffenburg S. Neuropsychiatric assessment of children with autism: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 495-511
- 119- Gillberg C, Coleman M. Double syndromes. In: Gillberg C, Coleman M, eds. *The Biology of autistic Syndromes (3<sup>rd</sup> ed)*. Cambridge: MacKeith press 2000: 136-184.
- 120- Gordon AG. "Co-occurrence of deafness and infantile autism". *Am J Psychiatry* 1991; 148:1615.
- 121-Rosenhall U, Nordin V, Sandstrom M, Ahlsen G, Gillberg C. Autism and hearing loss. *J Autism Dev Disord* 1999; 29:349-357.
- 122- Ritvo ER, Mason-Brothers A, Freeman BJ, Pingree C, Jenson WR, McMahon WM, Peterson CB, Jorde LB, Mo A, Ritvo A." The UCLA-University of Utah Epidemiologic survey of autism:the etiologic role of rare diseases". *Am J Psychiatry* 1990; 147:1614-1621.
- 123- Nordin V, Gillberg C. Autism spectrum disorders in children with physical or mental disability or both I: Clinical and epidemiological aspects. *Dev Med Child Neurol*. 1996; 38:297-31
- 124- Rapin I. Neurological examination. In: Rapin I, ed. *Preschool children with inadequate communication. : Developmental language disorder, autism, low IQ*. London: Mackeith 1996: 98-122.
- 125-Rodier PM, Hyman SL. Early environmental factors in autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1998; 4:121-128.

- 126-Lainhart JE, Folstein SE. Affective disorders in people with autism. A review of published cases. *J Autism Dev Disord* 1994; 24: 587-601.
- 127-Stores G, Children's sleep disorders: Modern approaches, developmental effects, and children at special risk. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:568-573.
- 128- Rapin I. Autistic children: Diagnosis and clinical features. *Pediatrics* 1991; 87: 751-760.
- 129-Volkmar FR, Lord C. Diagnosis and definition of autism and other pervasive developmental disorders. In : Volkmar FR, ed. *Autism and Pervasive Developmental Disorders*. Cambridge: Cambridge University press 1998: 1-31.
- 130-O'Brien G. Learning disability. In: Gilberg C, O'Brien G, eds. *Developmental disabilities and behavior*. London: Mac Keith Press 2000: 12-26.
- 131-Wing L. Language, Social, and cognitive impairments in autism and severe mental retardation. *J Autism Dev Disord* 1981; 11: 31-44.
- 132-Rutter M, Andersen-Wood L, Beckett C, Bredenkamp D, Castle J, Groothues C, Kreppner J, Keaveney L, Lord C, O'connor GT & English and Romanian Adoptees study Team. Quasi -autistic patterns following severe early global privation. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40: 537-549.
- 133- Ballaban-Gil K, Rapin I, Tuchman R, Shinnar S. Longitudinal examination of the behavioral, language, and social changes in a population of adolescents and young adults with autistic disorder. *Pediatr Neurol* 1996; 15:217-223.
- 134- Gilberg C, Coleman M. Adults with autism. In: Gilberg C, Coleman M, eds. *The Biology of autistic Syndromes* (3rd ed). Cambridge: MacKeith press 2000: 73-78.
- 135-Howlin P, Goode S. Outcome in adult life for people with autism and Asperger syndrome. In: Volkmar FR ed. *Autism and Pervasive Developmental Disorders*. Cambridge: Cambridge University press 1998: 209-241.
- 136- Gillberg C, Coleman M. Neuropsychology in autism and its spectrum disorders. In: Gilberg C, Coleman M, eds. *The Biology of autistic Syndromes* (3<sup>rd</sup> ed). Cambridge: MacKeith press 2000: 102-117.
- 137-Chess S. Follow-up report on autism in congenital rubella. *J Autism Child Schizophr* 1977;7: 69-81.
- 138-Baily A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, Rutter M. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995; 25:63-77.
- 139-Folstein SE, Rutter M. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry*. 1977;18:297-321.
- 140-Szatmari P, Jones BM, Zwaigenbaum L, Maclean JE. Genetics of autism: Overview and new directions. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 351-368
- 141- Simonoff E. Genetic counseling in autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 447-463.
- 142-Rutter M, Bailey A, Simonoff E, Pickles A. Genetic Influences and autism. In: Cohen D J & Volkmar FR, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorder* ( 2<sup>nd</sup> ed). New York:wiley 1997: 370-387.
- 143- Baily A, Phillips W, Rutter M. Autism: towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37:89-126.
- 144-Folstein S, Piven J. Etiology of autism: Genetic influences. *Pediatrics* 1991; suppl 767-773
- 145-Cook HE. Genetics of autism. *Mental Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1998;4:113-120.
- 146-Baily A, Palferman S, Heavy L, LeCouteur A. Autism: The phenotype in relatives. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 369-392
- 147-Risch N, Spiker D, Lotspeich L, Nouri N, Hinds D, Hallmayer J and al. A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet*. 1999; 65: 493-507.
- 148- Folstein ES, Bisson E, Santangelo SL, Piven J. Finding specific genes that cause autism: A combination of approaches will be needed to maximize power. *J Autism Dev Disord* 1998; 28:439-445.
- 149-Maestrino E, Marlow AJ, Weeks DE, Monaco AP. Molecular genetic investigations of autism. *J Autism Dev Disord* 1998; 28:427-437.
- 150-International Molecular Genetic Study of autism Consortium . A full genome screen for autism with evidence for linkage to a region on chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 1998; 7:571-578.
- 151-Philippe, A., Martinez, M., Guilloud-Bataille, M., Gillberg, C., Rastam, M., Sponheim, E., Coleman, M., Zappella, M., Aschauer, H., Malldergerme, L., Penet, C., Feingold, J., Brice, A., Leboyer, M., & PARISS (1999). Genome-wide scan for autism susceptibility genes. *Hum Mol Genet*, 8, 805-812.
- 152-Buxbaum JD, Silverman JM, Smith CJ, Kilifarski M, Reichert J, Hollander E, Lawlor BA, Fitzgerald M, Greenberg DA, Davis KL. Evidence for a susceptibility gene for autism on chromosome 2 and for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2001; 68:1514-1520
- 153-Liu J, Nyholt DR, Magnussen P, Parano E, Pavone P, Geschwind D, Lord C, Iversen P, Hoh J, the Autism Genetic Resource Exchange Consortium, Ott J, Gilliam TC. A Genomewide screen for autism susceptibility loci. *Am J Hum Genet*, 2001; 69:327-340.
- 154- International Molecular Genetic Study of autism Consortium (IMGSAC). A Genomewide screen for autism: A strong evidence for linkage to chromosomes 2q,7q, and 16p. *Am J Hum Genet* 2001; 69:570-581.
- 155-Bradford Y, Haines J L, Huthcheson H, Gardiner M, Braun T, Sheffield V, Cassavant T, Huang W, Wang K, Vieland V, Folstein S, Santangelo S, Piven J. Incorporating language phenotypes strengthens evidence of linkage to autism. *Am J Hum Genet* 2001; 105:539-547.



- 156- Wassink TH, Piven J, Vieland V, Huang J, Swiderski RE, Pietila J, Braun T, Beck G, Folstein S, Haines JL, Sheffield V. Evidence supporting WNT2 as an autism susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2001;105:406-413.
- 157-Alarcon M, Cantor RM, Liu J, Gilliam CT, the Autism Genetic Resource Exchange Consortium, Geschwind DH. *Am J Hum Genet* 2002; 70:60-71
- 158-Folstein S, Sheidley B. Genetics of autism: Complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nat Rev Genet* 2001; 2: 943-955.
- 159-Gilberg C, Coleman M. Autism and medical disorders: a review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38:191-202.
- 160-Rutter M, Baily A, Bolton P & Le Couteur A. Autism and known medical conditions: myth and substance. *J Child Psychol Psychiatry* 1994;35:311-322.
- 161-Fombonne E. Epidemiological trends in rates of autism. *Mol. Psychiatry* 2002; 7:S4-S6.
- 162-Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2003;33:365-382.
- 163- Barton M, Volkmar F. How commonly are known medical conditions associated with autism?. *J Autism Dev Disord* 1998.; 28: 273-278.
- 164- Gillberg C. Chromosomal Disorders and Autism. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 415-425.
- 165- Wassink TH, Piven J, Sheffield VC, Folstein SE, Haines JL, Patil SR. Chromosomal abnormalities in autism. *Am J Hum Genet* 1999; 65, A362.
- 166- Lauritsen M, Mors O, Mortesen BP, Ewald H. Infantile Autism and Associated Autosomal Chromosome Abnormalities: A register-based Study and a Literature Survey. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40: 335-345.
- 167-Konstantareas M.M, Homatidis S. Chromosomal abnormalities in a series of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord* 1999; 29: 275-285.
- 168-Bunday S, Hardy C, Vickers S, Kilpatrick MW, &Corbett, J. A. Duplication of the 15q11-13 region in a patient with autism, epilepsy and ataxia. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 736-742.
- 169-Carratalá F, Galán F, Moya M, Estivill X, Pritchard M, Llevadot R, Nada M, Gratacós M. A patient with autistic disorder and a 20/22 chromosomal translocation. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40:492-495.
- 170-Ghaziuddin M, Burmeister, M. Deletion of chromosome 2q37 and autism: A Distinct Subtype? *J Autism Dev Disord* 1999; 29: 259-263.
- 171-Goizet C, Excoffier E, Taine L, Taupiac E, Moneim A, Arveiler B, Bouvard M, Lacombe D. Case with Autistic Syndrome and Chromosome 22q13.3 Deletion Detected by FISH. *Am J Hum Genet* 2000; 96: 839-844
- 172-Seshadri K, Wallerstein R, Burack G. 18q- Chromosomal Abnormality in a phenotypically normal 21/2 year old male with Autism. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 1005-1009.
- 173-Sauter S, Beust VG, Burfeind P, Weise A, Starke H, Liehr T, Zoll B. Autistic disorder and chromosomal mosaicism 46,XY{123}/46,XY,del(20)(pter-p12.2){10}. *Am J Hum Genet* 2003; 120A:533-536.
- 174- Gallagher L, Becker K, Kearney G, Dunlop A, Stallings R, Green A, Fitzgerald M, Gill M. A case of autism associated with del (2)(q32.1q32.2)or(q32.2q32.3). *J Autism Dev Disord* 2003; 33:105-108
- 175-Oliveira G, Matoso E, Vicente A, Ribeiro P, Marques C, Ataíde A, Miguel T, Saraiva J, Carreira I. Partial tetrasomy of chromosome 3q and mosaicism in a child with autism. *J Autism Dev Disord* 2003; 33: 177-185.
- 176- Schroer RJ, Phelan MC, Michaelis RC, Crawford EC, Skinner AS, Cuccaro M, Simensen RJ, Bishop J, Skinner C, Fender D, Stevenson ER. Autism and maternally derived aberrations of chromosome 15q. *Am J Hum Genet* 1998; 76:327-336
- 177-Smith, M., Filipek, A.P., Wu, C., Bocian, M., Hakim, S., Modahl, C., & Spence, M.A. Analysis of a 1- Megabase Deletion in 15q22-q23 in an Autistic Patient: Identification of Candidate Genes for Autism and of Homologous DNA Segments in 15q22-q23 and 15q11-q13. *Am J Hum Genet* 2000; 96: 765-770.
- 178-Yardin C, Esclaire F, Laroche C, Terro F, Barthe D, Bonnefont JP, Gilbert B. Should the chromosome region 15q11q13 be tested systematically by FISH in the case of an autistic-like syndrome?. *Clin Genet* 2002; 61: 310-313
- 179-Bristol, M., Cohen, J., Castello, J., Denzla, M., Eckberg, J., Kallen, R., Kraemer, C., Lord, C., Maurer, R., Mcilvane, J., Miushew, N., Sigman, M., & Spence M. State of the Science in autism: Report to the National Institutes of Health. *J Autism Dev Disord* 1996, 26, 121-154.
- 180-Vincent, J.B., Herbrick, J.A., Gurling, H.M.D., Bolton, P.F., Roberts, W., & Scherer, S.W. Identification of a novel gene on chromosome 7q31 that is interrupted by a translocation breakpoint in an autistic individual.. *Am J Hum Genet* 2000; 67:510-514.
- 181-Folstein, S.E., & Mankoski, R.E.). Chromosome 7q: where autism meets language disorder? *Am J Hum Genet* 2000; 67: 278-281.
- 182-Feinstein C, Reiss AL. Autism:The point of view from Fragile X studies. *J Autism Dev Disord* 1998;28:393-405.
- 183-Kent L, Evans J, Paul M, Sharp M. Comorbidity of autistic spectrum disorders in children with Down Syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:153-158.
- 184- Rasmussen P, Borjesson O, Wentz E, Gillberg C. Autistic disorders in Down syndrome: background factors and clinical correlates. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43:750-754.
- 185- Skuse DH. Imprinting, the X-chromosome, and the male brain:explaining sex differences in the liability to autism. *Pediatr Res* 2000;47: 9-16.

- 186-Beyer SK, Blasi F, Bacchelli E, Klauck MS, Maestrini E, Poustka A. IMGSAC. Mutation analysis of the coding sequence of the MECP2 gene in infantile autism. *Hum Genet* 2002; 111:305-309.
- 187-Zappella M, Meloni I, Longo I, Canitano R, Hayek G, Rosaia L, Mari F, Renieri A. Study of MECP2 gene in Rett syndrome variants and autistic girls. *Am J Med Genet* 2003;119B:102-107.
- 188-Gillberg C, Steffenburg S. Autistic Behaviour in Moebius Syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78:314-316.
- 189- Fernell E, Olsson V, Karlgren-Leitner C, Norlin B, Hagberg B, Gillberg C. Autistic Disorders in children with CHARGE association. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41:270-272-
- 190-Smalley SL. Autism and tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord* 1998;28:407-414.
- 191- Gillberg C, Coleman M. Biochemistry, endocrinology and immunology  
In: Gillberg C, Coleman M, eds. *The Biology of autistic Syndromes* (3rd ed). Cambridge: MacKeith press 2000: 197-216.
- 192- Gillberg C, Coleman M. The diseases entities of autism. In: Gillberg C, Coleman M, eds. *The Biology of autistic Syndromes* (3<sup>rd</sup> ed). Cambridge: MacKeith press 2000: 118-135.
- 193-Jaeken J, Wadman SK, Duran M, Sprang F, Beemer F, Holl R, Theunissen P, Cock P, Van den Bergh F, Vincent M, Van den Bergh G. Adenylosuccinase deficiency: an inborn error of purine nucleotide synthesis. *Eur J Pediatr* 1988; 148:126-131
- 194-Van der Knaap MS, Verhoeven NM, Maaswinkel-Mooij P, Pouwels WJP, Onkenhout W, Peeters JAE, Stockler-Ipsiroglu S, Jalobes C. Mental retardation and behavioural problems as presenting signs in creatine synthesis defect. *Ann Neurol* 2000; 47:540-543.
- 195-Lombard J. Autism : a mitochondrial disorder ?. *Med Hypoth* 1998; 50: 497-500.
- 196-Graf W, Garcia J, Gao H, et al. Autism associated with the mitochondrial DNA G8363A transfer RNA Lys mutation. *J Child Neurol* 2000; 6: 357-361.
- 197-Filiano JJ, Goldenthal JM, Rhodes HC, Marin-Garcia J. Mitochondrial dysfunction in patients with hypotonia, epilepsy, autism, and developmental delay: HEADD syndrome. *J Child Neurol* 2002; 17:435-439.
- 198-Gingell K, Parmar R, Sungum-Paliwal S. Autism and multiple pituitary deficiency. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38:545-553.
- 199-Tsai YL. Pre, peri and neonatal factors in autism. In: Shopler E, Mesibov G, eds. *Neurobiological issues in autism*. New York: Plenum press 1987 : 179-189.
- 200- Juul-Dam N, Townsend J, Courchesne E. Prenatal, Perinatal, and Neonatal factors in autism, pervasive developmental disorder-not otherwise specified, and the general population. *Pediatrics* 2001; 107:E63.
- 201- Susser E, Bresnahan M. Epidemiologic approaches to neurodevelopmental disorders. *Mol Psychiatry* 2002; 7:52-53.
- 202- Mason-Brothers A, Ritvo ER, Pingree C, Peterson PB, Jenson WR, McMahon WM, Freeman BJ, Jorde LB, Spencer M, Mo A, Ritvo A. "The UCLA-University of Utah Epidemiologic survey of autism: Prenatal, Perinatal, and Postnatal factors. *Am J Psychiatry*, 1990; 86: 514-519.
- 203-Nelson KB. Prenatal and Perinatal factors in the etiology of autism. *Pediatrics* 1991; 87:761-766
- 204-Piven J, Simon J, Chase GA, Wzorek M, Landa R, Gayle J, Folstein S. The etiology of autism: Pre-peri-and neonatal factors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32:1256-1263.
- 205-Cryan E, Byrne M, O'donovan A O, Callaghan E. A case-control study of obstetric complications and later autistic disorder. *J Autism Dev Disord* 1996; 26: 453-460
- 206-Bolton PF, Murphy M, Macdonald H, Whitlock B, Pickles A, Rutter M. Obstetric complications in autism: consequences or causes of conditions ?. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997 ; 36:272-281.
- 207-Matsuiishi T, Yamashita Y, Ohtani Y, Ornitz E, Kuriya N, Murakami Y, Fukuda S, Hashimoto T, Ymashita F. Brief report: Incidence of and risk factors for autistic disorder in neonatal intensive care unit survivors. *J Autism Dev Disord* 1999;29: 161-166.
- 208-Hultman CM, Sparen P, Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology* 2002; 13:417-423.
- 209-Ziring PR. Congenital rubella: the teenage years. *Pediatr Ann* 1997; 6:762-770.
- 210-Branco O, Taborda A, **Oliveira G**, Boavida JE, Borges L. Autismo Infantil-Casuística. *Rev Port Pediatr* 1994; 25:157-162.
- 211-Markowitz PI. Autism in a child with congenital cytomegalovirus infection. *J Autism Dev Disord* 1983;13:249-253.
- 212- Stromland K, Nordin V, Miller M, Akerstrom B, Gillberg C. Autism in thalidomide embryopathy: a population study. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36:351-356
- 213-Aronson M, Hagberg B, Gillberg G. Attention Deficits and autistic spectrum problems in children exposed to alcohol during gestation: a follow-up study. *Dev Med Child Neurol*, 1997;39:583-587.
- 214-Ghaziuddin M, Tsai Y, Eilers L & Ghaziuddin N. Brief report. Autism and herpes simplex encephalitis. *J Autism Dev Disord* 1992; 22:107-113.
- 215- Wakefield AJ, Murch SU, Anthony A. Ileal -lymphoid -nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children . *Lancet* 1998; 351:637-641.
- 216- Gillberg C, Coleman M. Medical therapie. In: Gillberg C, Coleman M, eds. *The Biology of autistic Syndromes*. (3<sup>rd</sup> ed). London Cambridge: MacKeith press 2000: 269-285.
- 217-Wakefield AJ. The Gut-Brain Axis in childhood developmental disorders. *Journal of Pediatric Gastroenterology and nutrition*, 2002; 34:514-517.

- 218-Reichelt WH, Knivsberg AM, Nodland M, Stensrud M, Reichelt K. Urinary peptide levels and patterns in autistic children from seven countries, and the effect of dietary intervention after 4 years. *Dev Brain dysfunct* 1997; 10:44-55.
- 219- Taylor B, Miller E, Farrington CP. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999; 353: 2026-2029.
- 220- Patja A, Davidkin I, Kurki T, Markku J, Kallio MJT, Valle M, Peltola H. Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen – year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis* 2000; 19:1127-1134.
- 221-Kaye JA, Mar Melero-Montes M, Jick H. Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *BMJ* 2001; 322:460-463
- 222-Nelson BK, Bauman LM. Timerosal and autism?. *Pediatrics* 2003; 11: 674-678.
- 223-Lewendon G, Kinra S, Nelder R, Cronin T, Should children with developmental and behavioral problems be routinely screened for lead?. *Arch Dis Child* 2001; 85:286-288.
- 224-Coleman M. Vitamins/minerals and autism In: Peter Baxter, ed. *Vitamins Responsive conditions in Paediatric Neurology*. Cambridge: Mac Keith Press 2001:22-29.
- 225-Rapin I. Diagnosis and management of autism. *Recent Advances in Paediatrics* 2000.
- 226- Minsheiw NJ, Goldstein G. Autism as a disorder of complex information processing. *Ment Retard Dev Disabil Res* 1998; 4:129-136.
- 227-Rapin I. Autism in search of a home in the brain. *Neurology* 1999; 52:902-904.
- 228-Kemper TL, Bauman M. Neuropathology of infantile autism. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57:645-652.
- 229-Bailey A, Luthert P, Dean A et al. A clinicopathological study of autism. *Brain* 1998;121:889-905.
- 230-Aitken K. Examining the evidence for a common structural basis to autism. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33:930-938.
- 231- Damasio H, Maurer R, Damasio AR, Chui H. Computerized tomographic scan findings in patients with autistic behavior. *Arch Neurol* 1980;37:504-510.
- 232- Courchesne E, Hesselink JR, Jernigan TL, Yeung-Courchesne R. Abnormal neuroanatomy in a nonretarded person with autism: unusual findings with magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1987; 44:335-341
- 233- Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Press GA, Hesselink JR, Jernigan TL. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N Engl J Med* 1988; 318:1349-1354.
- 234-Piven J, Berthier M, Starkstein S, Nehme E, Pearlson G, Folstein S. Magnetic resonance imaging evidence for a defect of cerebral cortical development in autism. *Am J Psychiatry* 1990;147; 734-739.
- 235-Gillberg C. Neurodevelopmental processes and psychological functioning in autism. *Development and Neuro/psychopathology* 1999; 11:567-587.
- 236-Hashimoto T, Tayama M, Miyazaki M, Murakava K, Kuroda Y. Brainstem and cerebellar vermis involvement in autistic children. *J Child Neurol* 1993;8:149-153.
- 237-Hashimoto T, Tayama M, Murakava K, Yoshimoto T, Miyazaki M, Harada M, Kuroda Y. Developmental of brainstem and cerebellum in autistic patients. *J Autism Dev Disord* 1995;25:1-18.
- 238-Filipek PA. Neuroimaging in the developmental disorders: The state of the science. *J Child Psychol Psychiatry* 1999;40:113-128.
- 239-Hardan AY, Minsheiw NJ, Keshavan MS. Corpus callosum size in autism. *Neurology* 2000;55:1033-1036.
- 240-Carper RA, Courchesne E. Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum sizes in children with autism. *Brain* 2000; 123:836-844.
- 241-Chiron C, Leboyer M, Leon F, Jambaqué I, Nuttin C, Syrota A. SPECT of the brain in childhood autism:evidence for a lack of normal hemispheric asymmetry. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 849-860.
- 242-Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, Sasaki M. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain* 2000; 123: 1838-1848.
- 243-Hashimoto T, Sasaki M, Fukumizu M, Hanaoka S, Sugai K, Matsuda H. Single-Photon emission computed tomography of the brain in autism: effect of the developmental level. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 416-420.
- 244- Critchley HD, Daly EM; Bullmore ET, Williams SCR, Amelvoort TV, Robertson DM, Rowe A, Philips M, McAlonan G, Howlin P, Murphy DGM. The functional neuroanatomy of social behaviour changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain* 2000; 123:2203-2212.
- 245- DeLong R. Children with autistic spectrum disorder and a family history of affective disorder. *Dev Med Child Neurol*, 1994; 36: 674-687.
- 246- DeLong RG, Teague AL, Kamran MM. Effects of fluoxetine treatment in young children with idiopathic autism. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40:551-562.
- 247-Anderson MG, Hoshino Y. Neurochemical studies of autism. In: Cohen D J & Volkmar FR, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorder* ( 2nd ed). New York:wiley 1997: 847-867.
- 248- Martineau J, Héroult J, Petit E, Guérin P, Hameury L, Perrot A, Mallet J, Sauvage D, Lelord G, Muh JP. Catecholaminergic metabolism and autism. *Dev Med Child Neurol* 1994; 40:688-697.
- 249-Nordin V, Lekman A, Johansson M, Fredman P, Gillberg C. Gangliosides in cerebrospinal fluid in children with autism spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40:587-594.
- 250- Schain RJ, Freedman DX. Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autistic and other mentally retarded children. *J Pediatr* 1961;58:315-320.

- 251-Cook E, Leventhal B. The serotonin system in autism. *Curr Opin Pediatr* 1996;8:348-354.
- 252-Cook EH, Courchesne R, Lord C, Cox NJ, Yan S, Lincoln A, Haas R, Courchesne E, Leventhal BL. Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Mol Psychiatry* 1997;2:247-250.
- 253- Coutinho AM, **Oliveira G**, Morgadinho T, Fesel C, Macedo TR, Bento C, Marques C, Ataíde A, Miguel T, Borges L, Vicente AM. Variants of the serotonin transporter gene(SLC6A4) significantly contribute to hyperserotonemia in autism. *Mol Psychiatry* 2004; 9:264-271.
- 254-Gordon C, State R, Nelson J, Hamburger S, Rapaport J. A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 441-447.
- 255-McDougle C, Naylor S, Cohen D, Volkmar F, Heninger G, Price L. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 441-447.
- 256-Nelson KB, Grether KJ, Croen AL, Dambrosia JM, Dickens FB, Jelliffe LL, Hansen LR, Phillips MT. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation *Ann Neurol* 2001; 49: 597-606
- 257- Comi AM, Zimmerman AW, Frye VH, Law PA, Peeden JN. Familial clustering of autoimmune disorders and evaluation of medical risk factors in autism. *J Child Neurol* 1999; 14:388-394.
- 258- Silva S C, Correia C, Fesel C, Barreto M, Coutinho AM, Marques C, Miguel TS, Ataíde A, Bento C, L Borges, **Oliveira G**, Vicente A. Autoantibody repertoires to brain tissue in autism nuclear families. *J Neuroimmunol* 2004; 152:176-182.
- 259- Gillberg C, Coleman M. The Neurology of autism. In: Gillberg C, Coleman M, eds. *The Biology of autistic Syndromes*. (3<sup>rd</sup> ed). Cambridge: MaceKeith press 2000: 291-309.
- 260-Rumsey JM, Hamburger SD. Neurophysiological findings in high-functioning men with infantile autism, residual state. *J Clin Exp Neuropsychol* 1988;10:201-221.
- 261 -Baron-Cohen S. "The autistic child's theory of mind: a case of specific developmental delay. *J Child Psychol Psychiatry* 1989, 30: 285-297.
- 262-Frith U. Cognitive explanation of autism. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 416:63-68.
- 263- Ozonoff S, Pennington BF, Rogers SJ. Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: Relationship to theory of mind. *J Child Psychol Psychiatry* 1991;32:1081-1105.
- 264- Ozonoff S, Mcevoy ER. A longitudinal study of executive function and theory of mind development in autism. *Dev Psychopathol* 1994; 6:415-431.
- 265-Dawson G. Brief report : Neuropsychology of autism: a report on the state of the science. *J Autism Dev Disord* 1996 ; 26:179-184.
- 266-Ozonoff S, Strayer DL. Inhibitory function in nonretarded children with autism. *J Autism Dev Disord* 1997; 27:59-77
- 267- Ozonoff S, Strayer DL, McMahon WM et al. Executive function abilities in autism and Tourette syndrome: An information processing approach . *J Child Psychol Psychiatry* 1994; 35:1015-1032.
- 249-268-Happé F. Annotation: current psychological theories of autism: the theory of mind account and rival theories. *J Child Psychol Psychiatry* 1994; 35:215-229.
- 269-Shah A, Frith U. Why do autistic individuals show superior performance on the block design task? *J Child Psychol Psychiatry* 1993;34:1351-1364.
- 270-Pennington BF, Ozonoff S. Executive function and developmental psychopathology *J Child Psychol Psychiatry* 1996; 37:51-87
- 271- Brock J, Brown CC, Boucher J, Rippon G. The Temporal binding deficit hypothesis of autism. *Dev Psychopathol*. 2002; 14: 209-224.
- 272-Spiker D, Lotspeich JL, Dimiceli S, Myers MR, Risch N. Behavioral phenotypic variation in autism multiplex families: Evidence for a continuous severity gradient. *Am J Med Genet* 2002; 114:129-136.
- 273-Sandberg AD, Nydén A, Gilberg C, Hjelmquist E. The cognitive profile in infantile autism-A study of 70 children and adolescents using the Griffiths Mental Developmental scale. *Br J Psychol* 1993;84:365-373.
- 274-Carpentieri CS, Morgan BS. Adaptive and intellectual functioning in autistic and nonautistic retarded children *J Autism Dev Disord* 1996; 26:611-620.
- 275-Klin DA, Carter AS, Sparrow SS. Psychological assessment of children with autism. In: D J Cohen & F Volkmar, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorder* (2<sup>nd</sup> ed). New York:wiley 1997: 418-427.
- 276- Freeman BJ, DelHomme M, Guthrie D, Zhang F. Vineland adaptive Behavior Scale Scores as a Function of age and initial IQ in 210 autistic children. *J Autism Dev Disord* 1999; 29:379-384.
- 277-Liss M, Harel B, Fein D, Allen D, Dunn M, Feinstein C, Morris R, Waterhouse L, Rapin I. Predictors and correlates of adaptive functioning in children with developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2001; 31: 219-230.
- 278-Happé FGE. Wechsler IQ profile and theory of mind in autism: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1994; 35:1461-1471.
- 279- Siegel DJ, Minshew NJ, Goldstein G. Wechsler IQ profiles in diagnosis of high-functioning autism. *J Autism Dev Disord*. 1996; 26:389-406.
- 280-I Rapin. Disorders of higher cerebral function in preschool children. Second of two parts. *Am J Dis Child* 1988;142:1178-1182.
- 281- Rodrigue RJ, Morgan BS, Geffken RG. A comparative evaluation of adaptive behavior in children and adolescents with autism, Down syndrome, and normal development. *J Autism Dev Disord* 1991; 21:187-196

- 282-Freeman BJ. The syndrome of autism: Update and guidelines for diagnosis. *Infants Young Child* 1993;6:1-11.
- 283-Carpentieri CS, Morgan BS. Brief report: A comparison of patterns of cognitive functioning of autistic and nonautistic retarded children on the Stanford-Binet-Fourth edition. *J Autism Dev Disord* 1994; 24:215-223
- 284-Carter SA, Volkmar RF, Sparrow SS, Wang JJ, Lord C, Dawson G, Fombonne E, Loveland K, Mesibov G, Schopler E. The Vineland Adaptive Behavior scales: Supplementary norms for individuals with autism. *J Autism Dev Disord* 1998; 28:287-302.
- 285-Klin A, Volkmar RF. Autism and other pervasive developmental disorders . In: Goldstein S & Reynolds CR, eds. *Handbook of neurodevelopmental and genetic disorders in children*.1999: 247-274
- 286-National Research Council , Committee on Educational Intervention for Children With Autism, Division of Behavior and Social Sciences and Education. *Educating Children with Autism*. Washington DC: National Academy Press; 2001.
- 287- Schopler E. Implementation of TEACCH Philosophy. In: Cohen DJ, Volkmar FR, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorder (2<sup>nd</sup> ed)*. New York:wiley 1997: 767-795
- 288-Olley GJ, Reeve EC. Issues of curriculum and classroom structure. In:Cohen DJ, Volkmar FR, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorder (2<sup>nd</sup> ed)*. New York:wiley 1997: 484-508.
- 289-Schreibman L. Theoretical Perspectives on Behavioral Interventions for individuals with autism. In: Cohen DJ, Volkmar FR, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorder (2<sup>nd</sup> ed)*. New York:wiley 1997: 920-933.
- 290-Dawson G, Osterling J. Early intervention in autism. In: Guralnick MJ, ed. *The Effectiveness of early intervention*. Baltimore, MD:Paul H. Brookes publishing Co 1997:307-326.
- 291-Kasari C. Assessing change in early intervention programs for children with autism. *J Autism Dev Disord* 2002; 32:447-461
- 292-Schreibman L. Intensive behavior/psychoeducational treatments for autism: Research needs and future directions. *J Autism Dev Disord* 2000; 30:373-378.
- 293-McDougle JC. Psychopharmacology. In: Cohen DJ, FRVolkmar, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorder (2<sup>nd</sup> ed)*. New York:wiley 1997: 707-729.
- 294-Tsai YL. Medical Treatment in autism. In: Berkell ED, ed. *Autism identification, education, and treatment*. New Jersey LEA Hillsdale 1992: 151-184.
- 295-McDougle JC, Kresch LE, Posey JD. Repetitive thoughts and behaviour in pervasive developmental disorders: Treatment serotonin reuptake inhibitors. *J Autism Dev Disord* 2000; 30: 427-435
- 296-King HB. Pharmacological treatment of mood disturbances, aggression, and self-injury in persons with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2000; 30: 439-445
- 297-Hammock R, Levine RW, Schroeder RS. Brief Report: Effects of clozapine on self-injurious behavior of two risperidone nonresponders with mental retardation. *J Autism Dev Disord* 2001; 31: 109-113.
- 298-Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 2002; 347:314-321
- 299-Diler SR, Firat S, Avci A. An Open-label trial of risperidone in children with autism. *Curr Ther Res Clin Exp* 2002; 63:91-102
- 300-Aman GM, Langworthy SK. Pharmacotherapy for hyperactivity in children with autism and other pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2000; 30: 451-459
- 301-Nicolson R, Castellanos XF. Commentary: Considerations on the Pharmacotherapy of attention deficits and hyperactivity in children with autism and other pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2000; 30: 461-462.
- 302-Handen LB, Johnson RC, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord* 2000; 30: 245-255
- 303-Williams GP, Allard MA, Sears L, Dalrymple N, Bloom SA. Brief Report: Case reports on naltrexone use in children with autism: controlled observations regarding benefits and practical issues of medication management.*J Autism Dev Disord* 2001; 31: 103-108
- 304- Epilepsy and electrophysiology. In: Gilberg C, Coleman M, eds. *The Biology of autistic Syndromes (3<sup>rd</sup> ed)*. Cambridge: Mackeith press 2000: 185-196.
- 305-Belsito MK, Law AP, Kirk SK, Landa JR, Zimmerman WA. Lamotrigine therapy for autistic disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord* 2001; 31: 175-181.
- 306-Yeargin-Allsopp M, Boyle C. Overview: The epidemiology of neurodevelopmental disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res* 2002; 8:113-116.
- 307-Lipkin PH. Epidemiology of the developmental disabilities. In: Capute A J, Accardo JP, eds. *Developmental Disabilities in Infancy and childhood*. Baltimore:Paul H Brookes C<sup>o</sup>.1991: 43-67.
- 308- Jarbrink K, Knapp M. The economic impact of autism in Britain. *Autism* 2001; 1:7-22.
- 309-Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children I. Prevalence. *Soc Psychiatry* 1966; 1:124-137
- 310-Wing L. The definition and prevalence of autism: A review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1993;2:61-74.
- 311-Fombonne E. Is the prevalence of autism increasing? *J Autism Dev Disord* 1996;26:673-676.
- 312-Wing L. Autism spectrum disorder. Editorial. *Br J Psychol* 1996;312:327-328.
- 313- Bryson SE. Epidemiology of autism. *J Autism Dev Disord* 1996;26:165-167

- 314-Wing L, Potter D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? *Ment Retard Dev Disabil Res Ver* 2002; 8:151-161.
- 315-Yeargin-Allsop M, Rice C, Karapurkar T, Doernberg N, Boyle C, Murphy C. Prevalence of autism in a US Metropolitan area. *JAMA* 2003; 289:49-55.
- 316- Gillberg C, Steffenburg S, Schaumann H. Is autism more common now than ten years ago?. *Br J Psychiatry* 1991; 158:403-409.
- 317-Bax M. Editorial-autism. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36:659-660
- 318- Gilberg C, Wing L. Autism: not an extremely rare disorder: *Acta Paediatr Scand* 1999; 99:399-406
- 319-Fombonne E. The epidemiology of autism: a review. *Psychol Med* 1999; 29:769-768
- 320- Fombonne E. What is the prevalence of Asperger disorder?. *J Autism Dev Disord* 2001;31:363-364.
- 321-Fombonne E. Is there an epidemic in autism? *Pediatrics* 2001;107:411- 413.
- 322- Heussler H et al, Prevalence of autism in early 1970 may have been underestimated(letter). *BMJ* 2001; 323:633.
- 323- Hyman SL, Rodier PM, Davidson P. Pervasive Developmental disorders in young children. *JAMA* 2001; 285: 3141-3142.
- 324-Gillberg C. Infantile autism and other childhood psychoses in a Swedish urban region: Epidemiological aspects. *J Child Psychol Psychiatry* 1984; 25:35-43.
- 325-Burd L, Fisher W, Kerbeshian J. A prevalence study of pervasive developmental disorders in North Dakota. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987;26:700-703
- 326-Matsuiishi T, Shiotsuki M, Yoshimura K, Shoji H, Imuta F, Yamashita F. High prevalence of infantile autism in Kurume city, Japan. *J Child Neurol* 1987; 2: 268-271.
- 327-Tanoue Y, Oda S, Asano F, Kawashima K. Epidemiology of infantile autism in Southern Ibaraki, Japan:Differences in prevalence in birth cohorts. *J Autism Dev Disord* 1988;18:155-166.
- 328-Bryson SE, Clark BS, Smith IMF. First report of a Canadian epidemiological study of autistic syndromes. *J Child Psychol Psychiatry* 1988, 29: 433-446.
- 329-Sugiyama T, Abe T. The prevalence of autism in Nagoya, Japan: a total population study. *J Autism Dev Disord* 1989;19:87-96.
- 330-Cialdella P, Mabelle N. An epidemiological study of infantile autism in a French department (Rhône): A research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30:165-175.
- 331- Ritvo ER, Freeman BJ, Pingree C, Mason-Brothers A, Jorde L, Jenson WR, McMahon WM, Peterson BP, Mo A, Ritvo A. The UCLA-University of Utah Epidemiologic survey of autism: Prevalence. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 194-199
- 332-Fombonne E, Du Mazaubrun C. Prevalence of infantile autism in four French regions. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1992;27:203-210.
- 333-Deb S, Prasad KB. The prevalence of autistic disorder among children with learning disabilities. *Br J Psychol* 1994;165:395-399.
- 334-Baron-Cohen S, Cox A, Baird G, Swettenham J, Nightingale N, Morgan K et al. Psychological markers in the detection of autism in infancy in a large population. *Br J Psychol* 1996;168:158-163.
- 335-Honda H, Shimizu Y, Misumi K, Niimi M, Ohashi Y. Cumulative incidence and prevalence of childhood autism in children in Japan. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 228-235
- 336-Webb EVJ, Lobo S, Hervas A, Scourfield J, Fraser WI. The changing prevalence of autistic disorder in a Welsh health district. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39:150-152.
- 337-Arvidsson T, Danielsson B, Forsberg P, Gillberg C, Johansson, Kjellgren G. Autism in 3-6 years old children in a suburb of Goteborg, Sweden. *Autism* 1997; 1:163-173.
- 338-Fombonne E, Du Mazaubrun C, Cans C, Grandjean H. Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:1561-1569.
- 339-Sponheim E, Skjeodal O. Autism and related disorders: Epidemiological findings in a Norwegian study using ICD-10 diagnostic criteria. *J Autism Dev Disord* 1998;28:217-227.
- 340-Kadesjo B, Gillberg C, Hagberg B. Brief report: Autism and Asperger syndrome in seven-year-old children: A total population study. *J Autism Dev Disord* 1999;29:327-331.
- 341-Powell JE, Edwards A, Pandit BS, Sungum-Paliwal SR, Witehouse W. Changes in the incidence of childhood autism and other autistic spectrum disorders in preschool children from two areas of the West Midlands, UK. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:624-628.
- 342-Baird G, Charman T, Baron-Cohen S, Cox A, Swettenham J, Wheelwright S, DREW A. A screening instrument for autism at 18 months of age: a 6-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 694-702
- 343-Kielinen M, Linna SL, Moilanen I. Autism in Northern Finland. *Eur Child Adolesc Psychiatry* . 2000;9:162-167.
- 344-Hillman R, Kanafani N, Takaashi TN, Miles JH. Prevalence of autism in Missouri: Changing trends and the effect of a comprehensive state autism project *Mo Med* 2000;97:159-163.
- 345-Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA* 2001; 21:3093-3099.
- 346-Magnusson P, Saemundsen E. Prevalence of autism in Iceland. *J Autism Dev Disord*, 2001;31:153-163.
- 347-Sturmey P, James V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:621.
- 348-Bertrand J, Mars A, Boyle C, Bove F, Yeargin-Allsop M, Decoufle P. Prevalence of autism in a United States Population.: The Brick Township, New Jersey, Investigation. *Pediatrics* 2001;108:1155-1161.

- 349-Fiona JS, Baron-Cohen S, Bolton P, Brayne C. Brief report: prevalence of autism spectrum conditions in children aged 5-11 years in Cambridgeshire, UK. *Autism* 2002;6:231-237.
- 350-Croen LA, Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S. The changing prevalence of autism in California. *J Autism Dev Disord*, 2002; 32:207-215.
- 351-Croen LA, Grether JK, Selvin S. Descriptive epidemiology of autism in a California population: Who is at risk? *J Autism Dev Disord*, 2002; 32:217-224.
- 352- Volkmar FR, Cicchetti DV, Bregman J, Cohen DJ. Three diagnostic systems for autism: DSM-III, DSM-III-R and ICD-10. *J Autism Dev Disord* 1992; 22:483-492.
- 353- Volkmar FR, Klin A, Siegel B, Szatmari P, Lord C, Campbell M, Freeman BJ, Cicchetti DC, Rutter M, Kline W, Buitelaar J, Hattab Y, Fombonne E, Fuentes J, Werry J, Stone W, Kerbeshian J, Hoshino Y, Bregman J, Loveland K, Szymanski L, Towbin K. Field trial for autistic disorder in DSM-IV. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1361-1367.
- 354-Ticher A, Ring A, Barak Y, Elizur A, Weizman A. Circannual pattern of autistic births: reanalysis in the three ethnic groups. *Hum Biol.* 1996;4:585-592.
- 355-Landau EC, Cicchetti DV, Klin A, Volkmar FR. Season of birth in autism: A fiction revised *J Autism Dev Disord* 1999; 29: 385-393.
- 356-Yeates-Frederixx MHM, Nilman H, Logher E, Merckelbach HLGJ. Births patterns in mentally retarded autistic patients. *J Autism Dev Disord* 2000;30:257-262.
- 357-Estimativas da população residente em 31 de Dezembro de 1999, aferidas aos resultados definitivos dos censos 2001.
- 358-Departamento da avaliação prospectiva e planeamento do Ministério da Educação- Estatísticas da Educação 2000.
- 359- Anuário estatístico da Região autónoma dos Açores 2001, ano de edição 2002.
- 360-“Statistical Package for the Social Sciences – SPSS” 10.0 for windows.
- 361-Guia de Instituições e Programas para Pessoas com Deficiência. Lisboa: Secretariado Nacional de reabilitação 1995 (versão actualizada 1998).
- 362-Vicente P, Reis E, Ferrão F. Sondagens. A amostragem como factor decisivo de qualidade (2ª edição). Lisboa: edições Sílabo 2001.
- 363-Nomenclaturas territoriais – designações e códigos- INE 1998.
- 364-Marques JHF. Estudos sobre a escala de inteligência de Wechsler para crianças (WISC), Lisboa 1969: 122-211.
- 365-Marques JHF. Manual da escala de inteligência de Wechsler para crianças (WISC), adaptação e aferição para Portugal. Lisboa, 1970.
- 366- Wechsler D. Wechsler intelligence scale for children. New York: The Psychological corporation, 1949.
- 367-Sparrow SS, Balla DA, Cicchetti DV. Vineland adaptive Behaviour Scales: Interview edition, Survey form- Circle pines, MN: American Guidance Service. 1984
- 368-Griffiths R. The Abilities of young children. London: University of London press 1984.
- 369-Associação Portuguesa de paralisia cerebral. Instruções para aplicação das Escalas de Desenvolvimento de Ruth Griffiths, tradução e adaptação portuguesa (vol I e II). Lisboa: Associação Portuguesa de Paralisia Cerebral (s/d).
- 370- World Health Organization. International classification of diseases (9<sup>th</sup> ed). Geneva: WHO 1978.
- 371- Graffar M. Une méthode de classification sociale d'échantillons de la population. *Courrier* 1956; 6:455.
- 372-Diogo L, Drago H, Fernandes A, Carvalho G, Canha J, Mota HC, Proença T, Oliveira C. Avaliação do estado redox plasmático na criança. *Acta Pediatr Port* 1999; 30:129-133.
- 373-Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Ceary MA, Thorburn DR. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology* 2002;59:1406-1411.
- 374-Cochran. Sampling techniques. Wiley 1953.
- 375-Gariénoux, Christian. Théorie des sondages. Paris, Economica 1981.
- 376-Abboud N, Audroing JF. Probabilités et inférence statistique. Editions Nathan 1989.
- 377-Levy PS, Lemeshow S. Sampling of populations, Methods and applications, 3<sup>rd</sup> ed. New York: Wiley 1999.
- 378-Beaglehole R, Bonita R, Kjellstrom T. Basic Epidemiology. Geneva: World Health Organization 1993.
- 379-Lord C, Storoschuk S, Rutter M & Pickles A. Using the ADI-R in diagnose autism in preschool children: *Infant Ment Health J* 1993; 14:234-252
- 380- Shopler E. Are autism and Asperger syndrome (AS) different labels or different disabilities? *J Autism Dev Disord* 1996; 26:109-110.
- 381-Miller J N& Ozonoff S. Did Asperger's cases have Asperger disorder? a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38:247-251.
- 382- Shopler E, Mesibov GB & Kuncie L. Asperger syndrome or high functioning autism? . New York: Plenum Press 1998.
- 383-Wing L. Past and future of research on Asperger Syndrome. In: Klin A, Volkmar FK, Sparrow SS, eds. Asperger syndrome New York. The Guilford press 2000: 418-432.
- 384- Marans DW. Communication assessment. In: Cohen DJ, Volkmar FR, eds. Handbook of autism and pervasive developmental disorder (2<sup>nd</sup> ed). New York: Wiley 1997: 427- 441.
- 385-Lord C, Paul R. Language and communication in autism. In: Cohen DJ, Volkmar FR, eds. Handbook of autism and pervasive developmental disorder (2<sup>nd</sup> ed). New York: Wiley 1997:195-225.

- 386-Van Bourgondien ME, Marcus ML, Schopler E. Comparison of DSM-III-R and childhood autism rating scale diagnoses of autism. *J Autism Dev Disord* 1992; 22:493-506.
- 387-Lord C. Follow-up of two-years-olds referred for possible autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1995; 36: 1365-1382.
- 388- Messibov G, Shopler E, Schaffer B, Michal N. Use of the Childhood autism rating scale with autistic adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28, 538-541.
- 389-Nordin V, Gilberg C. Autism spectrum disorders in children with physical or mental disability or both II: screening aspects. *Dev Med Child Neurol*. 1996; 38:314-324.
- 390-Oliveira G, Ataíde A, Marques C, Lapa L, São Miguel T, Borges L. Casuística de la consulta de autismo del Centro de Desarrollo de La Infancia. *Rev Neurol* 2001; 2(1):172-174.
- 391-Tuchman R. Pervasive developmental disorder. Neurological perspective. *Acta Neuropediatr* 1996; 2:83-93.
- 392-Volkmar FR, Szatmari P, Sparrow SS. Sex differences in pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1993;23, 579-591. (
- 393- Jamain S, Quach H, Betancur C, Rastam M, Colineaux C, Gilberg IC, Soderstrom H, Giros B, Leboyer M, Gilberg C, Bourgeron T & Paris Autism Research International Sibpair Study Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 2003;34:27-29.
- 394- Estudo de asfixia da Região Centro. Reunião do Centro de Estudos Perinatais, Coimbra, Novembro de 2000.
- 395- Moura P. Asfixia: novas perspectivas. Há novos critérios de asfixia? *Boletim Centro de estudos perinatais II série* 2003; 4-9.
- 396- MacLenman A: International cerebral palsy task force: A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *Br Med J* 1999; 319:1054-1059.
- 397-Ressuscitation of the newborn. In: Rennie JM, Robertson NRC, eds. *Neonatal Intensive Care* (4<sup>th</sup> ed). London 2002: 62-85.
- 398-Ornitz EM, Guthrie D, Farley AH. The early development of autistic children. *J Autism Child Schizophr* 1977; 7:207-229.
- 399-Werner E, Dawson G, Osterling J, Dinno N. Brief report: Recognition of autism spectrum disorder before one year of age: a retrospective study based on home videotapes. *J Autism Dev Disord*, 2000, 30:157-162.
- 400- Gillberg C, Coleman M. Diagnosis in infancy. In: Gilberg C, Coleman M, eds. *The Biology of autistic Syndromes*. (3<sup>rd</sup> ed). Cambridge: Mackeith press 2000: 53-62.
- 401-Pollak M. Motor Development. In: Pollak M, ed. *Textbook of developmental paediatrics*. Longman Group UK 1993:145-193.
- 402-Eaves CL, Ho HH, Eaves MD. Subtypes of autism by cluster analysis. *J Autism Dev Disord* 1994, 24:3-22
- 403-Pollak M. Language Development. In: Pollak M, ed. *Textbook of developmental paediatrics*. Longman Group UK 1993: 275-322.
- 404-Cass H. Visual impairment and (1993). autism. *Autism* 1998; 2:117-138.
- 405- Ek U, Fernell E, Jacobson L, Gilberg C. Relation between blindness due to retinopathy of prematurity and autistic spectrum disorders: a population –based study. *Dev Med Child Neurol*, 1998; 40:297-301
- 406-Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. II: Epilepsy. *Pediatrics* 1991; 88: 1219-1225.
- 407- Gillberg C, Coleman M. Additional behaviors seen in individuals with autism. In: Gilberg C, Coleman M, eds. *The Biology of autistic Syndromes* (3<sup>rd</sup> ed). Cambridge: Mackeith press 2000: 79-84.
- 408-Wiggs L, Stores G. Severe sleep disturbance and daytime challenging behavior in children with severe learning disabilities. *J Intellect Disabil Res* 1996; 40: 518-528.
- 409-Hering L, Epstein R, Elroy S, Lancu DR, Zelnik N. Sleep Patterns in autistic children. *J Autism Dev Disord* 1999; 29: 143-147
- 410-Schreck AK, Mulick AJ. Parental report of sleep problems in children with autism. *J Autism Dev Disord* 2000; 30:127-135
- 411-Honovich DR, Goodlin-Jones LB, Burnham M, Gaylor E, Anders FT. Sleep Patterns of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2002; 32:553-560
- 412-Richdale LA. Sleep problems in autism: prevalence, cause, and intervention. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41:60-66.
- 413-Ahearn HW, Castine T, Nault K, Green G. An assessment of food acceptance in children with autism and pervasive developmental disorder-not-otherwise specified. *J Autism Dev Disord* 2001; 31:505-511
- 414-Schwam JS, Klass E, Alonso C, Richard P. Risperidone and refusal to eat. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:1-2
- 415- Lissauer T, Clayden G. Respiratory disorders. In: Lissauer T, Clayden G, eds. *Illustrated Textbook of Paediatrics* (2<sup>nd</sup> ed);). London: Mosby 2001: 215-231.
- 416- Fombonne E, Rogé B, Clavierie J, Courty S, Frémolle J. Microcephaly and macrocephaly in autism. *J Autism Dev Disord* 2001; 31: 175-181.
- 417-Fidler JD, Baily JN, Smalley SL. Macrocephaly in autism and other pervasive developmental disorders. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:737-740.
- 418-Miles HJ, Hadden LL, Takahashi TN, Hillman ER. Head circumference is an independent clinical finding associated with autism. *Am J Med Genet* 2000; 95: 339-350.



- 419-Gillberg C, Souza L. Head circumference in autism, Asperger syndrome, and ADHD: a comparative study. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44:296-300.
- 420-Miles HJ, Hillman ER. Value of a clinical morphology examination in autism. *Am J Med Genet* 2000; 91:245-253.
- 421-Lord C, Schopler E. Differences in sex ratios in autism as a function of measured intelligence. *J Autism Dev Disord* 1985;15:185-193.
- 422-Myers BA .Psychiatric problems in mental retardation. (1996). In Capute A J, Accardo JP(Eds). *Developmental Disabilities in Infancy and childhood*.(pp-455-474. Paul H Brookes C°.
- 423- **Oliveira G**, Temudo P, Mota L, Marques C, Ataíde A, Miguel T, Borges L. Autism spectrum disorder. Comparison of three subgroups with different functional levels-47 patients. 9th Meeting of the European Academy of Childhood Disability. Lisboa 1997.
- 424-Waterhouse L, Morris R, Allen D, Dunn M, Fein D, Feinstein C, Rapin I, Wing L. Diagnosis and Classification in Autism. *J Autism Dev Disord* 1996; 26: 59-87
- 425-Aman GM, Van Bourgondien ME, Wolford PL, Sarpfahre G. Psychotropic and anticonvulsant drugs in subjects with autism:Prevalence and patterns of use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:1-16
- 426-Jones BM, Szatmari P. Stoppage rules and genetics studies of autism. *J Autism Dev Disord* 1988; 18: 31-40.
- 427- Portugal Social- Instituto Nacional de Estatística. Lisboa:INE 2003.
- 428- Patten SB. Recall bias and major depression lifetime prevalence. *Soc Psychiatry Psychiatr epidemiol* 2003;38:290-296.
- 429-Miles JH, Takahashi NT, Haber A, Hadden L. Autism families with a high incidence of alcoholism. *J Autism Dev Disord* 2003; 33: 403-415
- 430-Delong R, Nohria C. Psychiatric family history and neurological disease in autistic spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol*, 1994; 36: 441-448.
- 431- Bolton P, Macdonald H, Pickles A, Rios P, Goode S, Crowson M, Baily A, Rutter M. A case-control family study of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1994;35:877-900
- 432- Fombonne E, Bolton P, Prior J, Jordan H, Rutter M. A family study of autism: cognitive patterns and levels in parents and siblings. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38:667-684.
- 433-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; 154:185-190.
- 434 Bolton P, Pickles A, Murphy M, Rutter M. Autism, affective and other psychiatric disorders: Patterns of familial aggregation. *Psychol Med* 1998; 28:385-395.
- 435- Murphy M, Bolton P, Pickles A, Fombonne E , Piven J, Rutter M. Personality traits of the relatives of autistic probands. *Psychol Med* 2000; 30:1411-1424.
- 436-Gilberg C, Hejbel H. MMR and autism. *Autism* 1998; 2:423-424
- 437-Howlin P, Wing L, Gould J. The recognition of autism in children with Down syndrome-implications for intervention and some speculations about pathology. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37:406-414.
- 438- Huret JL, Leonard C, Forestier B, Rethoré MO. Eleven new cases of del (9p) and features from 80 cases. *J Med Genet* 1988; 25:741-749.
- 439-Teebi SA, Gibson L, McGrath J, Meyn MS, Breg RW, Yang-Feng LT. Molecular and cytogenetic characterization of 9p- abnormalities. *Am J Med Genet* 1993; 46:288-292.
- 440-Catalog of unbalanced chromosome aberrations in man. Schinzel A ed (2<sup>nd</sup> ed). New York 2001.
- 441-Steffenburg S, Gilberg CL, Steffenburg U, Kyllerman M. Autism in Angelman syndrome: a population- based study.*Pediatr Neurol* 1996; 14:131-136.
- 442-Klauck SM, Munstermann E, Bieber –Martig B, et al. Molecular genetic analysis of the FMR-1 gene in a large collection of autistic patients. *Hum Genet* 1997; 100:224-229.
- 443-Díaz VJ, Hernández SN, Knight PME, García RG, López NL, Massipe RE. Displasia septo-óptica o síndrome DeMorsier. Presentación de 1 caso y revisión bibliográfica. *Rev Cubana Pediatr* 2000; 72:1-9.
- 444-Hypoxic-Ischemic encephalopathy: Clinical aspects. In Volpe JJ 2001. (Ed). *Neurology of the newborn*. (4th ed; pp 331-394). W.B. Saunders Company.
- 445-Yamashita Y, Fujimoto C, Nakajima E, Isagai T, Matsuishi T. Possible association between congenital cytomegalovirus infection and autistic disorder. *J Autism Dev Disord* 2003; 33: 455-459.
- 446- Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation (CDG): It's all in it ! *J Inher Metab Dis* 2003; 26:99-113
- 447- Coleman M, Blass PJ. Autism and lactic acidosis. *J Autism Dev Disord* 1985;15:1-8.
- 448-Lászlo A, Horváth E, Eck E, Fekete M. Serum serotonin, lactate and pyruvate levels in infantile autistic children. *Clin Chim Acta* 1994; 229:202-207.
- 449-Chugani CD. Evidence of altered energy metabolism in autistic children. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999; 23:635-641.
- 450-Vassault A, Bonnefont JP, Specola N, Saudubray JM. Lactate, pyruvate and ketones bodies in: Frits A. Hommes ed. *Tcheniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics: A Laboratory Manual*. Wiley-Liss, Inc. 1991:285-308.
- 451-Kang BP, Hunter JV, Kaye ME. Lactic acid elevation in extramitochondrial childhood neurodegenerative diseases. *J Child Neurol* 2001; 16:657-660.
- 452-Duke T. Dysoxia and lactate. *Arch Dis Child* 1999; 81:343-350

- 453-Minshew JN, Goldstein G, Dombrowski MS, Panchalingam K, Pettegrew WJ. A preliminary <sup>31</sup>P MRS study of autism: Evidence for undersynthesis and increased degradation of brain membranes. *Biol Psychiatry* 1993; 33:762-773.
- 454-Shoffner JM, Wallace DC. Oxidative Phosphorylation diseases In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly W S, Valle D eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease* 7<sup>th</sup> ed. New York McGraw-Hill. 1995:1535-609.
- 455- Leonard JV, Schapira AHV. Mitochondrial respiratory chain disorders I: mitochondrial DNA defects. *Lancet* 2000; 335:299-304.
- 456-Zeviani M, Bertagnolio B, Uziel G. Neurological presentation of mitochondrial diseases: *J Inher Metab Dis* 1996;19:504-520.
- 457- Munnich A, Rotig A, Chretien D, Cormier V, Bourgeron T, Bonnefont JP, Saudubray JM, Rustin P. Clinical presentation of mitochondrial disorders in childhood. *J Inher Metab Dis* 1996;19: 521-527.
- 458 -Munnich A. Defects of the respiratory chain. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, eds. *Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment* (3<sup>th</sup> ed). New York:Springer 2000: 159-168.
- 459-Chinnery & Turnbull. *Am J Med Genetic* 2001; 106: 94-101.
- 460-Gardner A, Pagani M, Wibom R., Nennesmo I, Jacobsson H, Hallstrom T. Alterations of rCBF and mitochondrial dysfunction in major depressive disorder: a case report. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:233-239
- 461-Ben-Shachar D. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: a possible linkage to dopamine. *J Neurochem* 2002; 83:1241-1251.
- 462-Leonard JV, Schapira AHV. Mitochondrial respiratory chain disorders II: neurodegenerative disorders and nuclear gene defects. *Lancet* 2000; 335:389-394.
- 463-Thorburn DR, Smeitink J. Diagnosis of mitochondrial disorders: clinical and biochemical approach. *J Inher Metab Dis* 2001;24: 312-316.
- 464-Wolf IN, Smeitink AM. Mitochondrial disorders. A proposal for consensus diagnostic criteria in infants and children. *Neurology* 2002;59:1402-1405.
- 465-Walker UA, Collins S, Byrne E. Respiratory chain encephalomyopathies: a diagnostic classification. *Eur Neurol* 1996;36:260-267.
- 466-Filipek PA, Juraneck J, Smith M, Mays LZ, Ramos ER, Bocian M, Masser-Frye D, Laulhere TM, Modahl C, Spence AM, Gargus JJ. Mitochondrial dysfunction in autistic patients with 15q inverted duplication. *Ann Neurol* 2003; 53:801-804
- 467-Pons R, Andreu AL, Checcarelli N, Vilá MR, Engelstad K, Sue CM, Shungu D, Haggerty R, De Vivo DC, DiMauro S. Mitochondrial DNA abnormalities and autistic spectrum disorders. *J Pediatr* 2004;14:81-81.
- 468-Chakravarti A. A compelling genetic hypothesis for a complex disease: PRODH2/DGR6 variation leads to schizophrenia susceptibility. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:4755-4756
- 469-Ramos N, Reichert JG, Smith CJ, Silverman JM, Bespalova IN, Davis KL, Buxbaum JD. Linkage and association of mitochondrial aspartate/ glutamate carrier SLC25A12 gene with autism. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (4):662-9.
- 470-Oliveira G, Diogo L, Grazina M, Garcia P, Ataíde A, Marques C, Miguel T, Borges L, Vicente AM, Oliveira CR. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders- a population based study. *Dev Med Child Neurol* 2004 (no prelo)
- 471-Bendall KE, Macaulay VA, Baker JR, Sykes BC. Heteroplasmic point mutations in the human mtDNA control region. *Am J Hum Genet* 1996; 59(6):1276-87.
- 472-Vasconcelos M M. Mental retardation. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80 (2 Suppl):S71-82.
- 473-Battaglia A, Carey J. Diagnostic evaluation of developmental delay/Mental retardation: An overview. *Am J Med Genet* 2003; 117 C:3-14.
- 474- Xu J, Chen Z. Advances in molecular cytogenetics for the evaluation of mental retardation. *Am J Med Genet* 2003; 117 C:15-24.
- 475-Hankins VDG, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 102:628-636.
- 476-Yan J, Oliveira G, Coutinho A, Yang C, Feng J, Katz C, Sram J, Bockholt A, Jones RI, Craddock N, Cook E, Vicente A, Sommer SS. Analysis of the neurexin 3 and 4 genes in autism and other neuropsychiatric patients. *Molecular Psychiatric* (no prelo)
- 477- Coutinho AM, Oliveira G, Glanzmann C, Feng J, Yan J, Marques C, Ataíde A, Miguel TS, Temudo T, Maciel P, Sommer SS and Vicente AM. MECP2 sequence variation in Portuguese autistic patients. *Human Mutation* (submitted)
- 478-Rogers SJ. Neuropsychology of autism in young children and its implications for early intervention. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1998;4: 104-112
- 479-Wing L. Ways of helping. In: Wing L, ed. *The Autistic spectrum. A parents guide to understanding and helping your child.* California: Ulysses press Berkeley; 2001:173-199
- 480-Klin DA, Carter AS, Volkmar FR, Cohen DJ, Marans WD, Sparrow SS. Assessment issues in children with autism. In D J Cohen & FRVolkmar (Eds.) *Handbook of autism and pervasive developmental disorder* (2<sup>nd</sup> ed), New York:wiley.1997: 411-418.
- 481- Schopler E. Behavioral priorities for autism and related developmental disorders.. In Schopler E & Mesibov BG.(Eds) *Behavioral Issues in Autism* . New York :Plenum Press.1994: 55-76.

- 482-Turnbull HR, Wilcox BL, Stowe MJ. A brief overview of special education law with focus on autism. *J Autism Dev Disord* 2002; 32:479-493
- 483-Mandlawitz MR. The impact of the legal system on educational programming for young children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2002; 32: 495-508
- 484 - Burack AJ, Root R, Zigler E. Inclusive education for students with autism: Reviewing ideological, empirical, and community considerations. In: Cohen DJ, Volkmar, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorder (2<sup>nd</sup>)* New York:wiley 1997: 796-807.
- 485- Pereira L, Prata MJ, Brion M, Jobling MA, Carracedo A, Amorim A. Clinical variation of YAP<sup>+</sup> Y-Chromosome frequencies in Western Iberia. *Human Biology* 2000; 72:937-944.
- 486- Pereira L, Prata MJ, Amorim A. Diversity of mtDNA lineages in Portugal: not a genetic edge of European variation. *Ann. Human. Genet* 2000; 64: 491-506.
- 487-Brehm A, Pereira L, Kivisild T, Amorim A. Mitochondrial portraits of Madeira and Açores archipelagos witness different genetic pools of its settlers. *Hum Genet* 2003; 114:77-86.