

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA  
E DO ADOLESCENTE

**PREVALÊNCIA MUNDIAL DO TRANSTORNO DO  
ESPECTRO DO AUTISMO: REVISÃO SISTEMÁTICA  
E METANÁLISE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO  
DOUGLAS MOLLERKE NORTE

Porto Alegre, Brasil, 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO  
ADOLESCENTE

# **PREVALÊNCIA MUNDIAL DO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

**Douglas Mollerke Norte**  
**Orientador: Prof. Dr. Rudimar Riesgo**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil, 2017

### CIP - Catalogação na Publicação

Norte, Douglas

PREVALÊNCIA MUNDIAL DO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO  
AUTISMO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE / Douglas  
Norte. -- 2017.

44 f.

Orientador: Rudimar dos Santos Riesgo.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,  
Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Transtorno do Espectro do Autismo. 2.  
Prevalência. 3. Epidemiologia. I. Riesgo, Rudimar  
dos Santos , orient. II. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO**  
**ADOLESCENTE**

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

14 / 07 / 2017

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Roberto Issler  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Carmem Gottfried  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dra. Lygia Ohlweiler  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Rudimar dos Santos Riesgo, pela confiança e sabedoria depositada em mim. Agradeço pela liberdade fornecida e tranquilidade em lidar com aspectos acadêmicos sempre pensando na ciência e ensinando-me a facilitar a produção científica.

Agradeço à Profa. Dra. Newra Rotta, que muito me direcionou em estudos e, com sua experiência, me alertou, mesmo que indiretamente, sob a constante importância de estudarmos e embasar nossas intervenções em evidências.

Agradeço ao Dr. Carlos Renato Maia, que esteve como companheiro e mestre nessa caminhada, auxiliando-me em todas as etapas em que tive dificuldade sem medir esforços para me ajudar e mostrar os melhores caminhos possíveis.

Agradeço à Kamila Castro, por também me ensinar grande parte do seu vasto conhecimento acadêmico, desde o início do trabalho, e por estar junto acreditando que o trabalho seria possível e importante para a literatura da nossa área em comum.

Agradeço à ReFazendo Assessoria Educacional para TEAs, por abrir portas e demonstrar cotidianamente onde buscar informações, além de fazer parte fundamental da minha carreira como Psicólogo.

Agradeço a meus pais, por me fornecerem todo e completo incentivo físico, financeiro e emocional para completar um sonho e me tornar uma pessoa e profissional melhor que visa contribuir para a sociedade como um todo, compartilhando o que aprendeu com cada um dos mestres que dividiu experiências nesses dois anos de mestrado.

Agradeço a minha namorada, por ser o meu porto seguro e minha figura de confiança, a qual, diante de receios, medos e frustrações, era uma das poucas a me fazer capaz de seguir em frente e tornar o que, hoje, é uma realidade.

Agradeço a meus avós, que hoje não estão presentes, mas, sem dúvida, estariam orgulhosos por eu ter seguido um caminho acadêmico similar ao vivido por eles. Talvez não saibam, mas, na maior parte das dificuldades, foi a lembrança deles que me fez enfrentar as próprias dificuldades e, mais importante, independentemente dos resultados, não desistir, OBRIGADO!

## RESUMO

**Introdução:** O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits sociais, comunicativos e comportamentais. O TEA ainda não tem nenhum fator etiológico patognomônico e é definido como um transtorno crônico. A apresentação do transtorno é bastante heterogênea, e existem indicações de que possíveis bases genéticas e ambientais possam estar envolvidas em sua etiologia. Apesar da prevalência do TEA ainda ser muito discutida, e haver poucos dados a nível mundial, acredita-se que a prevalência esteja em uma crescente, principalmente nos últimos 10 anos. **Objetivo:** O objetivo principal do estudo é estimar a prevalência do TEA a nível mundial. **Método:** Os autores realizaram suas buscas no PubMed, PsychINFO, EMBASE, Lilacs e Cochrane, de 1996 a 2016, bem como revisaram a bibliografia das revisões destas buscas. As pesquisas incluídas neste estudo apontaram a prevalência do autismo como objetivo principal e de qualquer faixa etária. **Resultados:** A busca na literatura encontrou 7319 artigos e 220 destes foram lidos em sua íntegra. Ao todo, mais de 3 milhões de indivíduos foram incluídos nesta pesquisa. A prevalência global do TEA foi de 0,42%. Esse dado não apresentou nenhuma relação direta com região, etnicidade ou nível social. **Conclusão:** Ao longo do tempo pesquisado, a prevalência do TEA aumentou, ainda por fatores desconhecidos à comunidade científica. O presente estudo encontrou a prevalência global do TEA de 0,42%, que representa um valor abaixo da média da literatura pré-existente.

**Descritores:** Transtorno do Espectro do Autismo; Epidemiologia; Prevalência.

## ABSTRACT

**Introduction:** Autistic Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by social, communicative and behavioral deficits. The ASD does not yet have a etiologic pathognomonic factor and is defined as a chronic diagnosis. The presentation of the disorder is quite heterogeneous and there are indications that genetic and environmental bases might be involved in its etiology. Although the prevalence of ASD is still much discussed and there are few data worldwide, it is believed that the estimate has been increasing, especially in the last 10 years. **Aim:** The main aim of the study is to estimate the prevalence of ASD worldwide. **Methods:** We searched on PubMed, PsychINFO, EMBASE, Lilacs, and Cochrane from 1996 to 2016, as well as reviewing the bibliography of the reviews of these search results. The research included in this study pointed to the prevalence of autism as the main objective and of any age group. **Results:** The search in the literature generated 7319 articles and 220 of them have been read in its entirety. In total, more than 3 million individuals have been included in this survey. The overall prevalence of ASD was 0.42%. This data did not show any direct relation with region, ethnicity or social level. **Conclusion:** Over the surveyed period there is a tendency that ASD prevalence has increased, yet by factors unknown to the scientific community. This study found the ASD global prevalence to be 0,42%, which represents a value below the pre-existing average in the literature.

**Descriptors:** Autism Spectrum Disorder; Epidemiology; Prevalence.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Estratégias.....	54
Figura 1 - Etapa de Seleção dos Artigos .....	61
Tabela 1 - Distribuição do número e do local de realização dos estudos incluídos na metanálise .....	62
Quadro 1 - Estratégias.....	54
Figura 2 – Resultados da Metanálise .....	64

## LISTA DE SIGLAS

AIDS – *Acquired Immune Deficiency Syndrom*

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

DI – Deficiência Intelectual

IC – intervalos de confiança

LILACS – *Latin American and Caribbean Health Sciences*

MMR – *Measles Mumps and Rubella*

NOS – *Newcastle-Ottawa Scale*

ONU – Organização das Nações Unidas

OR – *Odds Ratio*

QI – Quociente de Inteligência

PECS – *Picture Exchange Communication System*

PEP-R – Perfil PsicoEducativo Revisado

RS – Rio Grande do Sul

SMD – Diferença de Média Padronizada

TDL – Transtorno do Desenvolvimento da Linguagem

TEA – Transtorno do Espectro do Autismo

UK – *United Kingdom*

VPA – ácido valpróico

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>16</b>
2.1 TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO.....	16
<b>2.1.1 Histórico Pré-Científico</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1.2 Histórico</b> .....	<b>17</b>
<b>2.1.3 Etiologia</b> .....	<b>19</b>
2.1.3.1 Poluentes Atmosféricos (Etiologia).....	20
2.1.3.2 Genética .....	21
2.2 FATORES DE RISCO.....	24
<b>2.2.1 Fatores Pré e Peri-Natal</b> .....	<b>266</b>
2.3 SINTOMATOLOGIA .....	28
<b>2.3.1 Desordem Sensorial</b> .....	<b>28</b>
<b>2.3.2 Problemas Gastrointestinais</b> .....	<b>30</b>
<b>2.3.3 Transtornos Alimentares</b> .....	<b>30</b>
<b>2.3.4 Transtornos do Sono</b> .....	<b>32</b>
2.4 FUNÇÕES EXECUTIVAS .....	33
2.6 COMPREENSÃO PSICOLÓGICA .....	34
2.7 DIAGNÓSTICO .....	35
<b>2.7.1 Neuroquímico</b> .....	<b>38</b>
2.8 TRATAMENTO .....	39
2.9 PREVALÊNCIA.....	45
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>48</b>
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	<b>49</b>
4.1 OBJETIVO GERAL .....	49
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	49
<b>5 METODOLOGIA</b> .....	<b>50</b>
5.1 TIPO DE ESTUDO .....	50
5.2 AMOSTRA .....	52
<b>5.2.1 Critérios de Inclusão dos Estudos</b> .....	<b>52</b>
<b>5.2.2 Critérios de Exclusão dos Estudos</b> .....	<b>52</b>
<b>5.2.3 Características dos Participantes</b> .....	<b>53</b>

<b>5.2.4 Desfecho Estudado</b> .....	<b>53</b>
5.3 LOCALIZAÇÃO DOS ARTIGOS .....	53
5.4 BASE DE DADOS BIBLIOGRÁFICA .....	54
5.5 ESTRATÉGIA DE BUSCA .....	55
5.6 SELEÇÃO DOS ARTIGOS .....	56
5.7 ANÁLISE DA QUALIDADE DOS ARTIGOS.....	56
5.8 COLETA DE DADOS.....	58
5.9 ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS .....	59
<b>5.9.1 Análise Estatística</b> .....	<b>59</b>
<b>5.9.2 Heterogeneidade dos Estudos</b> .....	<b>60</b>
<b>6 RESULTADOS</b> .....	<b>61</b>
6.1 RESULTADOS DA PREVALÊNCIA DE TEA .....	65
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	<b>67</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>70</b>
<b>APÊNDICE A</b> - .....	<b>81</b>
<b>APÊNDICE B - FORMULÁRIO PARA A COLETA DE DADOS</b> .....	<b>83</b>
<b>APÊNDICE C - DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE</b> .....	<b>84</b>
<b>8 ARTIGO ORIGINAL</b> .....	<b>85</b>
PREVALÊNCIA MUNDIAL DO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.....	85
1 INTRODUÇÃO .....	86
2 MÉTODOS.....	86
5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....	88
6 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	88
7 RESULTADOS .....	89
8 DISCUSSÃO.....	91
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	93
<b>9 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>96</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O autismo foi descrito inicialmente por Eugen Bleuler como um sintoma pertencente ao diagnóstico de esquizofrenia, causador de um afastamento do indivíduo da realidade (BLEULER, 1911). Após décadas, através de Leo Kanner, essa desordem foi descrita em um grupo de 11 crianças que apresentavam deficiências sociais e comunicativas (KANNER, 1943).

Coincidentemente, um ano após a publicação de Kanner, Hans Asperger publica a sua tese, relatando um grupo de pacientes com características parecidas às encontradas por Kanner, porém com talentos peculiares (ASPERGER, 1944).

A sintomatologia do TEA foi mais bem descrita a partir de 1979, quando, pela primeira vez, referiu os sintomas do TEA a uma tríade de sintomas: comunicação, interação social e padrões repetitivos e restritos de comportamento. Além das três grandes áreas citadas, fez-se a primeira referência, até onde temos conhecimento, da associação do TEA com déficit cognitivo, nomeado como retardo mental no artigo. Mais da metade das crianças estudadas apresentaram déficits cognitivos, com QI abaixo de 50 (WING; GOULD, 1979).

É através da tríade proposta por Lorna Wing (comunicação, socialização e comportamento), a qual, atualmente é considerada uma tríade (comunicação e interação social e, padrões repetitivos e restritos de comportamento), que avaliamos as crianças com TEA. Após esse diagnóstico, ainda permanecem dúvidas de como se desenvolvem ao longo da vida do paciente, visto que o TEA tem curso crônico.

Existem estudos referentes ao desenvolvimento da sintomatologia ao longo do tempo, porém acredita-se que, em geral, não se alteram muito os déficits com o passar do tempo. Os sintomas mais precocemente percebidos são transtornos de sono e ansiedade, sendo os

primeiros facilmente resolvidos com o passar do tempo, enquanto a ansiedade tende a aumentar em intensidade (RIESGO et al., 2013).

Acredita-se que a etiologia dessa desordem se dê através de bases multifatoriais e, atualmente, não existem mais argumentos para pensar-se em apenas uma causa capaz de originar tamanha variabilidade encontrada no Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) (HAPPÉ; RONALD; PLOMIN, 2006). Por apresentar diferentes fenótipos e envolvimento com diferentes funções cerebrais, é necessário que se compreenda o TEA em diferentes níveis: biológicos, químicos, psicológicos, entre outros (MERCADANTE; KLIN, 2007).

Algumas síndromes genéticas são fatores de risco para o autismo (LEVY; MANDELL; SCHULTZ, 2009), bem como o uso de medicações durante a gestação, tais como valproato de sódio, misoprostol e talidomida (MILES, 2011; MUHLE; TRENTACOSTE; RAPIN, 2004).

O TEA, assim denominado a partir do DSM-5, é caracterizado por dificuldades de comunicação e socialização, e comportamentos estereotipados e interesses restritos, variando do grau leve ao grave.

Em 1966, realizou-se o primeiro estudo epidemiológico apresentando prevalência de autismo na Inglaterra, 4,5 casos a cada 10.000 crianças de 8-10 anos (LOTTER, 1996).

Outro estudo, realizado duas décadas depois, no Japão, mostrou dados de 15 casos a cada 10.000 crianças. (OHTAKI et al., 1992).

Com o aumento da prevalência, cada vez mais estudos foram realizados com o objetivo principal de determinar o real percentual de pacientes com esse transtorno. Obtiveram-se dados de 0,40% na Austrália (ICASIANO et al., 2004), 0,1% nascidos no Iraque (KAMER et al., 2004) e 0,80% de casos na Suécia (NYGREN et al., 2012). Apesar de muitos estudos apresentarem prevalências para essa desordem, os dados são isolados e discrepantes.

A prevalência do TEA, nos últimos cinco anos, teve um aumento significativo, o que levantou a hipótese de uma epidemia (FOMBONNE, 2001). Os dados mais recentes, apontam uma prevalência de 1 caso a cada 68 indivíduos de 8 a 12 anos de idade de acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 2014).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO

#### 2.1.1 Histórico Cultural do TEA

No início do século XX, foram descritas, na França, crianças chamadas de “*enfants*”, fadas. Esse nome teve origem nas riquezas dos contos de fadas da Europa, que correspondiam ao folclore dos povos daquela região. A “criança fada” seria aquela que foi trocada por uma fada. Na Irlanda, existem contos de fada que descrevem um personagem chamado *changeling*, o transmutado humano. (SCHWARTZMAN; ARAÚJO, 2011).

O termo aplicava-se a crianças batizadas ou não que seriam raptadas pelos *good people* (fadas ou gnomos), que deixariam no lugar da criança um substituto fisicamente idêntico, porém com personalidade bem alterada. O rapto, segundo a história, aconteceria precocemente sem que a mãe notasse. (SCHWARTZMAN; ARAÚJO, 2011).

Pela diferença de personalidade, a criança seria menos afetiva, provocando gritos ou agressões, além de ignorar a presença da mãe. Cabe notar que esses relatos eram de raptos preferencialmente de meninos (SCHWARTZMAN; ARAÚJO, 2011).

Esses relatos podem ser considerados histórias de folclore popular que mostram preocupações com comportamentos típicos do TEA

### 2.1.2 Histórico

O termo autismo foi utilizado em 1911 para designar uma perda constante no contato com a realidade, ainda considerado como um sintoma de esquizofrenia (BLEULER, 1911).

Chamamos Autismo o desligamento da realidade combinado com a predominância relativa ou absoluta da vida interior. [...] Para os doentes, o mundo autístico é tão verdadeiro como o mundo real, ainda que, por vezes, uma outra realidade. (BLEULER, 1911, p. 7)

Em 1943, Leo Kanner, psiquiatra austríaco radicado nos Estados Unidos, descreve o transtorno através de sua obra denominada “Distúrbios Autísticos do Contato Afetivo” e se refere a onze crianças com comportamentos peculiares e similares entre si. Sugeriu, ainda, que se trataria de uma dificuldade inata que trazia dificuldades em vínculos afetivos e relações interpessoais, e que, por sua vez, era uma síndrome bastante rara (KANNER, 1943).

Um ano após, Hans Asperger (1944), na Alemanha, também psiquiatra e pesquisador austríaco, em seu artigo “A Psicopatia Autista na Infância” relata o comportamento de pacientes com dificuldades sociais, comportamentais e comunicativas, porém lhe surpreendia a facilidade deles em discursar sobre alguns temas, denominando-os como pequenos professores (ASPERGER, 1944).

Esses “pequenos professores” descritos por Hans Asperger, muitas vezes, eram caracterizadas pelos pais ou professores como incríveis e gênios, entretanto, ao mesmo tempo que recebiam esses elogios, eram claramente distintos em seu comportamento social, a ponto de parecerem inclusive rudes com terceiros. A grande maioria desses pacientes ficava confortável com o isolamento social e demonstrava inflexibilidade de rotina diária. Apesar da linguagem verbal estar muito bem desenvolvida no quesito comunicação, pecava pela insistência ou falta de trato social em suas conversas.

Percebia-se, nesses casos, crianças que, muito precocemente, ficavam alienadas do mundo a seu redor, não respondendo a estímulos externos. Afirmou-se, inclusive, que, na maioria dos casos, a inteligência do paciente estava preservada e sua dificuldade em compreender o mundo e suas características de isolamento eram principais fatores responsáveis pela dificuldade em formar interações sociais saudáveis e produtivas. (ASPERGER, 1944).

Pelas significativas diferenças entre psicoses e outras patologias com aparecimento mais tardio no desenvolvimento humano, na década de 70, o autismo começou a ser mais bem definido, e houve diversas tentativas de estipular critérios diagnósticos capazes de caracterizar o TEA de maneira mais ampla e assertiva (RUTTER, 1985).

Entre essas tentativas de categorização específica do transtorno, a comunidade médica sugeriu critérios mais sucintos e homogêneos, oferecendo uma maior facilidade para a percepção, por parte da própria comunidade médica, principalmente do TEA. Pensou-se a partir de então em bases neurológicas do autismo, podendo ocorrer concomitantemente com distúrbios que afetam, diretamente, o cérebro, tal como epilepsia e infecções virais. Portanto, é de extrema importância o diagnóstico diferencial com a deficiência intelectual, afasias ou ainda a própria esquizofrenia (RITVO; FREEDMAN, 1978).

Em relação ao DSM, também tiveram evoluções. No DSM-I, o transtorno era considerado um sintoma da “Reação Esquizôfrenica”, no DSM II, ainda pertencente à agora chamada “Esquizofrenia tipo Infantil”. No DSM-III e sua versão revisados, pela primeira vez, temos os critérios para Autismo Infantil, dentro da subcategoria do transtornos globais do desenvolvimento (TGD) e assim é permanecido no DSM-IV, com algumas inclusões e subcategorizações dentro dos próprios TGD. Somente no DSM-5 que temos o conceito atual, o TEA.

### 2.1.3 Etiologia

Devido a complexidade da expressão do TEA e seus fatores desencadeantes, a sua etiologia ainda é bastante controversa.

Uma explicação para a existência de fatores neurobiológicos na etiologia do autismo é a associação do transtorno com um aumento nos níveis de serotonina, porém o que enfraquece a teoria é que muitas outras doenças, neurodesenvolvimentais ou psiquiátricas, também apresentam a mesma associação, além de que o aumento nos níveis de serotonina é maior que na população em geral, porém não é um marcador para todos os casos de autismo (LEBOYER, 2003).

Até o presente momento, não foi identificado nenhum marcador biológico ou causa que esteja presente em todos os casos de TEA, sendo um desafio descobri-lo. Isso acontece porque, assim como no retardo mental, já temos comprovações científicas que o autismo tem várias causas. Autores afirmam a possibilidade de deixarmos de pensar em causa e tentarmos entender pacientes com autismo como condições multifatoriais que surgem quando o paciente fica exposto a três tipos de eventos: período crítico no desenvolvimento cerebral, vulnerabilidade subjacente e estressor externo (SCHWARTZMAN; ARAÚJO, 2011).

A etiologia do autismo tem sido estudada em diferentes áreas do conhecimento. Descobertas recentes sugerem que fatores genéticos tem papel destacado na etiologia do autismo.

### 2.1.3.1 Poluentes Atmosféricos (Etiologia)

Embora não existam conclusões, estudos sugerem que a ocorrência de certos poluentes atmosféricos seriam um fator de risco para o desenvolvimento de TEA. Entre os estudos, os de maior importância científica se referem a poluentes como metais pesados e material particulado (POSAR; VISCONTI, 2017).

A relação entre tais poluentes e a primeira infância foi estudada em relação ao risco do desenvolvimento do TEA. Através de um estudo caso-controle, os autores separaram um grupo de crianças nascidos no sudoeste da Pensilvânia com um grupo de crianças sem TEA. A conclusão foi de que a exposição pré e pós-natal a poluentes atmosféricos estava relacionada com o aumento do risco do TEA (TALBOTT et al., 2015).

Também sobre a mesma temática, realizou-se um estudo na década de 1990 que tinha como objetivo analisar a associação entre a prevalência do autismo e a localização da moradia dos pacientes. Os autores compararam diferentes grupos de pessoas, de acordo com a proximidade da moradia delas com indústrias que liberavam uma quantidade significativa de metais pesados no ar. No total, 4.486 casos de TEA foram estudados e, após ajustadas as características demográficas e socioeconômicas, constatou-se que os resultados sugerem uma associação entre o risco de TEA e a proximidade das indústrias que emitem poluentes atmosféricos (DICKERSON et al., 2015).

### 2.1.3.2 Genética

Apesar da etiologia não definida, em alguns estudos, é descrita como uma pré-disposição genética associada à exposição ambiental (NEWSCHAFFER et al., 2007). Na parte genética, já foram encontrados e definidos como relacionados ao TEA deleções e mutações gênicas, função proteica alterada, padrões do DNA alterados, entre outros fatores (DEVLIN; SCHERER, 2012). Ao todo, estima-se que entre 400 e 1000 genes influenciam a suscetibilidade ao autismo (ROMENUS et al., 2014), e a alta taxa de herdabilidade entre filhos gêmeos fortalece a proposta de interações ambiente-gene que influenciam o diagnóstico do transtorno (WILLIAMS et al., 2014).

A chance de concordância entre gêmeos idênticos possui estimativa de 60%, significativamente maior do que em gêmeos dizigóticos (BAIRD, 2003). Nos casos de irmãos de crianças com autismo, o risco é aumentado em 188 vezes, se comparado com a população em geral (LEBOYER, 2003).

Para que nos demos conta da nossa dificuldade em descobrir a causa do transtorno, há um conceito dentro da genética que afirma que as perturbações do TEA sejam resultado e não a causa das manifestações clínicas da criança (GOODMAN, 1990).

Uma hereditariedade maior que 90% pode ser considerada no TEA, sugerindo que o transtorno tenha uma origem genética bem definida. Contudo, a hereditariedade se torna complexa por tratar-se de muitos e diferentes genes susceptíveis ao ambiente. Quando se fala ambiente, refere-se ao ambiente, principalmente, intrauterino e à fase pré e peri-natal da criança (LEVY, 2000).

Pela heterogeneidade do transtorno e amplitude do espectro, é muito comum o diagnóstico de comorbidades relacionadas ao TEA. Um recente estudo descreveu, em mais de

14.000 pacientes, as principais comorbidades ao autismo. Ansiedade (WHITE et al., 2009), depressão (MAGNUSON; CONSTANTINO, 2011), transtorno de hiperatividade e/ou atenção (GHANIZADEH, 2012), déficit intelectual (MATSON; SHOEMAKER, 2009), transtornos do sono (GOLDMAN et al., 2009), gastrointestinais (MCELHANON et al., 2014) e epilepsia (KO et al., 2016) estão entre os mais diagnosticados junto ao espectro. O grau de severidade do autismo está associado com a quantidade de comorbidades e a sua gravidade (KOHANE et al., 2012).

Ansiedade, impulsividade, linguagem repetitiva, estereotípias manuais e comportamentos autolesivos se destacam em pacientes com a Síndrome do X-Frágil (SULLIVAN et al., 2006). Apesar de típicos de transtornos de hiperatividade e desatenção, a ansiedade e a impulsividade quando combinadas com déficits sociais e comunicativos, frequentemente levam ao diagnóstico de autismo antes mesmo do diagnóstico de X-Frágil (BAGNI; TASSONE; NERI, 2012). A síndrome, portanto, é uma das mais presentes entre as comorbidades do TEA, apresentada em cerca de 3% destes pacientes (LEVY; MANDELL; SCHULTZ, 2009).

A síndrome do X-Frágil é conhecida por uma anomalia em determinadas moléculas do cromossoma sexual. Ainda assim, quando a síndrome do X-Frágil não é diagnosticada no autismo, diferentes mutações e alterações no cromossoma sexuais são percebidas através de exames médicos (KAUFMANN, 2004).

Há um elevado risco de autismo em crianças que têm um irmão já diagnosticado no espectro. A estimativa da recorrência do transtorno no segundo filho varia de 3% a 18,7%. (OZONOFF; PENNINGTON; ROGERS, 2011).

Contrariando a ideia de 10 anos atrás, na qual 10 genes apenas estariam envolvidos com o TEA, hoje, acredita-se que mais de 1000 genes podem estar envolvidos com o

transtorno, mas ainda nenhum deles de maneira específica e individualizada (WILLSEY; STATE, 2015).

Existem diferentes polimorfismos existentes na grande maioria das crianças com TEA, mas, apesar de estudos sugerirem que há entre 15 e 40% do risco genético para o TEA, a grande maioria da população em geral também é marcada por esses polimorfismos (CHEN et al., 2015).

## 2.2 FATORES DE RISCO

De maneira complementar à predisposição genética, sabe-se que são necessários alguns quesitos ambientais para a apresentação do fenótipo do autismo. Quando fala-se ambiente, compreende-se ambiente pré e peri-natal (CURRENTI, 2010). Um fator de risco para autismo é o ácido valpróico (VPA) (LANDRINGAN, 2010), que, em laboratório, é utilizado em animais, roedores, em um momento específico da gestação, induzindo, assim, padrões comportamentais comparados ao TEA, considerando-se, portanto, o modelo animal de autismo (BAMBINI JÚNIOR et al., 2011).

Diversos estudos experimentais com roedores procuraram esclarecer a etiologia do TEA. A administração pré-natal de resveratrol em modelos animais de autismo, induzidos por VPA, é capaz de prevenir, principalmente, déficits sociais. Nesse estudo, foram realizadas diversas análises que sugerem uma alteração celular, ao invés de um simples processo químico (BAMBINI JÚNIOR et al., 2014).

Fatores ambientais se mostram importantes marcadores de risco para doenças neurológicas e psiquiátricas. No TEA não é diferente: quesitos extrínsecos, como alcoolismo e uso de drogas e fármacos, podem trazer grande risco ao desenvolvimento cortical do bebê. O sistema autoimune está relacionado diretamente à idade da mãe ao engravidar, a infecções e a diabetes durante a gravidez, sendo associados como fatores de risco ao autismo (GOTTFRIED et al., 2015).

Outra questão importante relacionada à prevalência de TEA são as vacinas infantis. Duas doses da vacina da rubéola (MMR) são indicadas para todas as crianças nos Estados Unidos e no Brasil, sendo a primeira dos 12 aos 15 meses, e a segunda dos 4 aos 6 anos de idade. Muitos pais referem-se às vacinas como principal fator de risco para o autismo e, por

esse motivo, muitas vezes, deixam de vacinar suas crianças, aumentando o risco para outras doenças que podem ser, inclusive, fatais (FREED et al., 2009).

Apesar de muitas pesquisas estarem sendo realizadas, principalmente, nos últimos 15 anos, e apesar da grande preocupação paterna com as vacinas, não se encontrou comprovação científica da relação entre vacinação e TEA, principalmente da rubéola (MMR) (TAYLOR et al., 1999). O risco da não vacinação é uma ameaça à saúde pública, por reduzir a imunidade dos indivíduos não vacinados. Nesse âmbito, já existem alguns surtos de doenças em comunidades diretamente relacionadas com a não vacinação (GASTAÑADUY, 2014).

### 2.2.1 Fatores Pré e Peri-Natal

Alguns fatores pré, peri e pós-natais já foram também considerados como importantes marcadores de risco para o TEA.

Um grupo de crianças diagnosticadas com autismo e com sintomatologia presente antes dos 3 anos de idade foi comparado a um grupo também já diagnosticado com TEA, porém com sintomatologia apresentada mais tardiamente. No primeiro grupo citado, fortalecendo a proposta de fatores de riscos pré e peri-natal, teve-se, em maior quantidade, casos de rubéola e toxoplasmose na gestação, prematuridade, parto por cesariana, etc. (KOLVIN, 1971).

Outro estudo da área comparou um grupo de crianças com autismo sem outros casos desse transtorno na família com casos de crianças com autismo que tinham familiares também com o mesmo transtorno. O que se percebeu foi a maior incidência de fatores não genéticos e sangramentos durante a gravidez no grupo que compartilhava o transtorno na família. Também se afirmou que, nos casos individuais de autismo na família, a frequência de partos espontâneos era muito maior (MASON-BROTHERS et al., 1987).

Em uma tentativa de entender as questões multifatoriais do transtorno, procurou-se explicar, através de teorias, as possíveis causas de tamanha heterogeneidade. Entre as teorias, foi sugerida a teoria do Patamar Comum (COHEN; BOLTON, 1994 apud LOPES, 2011). Basicamente, a teoria sugerida refere que diferentes fatores são responsáveis pela determinação de padrões comportamentais, cognitivos e neurológicos do que chamamos de autismo, ou seja, a sintomatologia do TEA é o resultado de questões multifatoriais. Desse modo, a teoria descrita é importante, porque faz uma síntese de outras tantas tentativas

isoladas de explicações e buscas por uma etiologia única, unificando-as e conseguindo integrá-las.

O TEA é mais prevalente em indivíduos do sexo masculino, em uma razão de 5:1, se comparado com o sexo feminino (CDC, 2016).

Apesar de diversas teorias, como a do “cérebro supermasculino”, tentarem explicar a diferença na prevalência entre os sexos, não se sabe até o momento a relação exata entre sexo e diagnóstico de autismo (BARON-COHEN, 2002).

Em relação à idade paterna e materna durante a gestação, também já se sabe que influencia como fator de risco para o futuro diagnóstico de TEA no bebê. Em um coorte realizado de 1992 a 2000, percebeu-se que o aumento da prevalência de TEA estava diretamente associado com a idade parental. No estudo, as idades dos pais e das mães foram avaliadas e tiveram um aumento com o passar do tempo, bem como a prevalência de TEA no mesmo grupo. Afirmou-se, também, que pais com mais de 40 anos, homens ou mulheres, aumentam ainda mais o risco de autismo. No estudo supracitado, a prevalência média de autismo foi de 34 para cada 10.000 nascimentos, quando a idade materna era abaixo dos 40 anos. Por outro lado, quando a idade materna era acima dos 40 anos, a prevalência foi de 56 para cada 10.000 nascidos (KING, 2009).

Outro quesito a ser discutido é o aumento do risco do transtorno para mães que tiveram diabetes gestacional. Em um estudo multicêntrico de coorte demonstrou que a diabetes gestacional a partir da 26<sup>o</sup> semana de gravidez aumentou em 42% o risco do transtorno (XIANG et al., 2015).

## 2.3 SINTOMATOLOGIA

Os indivíduos diagnosticados com TEA apresentam, de forma generalizada, uma grande heterogeneidade de outras manifestações clínicas, que podemos considerar comorbidades desse espectro. Entre as comorbidades, algumas apresentam maior prevalência que outras, no entanto, as mais comumente observadas no TEA são: comportamento auto e hétero agressivo (PARIKH; KOLEVZON; HOLLANDER, 2008), deficiência intelectual (CHAKRABARTI; FOMBONNE, 2005), déficit de atenção, hiperatividade, ansiedade (MATILLA et al., 2010), complicações gastrointestinais (BUIE et al., 2010).

### 2.3.1 Desordem Sensorial

Uma manifestação clínica que, em maior ou menor grau, sempre está presente nos indivíduos com autismo é a desordem sensorial (TOMCHEK; DUNN, 2007). A teoria da integração sensorial sugere que alterações comportamentais, motoras ou comunicativas, podem estar diretamente atreladas a déficits no processamento de sensações internas e externas do indivíduo. Dessa maneira, esses processamentos alterados das informações ambientais e fisiológicas levam-nos a acreditar que seja responsável por importante parcela no desenvolvimento dos pacientes com TEA (KIENTZ; DUNN, 1997).

Sugere-se, nos dias de hoje, que mais de 70% das pessoas com autismo sofrem de DPS (BARANECK, 2002). Quando a desordem está presente, o paciente apresenta dificuldade em regular seu repertório comportamental com suas emoções e sentidos; com essa dificuldade, os pacientes acabam usando a autoestimulação, na forma de estereotípia, para, de alguma forma,

compensar toda a informação que entra e é processada de uma maneira diferente da população em geral (ROBERTS; KING-THOMAS; BOCCIA, 2007).

A atenção e o estado de vigília prejudicados nos pacientes com TEA também podem ser explicados via DPS, pois se fala que há dificuldades de integração sensorial no sistema nervoso central, ocasionando as dificuldades relatadas (BARANECK, 2002).

É fundamental a avaliação de integração sensorial, porque alguns dos comportamentos autoestimulatórios (estereotipia) ou agressivos, sem que uma razão comunicativa esteja presente, podem prejudicar todo o desenvolvimento da criança com TEA, tornando-a mais distante do mundo a seu redor e lhe dando menor capacidade de compreensão dos estímulos que a circular na vida diária (SMITH et al., 2005).

A modulação sensorial está diretamente ligada ao DPS, ao passo que a criança apresenta dificuldade em apresentar uma resposta adequada frente a um *input* sensorial específico. Essa resposta comportamental, por parte da criança ou adulto com TEA, se dá diretamente proporcional à intensidade do estímulo sensorial, apresentando, então, uma hipo ou hiper-reatividade sensorial (HILTON, 2010).

Através do modelo teórico da integração sensorial, acredita-se que a intervenção é diretamente associada à premissa com base na neurofisiologia. Essa premissa diz que nos relacionamos com o mundo e o compreendemos através de uma integração neurofuncional, ou seja, é a maneira que processamos a informação que nos fará construirmos, mentalmente, imagens, lógicas e padrões para nos comportarmos frente aos mesmos estímulos (MOMO; SILVESTRE; GRACIANI, 2011).

### **2.3.2 Problemas Gastrointestinais**

Manifestações gastrointestinais, sem uma melhor explicação orgânica, podem ser comuns na infância e variar de 6 a 20% em prevalência. Essas manifestações, em geral, reduzem a qualidade de vida da criança, aumentando problemas comportamentais em função da dor e/ou desconforto abdominal (CHELIMSKY, 2005).

As crianças com TEA apresentam uma pré-disposição maior para essas dificuldades gastrointestinais (IBRAHIM, 2009). Aliado aos sintomas gastrointestinais e concomitantes com a dificuldade de comunicação e interação social, ocorre um aumento nos comportamentos estereotipados e repetitivos, bem como auto e hétero agressão, irritabilidade e ansiedade (WILLIAM; DALRYMPLE; NEAL, 2010; BAUMAN, 2010).

### **2.3.3 Transtornos Alimentares**

Apesar de não ser um critério diagnóstico, é muito comum relatos de pacientes com transtornos alimentares. Em comparação com a população em geral, esse tipo de desordem é mais comumente diagnosticado em pacientes com alguma necessidade especial, e principalmente nos pacientes com TEA (SCHEREK; WILLIAMS; SMITH, 2004). A estimativa de transtornos alimentares em crianças com transtornos do desenvolvimento varia de 13% a 80% (JONES, apud HOLLIS; MYERS, 1982).

Em grande parte das vezes, o relato dos distúrbios alimentares é realizado pelo pai ou mãe da criança com TEA. Esses relatos são, principalmente, sobre a seletividade alimentar da

criança, seu pobre repertório alimentar e a não aceitação da experimentação de novos alimentos, conseqüentemente, tem-se casos nos quais a criança se alimenta com um número restrito de cinco alimentos, por exemplo (BOWERS, 2002).

A seletividade alimentar, sem dúvida, é um problema para o desenvolvimento infantil, pois está associada a uma nutrição inadequada como resultado de uma dieta restrita (WILLIAMS; DALRYMPLE; NEAL, 2000).

Em um dos primeiros estudos realizados com 40 crianças com autismo, comparando a 34 crianças com neurodesenvolvimento típico em relação às suas ingestões alimentares diárias, conclui-se que as crianças com autismo apresentam menos interesse por novos alimentos e maior seletividade para os já conhecidos. Todavia, não há, no estudo, estatísticas sustentando a diferença significativa entre os dois grupos (RAITEN; MASSARO, 1986).

Em maior escala, porém, 138 as pessoas com TEA comparados a 298 crianças com neurodesenvolvimento típico, todos de 7 a 9,5 anos de idade, tiveram questionários respondidos pelos pais avaliados. As crianças com autismo, além de demonstrar menor interesse por novas experiências alimentares, também tinham uma dieta mais pobre, no que lhes era oferecido, segundo os próprios pais. Concluiu-se que, em comparação, pacientes com TEA comem até dois terços menos alimentos que crianças neurotípicas (SCHERER; WILLIAMS, 2006).

Em geral, os problemas de alimentação das crianças com TEA se dão pela maneira a qual é feita a apresentação do alimento, por exemplo, só bebem em determinado tipo de garrafa, ou comem um alimento de determinada cor ou textura (AHEARN, 2001), apesar de grande parte dos estudos apresentarem dificuldades individuais de alimentação.

O comportamento alimentar faz parte de um grande sistema do indivíduo, da maneira como ele se comporta no mundo e interage com os outros. As famílias de pacientes com TEA, em maior ou menor grau, são desafiadas diariamente a lidar com esse diferente padrão

comportamental do autismo, que inclui as alimentações (SZATMARI, 2015). A alimentação, nos seres humanos, tem cunho, além de biológico, social. Por esse motivo, é comum que os familiares busquem diferentes estratégias para melhorar o repertório comportamental dos seus filhos frente a ambientes como restaurantes e encontros familiares, bem como a relação com a comida e seletividade, facilitando passeios e programas familiares (ROGERS; MAGILL-EVANS; REMPEL, 2012). A constante busca por essas estratégias, aliada à seletividade alimentar e aos sentimentos dos pais, podem acarretar estresse parental (ALLEN et al., 2015).

#### **2.3.4 Transtornos do Sono**

Transtornos do sono também são muito comuns em crianças com autismo, todavia, nesses casos, sabe-se que não são desencadeados por uma causa única. Os transtornos do sono podem ter origem biológica e fisiológica, bem como comportamental, ou, ainda, em função de comorbidades, como epilepsia (REYNOLDS; MALOW apud OWENS; MINDELL, 2011). O principal problema dos transtornos de sono é a influência deles sobre o aprendizado e a rotina diária da criança, visto que uma noite mal dormida pode ocasionar problemas comportamentais, desatenção, hiperatividade e auto e heteroagressão (MAZUREK; SOHL, 2016).

Tamanha a proporção de crianças com autismo que sofrem de distúrbios do sono, que estima-se uma média de 50 a 80% de prevalência desses distúrbios nos pacientes com TEA, sendo o mais comum e de maior preocupação dos pais a insônia (KRAKOWIAK et al., 2008). Sugere-se, ainda, que a grande parte das dificuldades de sono tem curso crônico e estendem-se até a adolescência e vida adulta (GOLDMAN et al., 2012).

## 2.4 FUNCÇÕES EXECUTIVAS

A cognição, em casos de indivíduos com autismo, é fundamental no que se refere a seu prognóstico, pois uma maior facilidade para a aprendizagem resulta em uma evolução muito melhor do paciente (ALMEIDA 2010). Nesse sentido, alguns estudos estão sendo realizados, porém, ainda, como em outros fatores do TEA, há muita heterogeneidade e funções cognitivas discrepantes entre si (ORSATI, 2006).

A atenção é um exemplo de função cognitiva que demonstra bem a heterogeneidade do transtorno. Alguns pacientes demonstram, ao serem avaliados, boa atenção, resistência à distração e uma concentração bastante favorável à aprendizagem, enquanto em outros casos, também TEA, a criança pode ser diagnosticada, também, com déficit de atenção, hiperatividade e dificuldades de concentração (HAPPE; FRITH, 1996).

No contexto da memória, ainda, como função cognitiva, descreve-se que esses pacientes podem apresentar déficits de memória ou aprendizagem, em função de transtornos da função cerebelar (GADIA; TUCHMAN; ROTTA, 2004). No entanto, mesmo com algumas inabilidades, a memória visual e de curto prazo podem, em geral, permanecer preservadas (ORSATI, 2006).

Controle inibitório, memória operacional e planejamento são habilidades cognitivas que podem ser melhor definidas dentro do amplo conceito de funções executivas (HILL, 2004). O controle inibitório e a flexibilidade cognitiva, por sua vez, são comumente encontrados nas crianças com TEA através de sua rigidez comportamental (OZONOFF, PENNINGTON; ROGERS, 1991).

## 2.6 COMPREENSÃO PSICOLÓGICA

Alguns estudos buscam explicar, por meio da psicologia e a nível desenvolvimental, o funcionamento em nível de processamento de informação das crianças com autismo. Estudos realizados, segundo uma perspectiva piagetiana de desenvolvimento, sugerem que as crianças com TEA não apresentam uma representação mental de determinados estímulos, tornando, assim, muito difícil a percepção de um estímulo quando este não é apresentado ao paciente de maneira exatamente idêntica à primeira vez que foi percebido, explicando, desse modo, a já conhecida dificuldade de generalização em casos de autismo (LEBOYER, 2003).

Baseando-se no perfil cognitivo desses pacientes com autismo, a Teoria Cognitiva traz uma compreensão muito importante e até então não descrita sobre os processos psicológicos e cognitivos das crianças com TEA. Considerou-se, a partir de então, que os pacientes TEA, demonstram dificuldade em metarepresentar, mais pontualmente na habilidade de construir uma teoria da mente.

Os déficits sociais dos indivíduos com autismo foram bem descritos a partir da década de 80. Nessa época, Baron-Cohen surge com a Teoria da Mente, projetando, nos indivíduos com autismo, uma dificuldade de colocar-se no lugar dos outros, ou seja, perceber a mente alheia e empatizar com ela, sugerindo ainda que, com essa habilidade dificultada, torna-se impossível a percepção da própria mente. De maneira lógica, compreendemos que essa dificuldade gera efeitos negativos diretamente na interação social e na compreensão social de terceiros, um dos principais eixos diagnósticos do autismo.

Possuir teoria da mente significa que o indivíduo é capaz de atribuir estados mentais a outras pessoas e atribuir padrões comportamentais de acordo com essa percepção, tornando-se fundamental para qualquer tipo de interação ou traquejo social (PREMACK; WOODRUFF, 1978).

## 2.7 DIAGNÓSTICO

O TEA, refere-se, hoje, a uma gama de distúrbios focados, principalmente, na socialização, no comportamento e na comunicação com início precoce e curso crônico. Tal transtorno, até o DSM-IV, se inscrevia, também, na classificação de transtornos invasivos do desenvolvimento, e o nome se fazia muito adequado, porque, para qualquer tentativa de compreensão, é necessária uma avaliação detalhada e em diferentes níveis, como neurobiologia, comportamental, genética, entre outros (MERCADANTE; KLIN, 2007).

De acordo com o DSM-5, o TEA é diagnosticado através de critérios subdivididos em dois grandes grupos: déficits comunicativos e sociais e, comportamentos e interesses restritos e/ou estereotipados.

O autismo é um transtorno global do desenvolvimento infantil que se manifesta antes dos 3 anos de idade, prolongando-se por toda a vida. Existem pesquisas atuais da Organização das Nações Unidas (ONU), nas quais estatísticas apontam que cerca de 70 milhões de pessoas no mundo são acometidas pelo transtorno, a mesma instituição ainda releva que o autismo hoje, em crianças, supera índices do câncer, da AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrom*), e do diabetes (SILVA, 2012).

As pessoas com o transtorno do espectro do autismo, por sua vez, apresentam muitas dificuldades no âmbito social, variando de acordo com o caso, os seus níveis de gravidade. Existem pacientes com autismo com problemas bastante severos, que praticamente se isolam em um mundo impenetrável, outros, todavia, apresentam dificuldades mais sutis, que, por vezes, passam imperceptíveis frente a olhos leigos ou, até mesmo, de alguns profissionais não capacitados. Essas últimas crianças citadas podem, ocasionalmente, serem classificadas como pacientes com traços do autismo, não fechando os critérios diagnósticos, mas que, nem por

isso, devem deixar de serem trabalhadas terapeuticamente (SCHWARTZMAN; ARAÚJO, 2011).

A categoria relacionada aos comportamentos disruptivos cognitivos, tais como compulsões, rituais e rotinas, insistências, mesmice e interesses circunscritos são caracterizados por uma aderência rígida a alguma regra ou necessidade de ter as coisas somente por tê-las (GADIA; TUCHMAN; ROTTA, 2004).

A neuropsicologia tenta explicar as disfunções comportamentais citadas até aqui e têm demonstrado que indivíduos com autismo apresentam dificuldades na área cognitiva de funções executivas. Essas funções são as totais responsáveis por permitirem que o indivíduo tenha capacidade e habilidade para planejar, iniciar tarefas, se controlar para continuar a tarefa, tenha atenção e, finalmente, resolva o problema (GADIA; TUCHMAN; ROTTA, 2004).

Crianças com problemas na função executiva, como a maioria dos indivíduos com autismo, podem ser resistentes à mudança de rotinas e tendem a usar a memória daquilo que já fizeram ao invés de planejar novas resoluções para as dificuldades. Crianças com autismo também ficam aflitas quando há mais de uma opção para escolher, têm dificuldade para generalizar regras ou informações e, por isso, prendem-se excessivamente a uma regra escolhida (SILVA, 2012).

Conforme afirmado no DSM-5, os déficits de comunicação são fundamentais para o diagnóstico de TEA e apresentam-se de maneira crônica. Atrasos na fala ou inexistência podem ser percebidos de acordo com o caso clínico. Ainda assim, nos pacientes que desenvolvem a comunicação verbal, ela pode ser caracterizada como idiossincrática, estereotipada e/ou repetitiva (GAUDERER, 1997).

Brincadeiras simbólicas, tal qual jogos de faz-de-conta ou imitação social, podem, em geral, não estar presentes nesses pacientes, dificultando, assim, o traquejo social e

impossibilitando a criança de se relacionar adequadamente e aprender com modelos adequados socialmente (SCHULER, 2003).

Ainda referindo-se à fala, ela pode ser apresentada com anormalidades no timbre, entonação, ritmo ou velocidade, apresentando-se, até mesmo, na vida adulta, ressaltando que uma grande parte de todos os indivíduos que se enquadram no diagnóstico de TEA passam a vida inteira sem serem capazes de fazer uso da linguagem verbal (GADIA; TUCHAMNN; ROTTA, 2004).

A grande variabilidade sintomatológica já foi descrita diversas vezes e, também, pode ser percebida quando avaliadas algumas habilidades neuropsicológicas. A atenção, por exemplo, é uma habilidade que, em alguns casos com TEA, está preservada e capaz de ser direcionada de maneira funcional, no entanto, outros pacientes com TEA apresentam grande dificuldade em concentrar-se ou ainda hiperatividade na sua vida diária (HAPPE; FRITH, 1996).

Concordando que as crianças com TEA apresentam déficits de comunicação, estes se apresentam, na maioria das vezes, com a dificuldade de compreender o discurso ou, ainda, de se fazerem entendidas. Com essa proposta, as dificuldades comunicativas podem ser confundidas com o transtorno do desenvolvimento da linguagem, que pode ocorrer em crianças sem o diagnóstico de autismo. Essas crianças com TDL, ao contrário dos pacientes com TEA, são capazes de mostrar habilidades na atenção compartilhada, compreensão da linguagem verbal, comunicação não verbal, iniciativa e reciprocidade comunicativa (PEREIRA, 2012).

### 2.7.1 Neuroquímico

Dentre diferentes investigações bioquímicas, destacam-se alterações na sinalização serotoninérgica, que tem suas variações implicadas nas comorbidades do TEA, em especial, sintomas comportamentais, tais como estereotipias, interesses restritos e compulsões (YANG; TAN; DU, 2014).

Todavia, mesmo com uma quantidade significativa de estudos na área, a evidência e a comprovação científica ainda é pobre. Falta consistência na associação de sintomas do TEA com hiperserotonemia (ANDERSON; HERTZIG; MCBRIDE, 2012).

A neuroquímica do autismo ainda é motivo de muitas pesquisas e descobertas, também é através de sua caracterização que fizemos uso de intervenções farmacológicas a fim de melhorar alguns sintomas do TEA. Acredita-se que um terço de todos os indivíduos diagnosticados com TEA faça uso de alguma medicação, mesmo que esse fármaco não seja para o próprio autismo, mas para sintomas comportamentais e comorbidades que possam estar associadas ao diagnóstico (AMAN et al., 1995).

Estudos neuroanatômicos podem ser importantes para a caracterização do TEA, já que nos dão suporte com teorias para o entendimento neurobiológico. Ao analisar de maneira comparativa estudos de neuroimagem e neuropatológicos em casos de pacientes com TEA, tendo em vista a variabilidade do transtorno, uma frequência maior de anormalidades cerebelares foi apresentada. Ainda foi correlacionado o grau de hipoplasia (diminuição de células) com respostas de atenção mais lentas a estímulos visuais quando se utiliza um paradigma espacial de atenção (GADIA; TUCHMANN; ROTTA, 2004).

É sabido, cientificamente, que o funcionamento e os sintomas do TEA têm similaridades com pacientes que sofreram alguma lesão no lobo frontal (CABARCOS; SIMARRO, 1999). Por esse motivo, alguns autores buscam a compreensão do TEA através de

fatores influenciados pelas funções cognitivas. Ao avaliar pacientes de outro estudo realizado com pacientes com lesão no lobo frontal, perceberam-se similaridades, principalmente nos quesitos comportamentais com pacientes TEA como interesse restrito, estereotípias e inflexibilidade de rotina (DAMÁSIO; ANDERSON, 1993).

Revisando alguns estudos, afirma-se que não existe, no momento, uma certeza de que aspectos neuropsicológicos determinam essas manifestações comportamentais. Questiona-se, portanto, a associação entre comportamento inibitório e memória operacional, mas dando ênfase principalmente à flexibilidade cognitiva (LOPEZ, 2005).

A flexibilidade cognitiva é a capacidade de neurotípicos de alterar suas ações ou pensamentos em prol da resolução de problemas. Por outro lado, a flexibilidade cognitiva é uma habilidade que pode faltar nos pacientes com TEA. Todas as vezes em que somos desafiados, ou necessitamos de um repertório complexo para a realização de uma demanda, se faz necessária a flexibilidade cognitiva (MANNING, 2005).

Todavia, os indivíduos com autismo, em geral, apresentam grandes dificuldades, exatamente no quesito flexibilidade cognitiva, visto que já apresentam dificuldades comportamentais com padrões extremamente rígidos e restritos. A consequência da falta de flexibilidade cognitiva é um repertório comportamental pobre, no qual sempre ocorrerá, frente a demandas, uma resposta pobre e sem variações.

## 2.8 TRATAMENTO

Em 1997, Wing afirmou que muitas famílias tiveram desperdício de dinheiro com intervenções psicanalíticas por muitos anos de suas vidas e, dessa forma, não conseguiram nenhum retorno ou resultado no desenvolvimento da criança tratada por esses meios.

O tratamento para o TEA deve ser especializado e concentrado nas principais áreas de dificuldade do transtorno, sempre individualizando cada processo terapêutico. Atualmente, intervenções comportamentais em momentos precoces da vida da criança e de maneira intensiva são consideradas, mundialmente, a terapia padrão ouro para o autismo (ELDEVIK et al., 2009).

Além dos critérios diagnósticos do TEA, existem muitas variações de padrões comportamentais que, de certa forma, podem ser generalizados nesse tipo de pacientes. Entre esses padrões comportamentais, damos uma maior atenção a birras, choros, inflexibilidade da rotina, distúrbios alimentares, agressões, entre outros (HARTLEY; SIKORA; MCCOY, 2008).

Apesar de muitas técnicas e teorias surgirem para resolver algumas das indagações sobre o manejo e a alteração de padrões comportamentais no TEA, tem-se a certeza, atualmente, que o caminho correto são as terapias de estimulação precoce, pois quanto mais cedo o paciente receber a intervenção, melhor será seu prognóstico (PETERS-SCHEFFER et al. 2013).

A estimulação precoce se refere a uma grande variedade de estratégias a serem utilizadas, porém, entre tamanha heterogeneidade, algo em comum chama a atenção entre elas: a base teórica da grande maioria das terapias, com base em evidências, utiliza princípios de análise do comportamento, para alterar, aumentar ou diminuir a frequência de padrões comportamentais. Em geral, esses princípios são baseados em reforçamento positivo e utilizam procedimentos como hierarquia de dicas, modelagem, orientação a pais, *task analysis*, entre outros (EIKESETH et al., 2009; GREEN; BRENNAN; FEIN, 2002).

Existe, ainda, o método TEACCH de intervenção precoce e intensiva para crianças com TEA. Sua base teórica fundamenta-se em uma extrema organização do ambiente físico, com suportes visuais, para que, extrinsecamente, a criança perceba o mundo organizado e o

que se espera dela, para, posteriormente, organizar-se intrinsecamente também (MELLO, 2007).

Para que o método TEACCH seja instalado corretamente como terapia padrão de determinado paciente, é fundamental que o profissional envolvido utilize o instrumento PEP-R, para uma completa avaliação e planejamento do curso terapêutico, englobando dificuldades, potenciais e objetivos do tratamento. O PEP-R, exclusivo desse modelo terapêutico, avalia: motricidade, imitação, cognição, linguagem, comunicação, afeto e repertório de brincar (LEON; OSÓRIO apud SCHWARTZMAN; ARAÚJO, 2011).

Com o modelo TEACCH de intervenção, é de extrema importância o acompanhamento contínuo e avaliação periódica do caso, pois se tratam de procedimentos embasados diretamente no desenvolvimento infantil e, portanto, pode variar a cada pequeno período de tempo (WILLIAMS; WRIGHT, 2008).

O sucesso no tratamento com TEA se deve, exclusivamente, a um conjunto de fatores que devem sempre ser manejados e programados para a melhor otimização das terapias. Entre os principais aspectos estão: intensidade (40 horas semanais), durabilidade (no mínimo 2 anos de intervenção (SALLOWS; GRAUPNER, 2005) e a precocidade da estimulação (antes dos 4 anos de idade) (LANDA, 2007).

A terapia ABA (Análise Aplicada do Comportamento), por sua vez, apresenta, hoje, o maior compêndio de evidências científicas em relação a prognóstico positivo de indivíduos com TEA. Essa linha teórica é originada diretamente do behaviorismo radical, que foi descrito por Skinner e entende o comportamento como uma resposta ocasionada e mantida por eventos antecedentes e consequências reforçadoras ou punitivas (BAGAILOLO; GUILHARDI; ROMANO apud SCHWARTZMAN; ARAÚJO, 2011).

No sentido da motivação do paciente, acredita-se, de maneira popular, que motivação trata-se de algo interno, capaz de alterar nosso comportamento de maneira positiva. Contudo,

para a análise do comportamento, o conceito de motivação se trata exatamente do contrário, falando de estímulos externos que nos reforçam e motivam a aumentar a frequência de determinados comportamentos (MICHAEL, 2000; TODOROV, 2005).

De maneira generalizada, determinados estímulos tornam-se motivadores quando aparecem como antecedente a uma resposta que, provavelmente, terá como consequência reforçadores, aumentando, assim, sua frequência (MICHAEL, 1993).

A motivação, portanto, é o centro de toda intervenção ABA. Acredita-se que o ser humano só é capaz de aprender novas habilidades, ou ainda alterar seus comportamentos, caso esteja motivado para tanto, ou seja, em terapia, é essencial um ambiente agradável para o paciente. Uma nova habilidade a ser ensinada para a criança deve sempre ser pareada com sua definida instrução e, quando a criança, mesmo que com ajuda, responde adequadamente à demanda solicitada, cabe ao terapeuta gratificá-la com o que, na terapia, é chamado de reforço positivo (MELLO, 2007).

A principal estratégia de ensino que tornou famosa a terapia ABA é o ensino por tentativas discretas. Esse treino é sempre realizado com a iniciativa do terapeuta de ensinar uma determinada habilidade e subdividir o objetivo final em várias pequenas etapas. É fundamental uma instrução clara e objetiva, dicas físicas, tão intrusivas quanto necessárias, e a consequência do comportamento via reforço positivo (FAZZIO, 2007).

Em 1987, Loovas descreveu um dos mais importantes estudos na área da análise do comportamento, demonstrando a importância, não só das terapias comportamentais para os indivíduos diagnosticados com autismo, mas também da intensidade dessas terapias. O estudo avaliou, em comparação, um grupo de crianças com TEA, que receberam durante, em média, 3 anos de terapia comportamental intensiva, com um outro grupo de crianças também com TEA, porém que realizaram terapias alternativas e não intensivas. Quando se fala intensiva, entende-se por 40 horas semanais, em média, e, no segundo grupo, não intensivo, se trata de

10 horas semanais em média. Os resultados dos dois grupos foram significativamente diferentes, de modo que o primeiro teve 47% das crianças atingindo todos os objetivos da primeira série do Ensino Fundamental, enquanto no grupo controle, apenas 2% obtiveram os mesmos resultados (SALLOWS; GRAUPNER, 2005).

Assim como novas habilidades são ensinadas, comportamentos-problema ou padrões que são necessários ser retirados do repertório da criança passam por uma avaliação detalhada, de identificação de sua função e, conseqüentemente, intervém-se de maneira a extingui-los (MELLO, 2007).

Buscando uma solução para déficits de comunicação, já se sabe que comunicação alternativa é sempre uma opção válida e eficiente para ensinar pacientes com autismo a solicitar objetos, brinquedos, ou a retirada de determinados estímulos de maneira mais rápida e funcional. O PECS é o modelo de comunicação alternativa que se presta a ensinar essa iniciativa de comunicação à criança com TEA, para que o acesso a possíveis reforçadores seja mais fácil, motivando, dessa forma, a criança a se comunicar (MACEDO; ORSATI, 2011).

O protocolo estipulado para o PECS conta com seis fases distintas e, de maneira hierárquica e gradual, ensina habilidades mais complexas de comunicação ao paciente com TEA. As primeiras fases são responsáveis por ensinar a troca de figuras simples, persistência na comunicação, etc. Ao final do treino, na sexta fase, espera-se que a criança seja capaz de comunicar-se com a sociedade, em geral, de maneira ampla e estruturada em sentenças completas (BONDY et al., 2009).

Algumas terapias alternativas ganham maior representatividade na área do autismo por convencer, principalmente, familiares de que a cura ou a redução significativa de sintomas através de soluções simples são possíveis. Cabe ao profissional da área salientar que essas terapias causam grandes mudanças nos hábitos familiares e, por vezes, podem prejudicar os indivíduos com TEA, como, por exemplo, a dieta sem glúten e sem caseína. Os defensores da

teoria propõem que as crianças com esse diagnóstico sofrem alterações metabólicas e são sensíveis à caseína, que podem afetar de maneira negativa todo seu repertório comportamental (SHATTOCK; WHITELEY, 2002).

Uma recente revisão sistemática afirmou, fundamentalmente através da revisão de ensaios clínicos randomizados, que dietas baseadas na não ingestão de glúten e caseína, bem como dietas com complementação de ômega 3, não tem comprovações significativas de melhoras no comportamento ou sintomatologia das crianças com TEA (SATHE et al., 2017).

É fundamental citar a terapia farmacológica e sua relação com as dificuldades ocasionadas pelo perfil comportamental de pacientes com autismo é um dado importante, pois, visto dessa forma, em nenhum momento os fármacos são medicadas com intuito de cura e, menos ainda, de substituição de outras intervenções e/ou terapias (BRYSON; ROGERS; FOMBONNE, 2003).

Dessa maneira, inibidores da receptação da serotonina são umas das principais escolhas médicas para ajudar os pacientes que possuem, entre suas dificuldades, compulsões e comportamentos repetitivos em excesso. Por outro lado, crianças com comportamento desafiador, que não é incomum, podem precisar de bloqueadores de dopamina como intervenção que visa a diminuir esse déficit comportamental, porém, pela heterogeneidade do transtorno, um determinado paciente pode, ainda, fazer uso, ao contrário do anterior, de estimulantes (potencializadores de dopamina) quando o comportamento-alvo for déficits de atenção e/ou hiperatividade (WILLIAM; WRIGHT, 2008).

De maneira geral, é fundamental a intervenção psicofarmacológica em todas as questões deficitárias que envolvem o TEA, entretanto o foco de todo o tratamento deve ser a otimização das terapias, como comportamentais, integração sensorial e treino parental (ASSUMPÇÃO JÚNIOR; KUCZYNSKI, 2011).

## 2.9 PREVALÊNCIA

O primeiro estudo epidemiológico sobre TEA foi realizado em Middlesex (UK), no ano de 1966, o qual mostrou uma razão de prevalência de 4,5 diagnósticos a cada 10.000 crianças em uma população infantil de 8 a 10 anos de idade (LOTTER, 1996).

Uma prevalência similar foi estimada, na década seguinte, de 4 a 5 crianças a cada 10,000 nascimentos, para crianças menores de 15 anos (WING et al., 1976). Todavia, em 2001, questiona-se o TEA como uma epidemia (FOMBONNE, 2001) e, por fim, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) publica, em 2012, a prevalência de 14,7 por 1000 (1:68 em crianças com 8 anos de idade, sendo 1 em cada 189 meninas e 1 em cada 42 meninos) (CDC, 2014). Os números supracitados indicam um alarmante crescimento na prevalência dessa desordem.

As mudanças de critérios diagnósticos, localização geográfica, metodologia utilizada, ano de publicação e diferenças de tamanho nas amostras sugerem que não podemos estimar adequadamente a prevalência global do autismo (FOMBONNE, 2005). É possível que o conhecimento, disponibilidade de serviços e conscientização da sociedade poderiam justificar um aumento na prevalência (FOMBONNE, 2009). Embora uma recente revisão descreva que não há diferenças entre etnicidade ou classes sociais, a escassez de dados em países e regiões menos desenvolvidas nos impede de concluir isso (ELSABBAGH et al., 2012).

No Brasil, existe apenas um estudo, de base populacional, realizado na cidade de São Paulo o qual encontrou uma prevalência de 0,3% de em crianças na faixa etária dos 7 aos 12 anos. Apesar da discordância desse valor com os dados de outros países, é possível que o tamanho da amostra nesse estudo brasileiro explique tal achado (PAULA et al., 2011).

Sem saber-se especificamente a etiologia e a cura para o TEA, pesquisas em todo o mundo concentram esforços a fim de estimar a prevalência do transtorno. Sabe-se que houve

um aumento significativo nas últimas três décadas (WEINTRAUB, 2011). Em geral, acredita-se que a prevalência esteja por volta de 1% da população mundial (ELSABBAGH, 2012), apesar de estudos apontarem para índices maiores que 2,6% (KIM et al., 2011).

A principal discussão, quando se trata da prevalência do autismo, é descobrirmos se a incidência do transtorno tem aumentado estatisticamente de maneira real, ou se outros fatores não etiológicos são responsáveis por essas alterações quantitativas. Tais fatores a ser considerados são: o conhecimento melhor divulgado em mídia, a busca pelo assunto por parte de familiares, a mudança nos critérios diagnósticos e o diagnóstico precoce, reduzindo a faixa etária dos diagnosticados (RICE et al., 2013).

Dois estudos realizados na Austrália Ocidental e na Dinamarca, mesmo que não quantificados pelos autores, demonstraram uma grande mudança na prevalência, coincidentemente, após a mudança de critérios diagnósticos (PARNER et al., 2011). Algumas mudanças simples nos critérios diagnósticos são capazes de aumentar significativamente o número de diagnósticos de TEA. Um exemplo foi quando, ainda no DSM-3, o diagnóstico dos, na época, transtornos invasivos do desenvolvimento tinha como critério de início até os 30 meses e, logo seguida, na sua versão revisada (DSM 3-R), já ampliou-se o conceito, podendo ser diagnosticado em qualquer faixa etária infantil. Essa é uma possível evidência do aumento da prevalência, bem como índice de falsos positivos, principalmente em casos com diagnóstico diferencial de déficit intelectual (VOLKMAR 1996).

O TEA e o déficit intelectual (DI) são dois diagnósticos que, além de comorbidades, possivelmente compartilham características diagnósticas e manifestações clínicas, fazendo-nos pensar que também compartilham questões biológicas e fisiológicas. De acordo com critério utilizado para o diagnóstico em cada estudo, a prevalência dos DI, variam de 26 a 68% nos casos de TEA. Ainda assim, tem-se dúvida e pressupões de que, pela mudança de critérios diagnósticos, uma criança que foi diagnosticada com DI, nos tempos atuais,

possivelmente receberia o diagnóstico de autismo. Uma associação que corrobora a teoria sugere que a prevalência de DI tem diminuído de maneira inversamente proporcional à epidemiologia do TEA, mas ainda têm-se dados insuficientes para confirmar a afirmativa (SHATTUCK, 2006; CROEN et al., 2002).

O autismo de Kanner, quando descrito pela primeira vez em 1943, foi considerado pelo autor como uma patologia nova e pouco frequente, mas essa concepção caiu completamente com o passar dos anos e, atualmente, conforme previsão do próprio autor, o diagnóstico é muito mais frequente na população em geral (KANNER, 1943).

### **3 JUSTIFICATIVA**

A etiologia do TEA ainda é desconhecida e parece, segundo estudos atuais, que se trata de um transtorno multifatorial e crônico. Muitos estudos epidemiológicos são realizados de maneira isolada e, nos últimos anos, apesar de mostrar um índice maior na prevalência geral, ainda existem dados conflitantes no que se refere à prevalência mundial do TEA.

Portanto, este trabalho justifica-se por tentar encontrar evidências de uma prevalência aumentada e um índice que possa ser usado como base para não só informações sobre o tema como, se alarmante o número, fomentar políticas públicas e privadas para amenizar o efeito de tal prevalência. Este estudo, futuramente, pode contribuir com os conhecimentos já existentes sobre TEA e fornecer embasamento científico a preocupações de pesquisadores da área.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Investigar a prevalência global do Transtorno do Espectro do Autismo através da literatura disponível em bancos de dados eletrônicos.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Estimar quantitativamente a prevalência mundial do TEA, em todas as faixas etárias, através de metanálise do conteúdo disponível na literatura.

## 5 METODOLOGIA

### 5.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática (RS), utilizando-se estudos de coorte com posterior metanálise.

Segundo a Cochrane (2006), sete etapas são fundamentais para uma revisão sistemática bem sucedida: formulação do problema, localização e seleção dos estudos, avaliação da qualidade de cada estudo, coleta de dados, análise e apresentação dos resultados, interpretação dos resultados e atualização das revisões.

A pergunta principal da pesquisa será a norteadora de toda a revisão e, portanto, é fundamental para um bom trabalho nessa metodologia. Isso porque é a partir da questão de pesquisa que se definirá estratégias de busca, inclusão e exclusão de artigos e a maneira pela qual serão extraídos os dados dos artigos científicos (COUNSELL, 1997).

Cabe aos autores de uma revisão sistemática, ainda antes de iniciar as pesquisas nos bancos de dados, a elaboração de um protocolo que servirá de guia para as principais etapas do processo de revisão da literatura. Alguns aspectos são imprescindíveis ao protocolo como: organização das palavras-chave, definição detalhada dos critérios de inclusão e exclusão, análise das referências bibliográficas dos principais estudos e uma avaliação da qualidade de cada estudo envolvido no trabalho (GOUGH; OLIVEIRA; THOMAS, 2012; BRINER; DENYER, 2012).

Os critérios de inclusão e de exclusão merecem uma atenção especial, pois é através deles que será construída a amostra do trabalho. É importante que eles sejam estabelecidos de maneira clara, objetiva e tão específica quanto possível. A justificativa para tal especificidade é que as conclusões do trabalho estarão associadas diretamente com a qualidade da seleção

dos estudos, por isso recomenda-se, inclusive, que se justifique cada um dos critérios (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Com o protocolo bem estabelecido e os artigos já previamente selecionados, inicia-se a fase de extração de dados, também baseados em formulários, anteriormente construídos pelos autores. Nesse momento do trabalho, ocorrerá a análise e a síntese de cada estudo, alocando-os em um novo grupo de trabalho similares entre si, construindo, assim, novos conhecimentos que não são apresentados de maneira clara nas leituras individuais de cada estudo (DENYER; TRANFIELD apud BUCHANAN; BRYMAN, 2009).

A revisão sistemática compartilha com a ciência, de forma geral, uma importância única e relevante. Isso porque, mesmo estudos com uma metodologia impecável, não nos fornecem tamanha evidência quanto o compêndio de múltiplas evidências trazidas por grupos de estudos similares. As revisões, além da evolução científica de um determinado assunto, colaboram com a fundamentação das práticas clínicas, uma vez que essas são baseadas em comprovações científicas (HULLEY et al., 2008).

Com um conjunto de resultados de artigos independentes, pode-se obter um novo resultado, tudo por meio da “análise das análises” ou metanálise. A necessidade desse tipo de análise matemática é claramente explicada pela quantidade de artigos que são produzidos atualmente e diariamente (GLASS, 1976).

A metanálise é especialmente útil quando se estudam ciências sociais, com resultados divergentes e comprovados em casos específicos, e se tem o objetivo de extrapolar tais achados para uma população em diferentes ambientes (KULIK, 1980).

## 5.2 AMOSTRA

A amostra foi composta por todos os estudos identificados na busca, seguindo os critérios de inclusão e exclusão abaixo.

### 5.2.1 Critérios de Inclusão dos Estudos

Foram incluídos os estudos que apresentaram os critérios previamente definidos e que contemplaram as seguintes exigências:

- estudos de coorte, revisão sistemáticas e metanálises;
- publicados na língua inglesa ou na língua portuguesa;
- publicados no período de 1996 a 2016;
- trabalhos com a prevalência do TEA como objetivo principal.

### 5.2.2 Critérios de Exclusão dos Estudos

- a) *brief reports*, *comments* e cartas ao editor;
- b) estudos não populacionais, ou em centros específicos de necessidades especiais;
- c) artigos com amostras repetidas entre si.

### **5.2.3 Características de Participantes**

Por revisar especificamente estudos populacionais, os participantes dos estudos incluídos no trabalho foram pessoas de todas as idades, etnias e situações sociodemográficas.

### **5.2.4 Desfecho Estudado**

O diagnóstico de TEA (Transtorno do Espectro do Autismo).

## **5.3 LOCALIZAÇÃO DOS ARTIGOS**

Após a busca por todos os artigos nos diferentes bancos de dados selecionados e seguindo protocolo de acordo com os critérios supracitados de inclusão e exclusão, foi realizada a seleção por dois revisores (ambos os pós-graduandos), de modo independente.

A primeira etapa da revisão tratou-se da leitura dos títulos e resumos de todos os artigos selecionados, sempre cumprindo os critérios de inclusão e exclusão. Na primeira etapa, foram definidos os estudos que seriam lidos e avaliados pelos dois revisores. No caso de discordâncias nessa primeira fase, o artigo era incluído para sua leitura na íntegra.

## 5.4 BASE DE DADOS BIBLIOGRÁFICA

Os artigos foram pesquisados até o mês de agosto de 2016 nas bases de dados bibliográficas PubMed, PsychINFO, Cochrane, EMBASE e Lilacs, havendo restrição de tempo do ano de 1996 até o ano de 2016.

Em geral, nas bases de dados utilizam-se palavras-chaves que buscam pelo assunto do artigo de maneira ampla e generalizada. Os termos MeSH (*Medical Subject Headings*) são os responsáveis por descrever os assuntos dos artigos, analisando o contexto geral do trabalho e informando ao pesquisador as principais publicações que revisam a mesma questão de pesquisa da revisão que se inicia (BRASIL, 2007).

Com os termos MeSH bem definidos, eles ainda podem ser combinados entre si com as palavras *OR*, *AND* ou *NOT* (operadores booleanos) que garantem à busca sensibilidade e especificidade. As expressões descritas servem para:

- ***OR***: artigos com qualquer um dos termos descritos é selecionado;
- ***AND***: seleciona somente artigos que, obrigatoriamente, relacionam os termos utilizados;
- ***NOT***: realiza a exclusão dos termos indesejados da pesquisa.

## 5.5 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca dos estudos primários nas bases de dados foi realizada mediante vocabulário específico utilizando os termos MeSH:

- *prevalence*;
- *epidemiol\**;
- *autism spectrum disorder\**.

O termo *autism spectrum disorder\** teve todos seus radicais utilizados, para maior generalização e uma busca mais ampliada, como o objetivo de não deixar nenhum estudo relevante à revisão de fora dela. O quadro abaixo mostra todas as variações das buscas iniciais.

Quadro 1 - Estratégias

#1: (Disorder, Autistic) OR (Disorders, Autistic) OR (Autism, Infantile) OR (Infantile Autism) OR (Autism) OR (Autisms) OR (Autism, Early Infantile) OR (Early Infantile Autism) OR (Infantile Autism, Early) OR (Autism Spectrum Disorders) OR (Disorder, Autism Spectrum) OR (Disorders, Autism Spectrum) OR (Spectrum Disorder, Autism) OR (Spectrum Disorders, Autism) OR (Autism Spectrum Disorder) OR (Pervasive Child Development Disorders) OR (Pervasive Development Disorders) OR (Development Disorder, Pervasive) OR (Development Disorders, Pervasive) OR (Disorder, Pervasive Development) OR (Disorders, Pervasive Development) OR (Pervasive Development Disorder) OR (Autism Spectrum Disorders) OR (Disorder, Autism Spectrum) OR (Disorders, Autism Spectrum) OR (Spectrum Disorder, Autism) OR (Spectrum Disorders, Autism) OR (Autism Spectrum Disorder) AND epidemiol\* OR prevalence

#2: epidemiol\* or prevalence

#3 (final): #1 AND #2

Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

## 5.6 SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Após a leitura do resumo e título de todos os artigos selecionados na busca inicial, de acordo com os critérios de inclusão, buscou-se os artigos, na íntegra, para serem lidos. Os artigos, os quais não houve um consenso entre os revisores, foram incluídos também para a leitura na íntegra.

A partir do consenso de todos os trabalhos incluídos, os artigos foram lidos na íntegra, a fim de identificar sua adequação à proposta da revisão sistemática. Novamente, cada um dos revisores fez a leitura de todos os artigos, já revisando os critérios de inclusão e exclusão e fazendo a coleta de dados pré-estabelecida em uma tabela digital.

No final da leitura na íntegra, não houve dúvidas em relação à inclusão e à exclusão dos artigos e, de maneira unificada, definiu-se quais trabalhos faziam parte da presente pesquisa. Por fim, restou um número final de artigos, dos quais foram retirados os dados necessários para a presente análise.

## 5.7 ANÁLISE DA QUALIDADE DOS ARTIGOS

A Escala *Newcastle-Ottawa* foi a estratégia escolhida para avaliar a qualidade dos trabalhos envolvidos na pesquisa (APÊNDICE A).

A escala é fruto de uma colaboração permanente entre as Universidades de *Newcastle*, na Austrália e em *Ottawa*, no Canadá. Ela foi criada com o propósito de avaliar a metodologia utilizada nos estudos, a qualidade de cada estudo individualmente e colaborar com a tarefa de incorporar a avaliação de qualidade nos resultados da possível metanálise, porém sem ser

considerada um critério para inclusão ou exclusão de trabalhos. Os estudos de coorte, principalmente, são de difícil manejo aos pesquisadores e, portanto, necessita de uma avaliação de qualidade específica antes de entrar em uma revisão sistemática (SILVESTRIN, 2012).

Especialistas na área constantemente revisam a escala e dão embasamento para a funcionalidade do instrumento. Frequentemente, é revisada metodologicamente para ter a certeza de que é capaz de avaliar a qualidade de estudos para uma revisão sistemática (SILVESTRIN, 2012).

Na NOS (*Newcastle-Ottawa Scale*), a avaliação se dá por meio de um sistema de estrelas, que são divididos em três grandes áreas:

- **Seleção:** Aqui, se avalia o quão representativa a amostra do estudo é; como funciona a seleção dos indivíduos da coorte não exposta; quais os critérios diagnósticos utilizados para os casos e a comprovação da ausência de conflito de interesses. Estudos com alta qualidade recebem quatro estrelas no momento da avaliação, o máximo. A nota recebida pode variar de 0 a 4 de acordo com o cumprimento ou não cumprimento dos critérios supracitados;
- **Comparabilidade:** Neste item, avalia-se basicamente se houve viés através do não ajuste de fatores confundidores. Neste quesito, somente duas estrelas são atribuídas aos artigos avaliados: a primeira, caso do estudo tenha controlado um fator considerado importante para o desfecho principal, e uma segunda estrela, caso o mesmo tenha sido feito para fatores confundidores secundários. Em caso de nenhum controle ser realizado para esses fatores confundidores, nenhuma estrela é atribuída ao estudo;

- **Resultados:** Aqui, avalia-se a maneira pela qual os autores de cada estudo chegaram nos seus resultados, incluindo o tempo da coorte, se foi razoável para que o desfecho acontecesse e uma análise detalhada das perdas, analisando a possibilidade de viés associado a um número elevado de perdas (SILVESTRIN, 2012).

Em um estudo ideal, quando as perdas foram em número razoavelmente baixo, a atenção para minimizar os vieses foi cuidadosa e o seguimento foi o mais adequado quanto possível, dá-se três estrelas como nota máxima.

Sendo assim, a escala acima citada pode pontuar, no máximo 9 estrelas para cada artigo, isso no caso de um estudo de qualidade elevada. Por outro lado, estudos com baixa qualidade podem receber menor pontuação estabelecida como menor número de estrelas (SILVESTRIN, 2012).

## 5.8 COLETA DE DADOS

Cada artigo selecionado foi utilizado para a extração de informações relevantes à revisão e à execução da metanálise. Essas informações, incluídas no formulário para a coleta de dados elaborado para esse fim (APÊNDICE B), referem-se a autores, país, ano, amostra, prevalência e intervalo de confiança utilizado no estudo.

O formulário permitiu o acesso às informações dos artigos, de maneira sintética, sem haver a necessidade de sua manipulação quando surgiram questionamentos.

## 5.9 ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Os dados coletados foram inseridos em uma tabela, previamente formatada exclusivamente para a pesquisa, no programa *Microsoft Excel 2010*. As informações foram utilizadas tal e qual como foram retiradas dos próprios artigos. As informações que foram buscadas em cada artigo já foram citadas e foram utilizados numerais decimais.

Para a obtenção de medidas de sumário de efeito, foram utilizadas as análises de acordo com o modelo de efeito aleatório, no qual se acredita que os estudos tratam de questões um pouco diferentes, porém são capazes de responder uma pergunta de pesquisa comum entre si.

### 5.9.1 Análise Estatística

Os tamanhos de efeitos foram calculados como *Odds Ratio* (OR), com intervalos de confiança de 95% (IC), a partir de dados categóricos através do valor da prevalência de TEA apresentada. Para escalas de avaliação com dados contínuos, calculou-se a Diferença de Média Padronizada (SMD) com intervalos de confiança de 95%. A metanálise foi calculada com o meta – *package* – versão 4.7-024 do *software R*.

### 5.9.2 Heterogeneidade dos Estudos

Dada a diversidade esperada na metodologia dos estudos, foram utilizados modelos de efeitos aleatórios para estimar os tamanhos de efeito agrupados para as variáveis categóricas e dimensionais. Heterogeneidade foi acessada pela estatística  $I^2$ , que é apresentada em forma de porcentagem e se trata do quão heterogêneo os estudos são entre si (HARRIS et al., 2008).

O valor atribuído à  $I^2$  pode variar de 0% a 100%. Quanto mais próximo de zero, temos a indicação de pouca heterogeneidade entre os estudos e contrário é verdadeiro, ou seja, mais próximo de 100%, temos um alto índice de heterogeneidade. Não há uma maneira única de interpretar os dados do valor  $I^2$ , porém sugere-se um valor  $I^2$  entre 0% e 50% como baixa heterogeneidade, entre 50% e 75% moderada e acima de 75% como alta (HIGGINS; THOMPSON, 2002 apud SILVESTRIN, 2012).

## 6 RESULTADOS

Inicialmente, foram identificados 7108 artigos, utilizando-se as estratégias de busca. Após a leitura do título e resumo de cada um dos artigos, foram excluídos 6888 e selecionados 220 trabalhos. Os trabalhos sobre os quais não houve consenso por parte dos dois revisores (DN e KG) foram automaticamente incluídos para sua leitura na íntegra. Dessa forma 3,1%, aproximadamente, dos estudos foram selecionados a fazer parte da revisão. A descrição dos artigos encontra-se no Apêndice C.

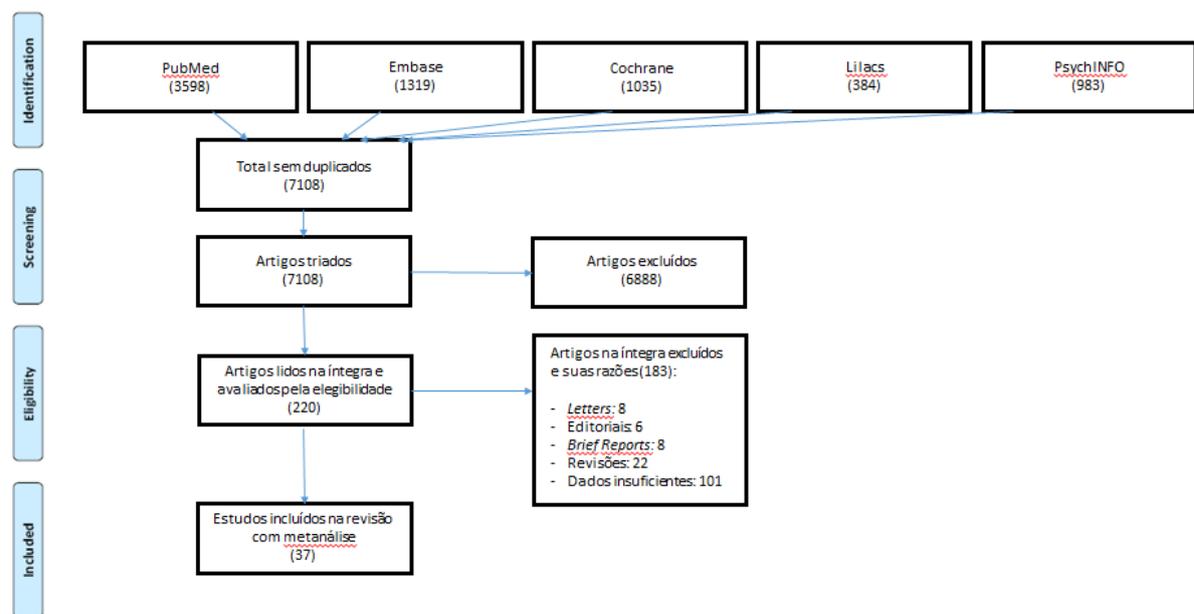
Após a leitura na íntegra dos 220 estudos, mais 183 destes foram excluídos. Dessa forma, 37 artigos foram considerados aptos a fazer parte da presente metanálise.

O fluxograma das etapas de seleção dos artigos para a RS está descrito na Figura 1.

Conforme mencionado acima, após os 220 artigos lidos em sua íntegra, 183 foram excluídos , conforme justificativa abaixo:

- 8 se tratavam de cartas aos editores;
- 6 se tratavam de editoriais;
- 8 se tratavam de *brief reports*;
- 22 se tratavam de revisões;
- 101 artigos apresentaram dados insuficientes ou inadequados à análise prevista.

Para essa pesquisa, foram escolhidos apenas trabalhos como delineamento de coorte. Esse tipo de trabalho se encaixa perfeitamente quando a proposta é avaliar a prevalência de um determinado diagnóstico ou situação clínica em um número grande de indivíduos, pelo fato de se prestar a analisar tanto fatores de risco quanto o próprio desfecho. A sequência dessa avaliação segue o mesmo modelo de causa e efeito: primeiramente, tem-se dados dos fatores de risco e, com o passar do tempo e acompanhamento dos pacientes, os índices de prevalência do diagnóstico escolhido. Por esses estudos, em geral, avaliarem uma determinada população como um todo, tende-se a ter menos vieses e, então, também de maneira geral, é mais aceita pela comunidade científica (MONROE, 2007; HULLEY et al.,



2008).

Figura 1 - Etapa de Seleção dos Artigos

Fonte: Elaborada pelo autor (2017).

Em relação ao local de realização das investigações, a Tabela 1 apresenta o número de estudos e o seu país de origem.

Nela, é possível verificar que há uma distribuição em relação aos países e aos continentes onde os artigos da pesquisa foram realizados. Estão representados cinco

continentes: América do Norte, América do Sul, Europa, Ásia e Oceania, que podem conferir representatividade à metanálise.

Tabela 1 - Distribuição do número e do local de realização dos estudos incluídos na metanálise

País	Número de Estudos	%
Estados Unidos	6	16,2
China	4	10,8
Finlândia	2	5,4
Islândia	1	2,7
Israel	1	2,7
Noruega	2	5,4
Ilhas Faroe	2	5,4
Suécia	1	2,7
Irã	1	2,7
Coréia do Sul	1	2,7
Dinamarca	1	2,7
Austrália	1	2,7
Canadá	3	8,1
Reino Unido	6	13,5
Venezuela	1	2,7
Portugal	2	5,4
França	1	2,7
Brasil	1	2,7
Total	37	100

Fonte: Elaborada pelo autor (2017).

A Tabela 2 apresenta as características individuais de cada estudo incluído na análise final da metanálise, bem como o valor da NOS (*Newcastle-Ottawa Scale*).

Tabela 2: Descrição dos 37 estudos presentes na metanálise

ESTUDO	PAÍS	EVENTOS	AMOSTRA	NOS (Newcastle-Ottawa Scale)
CDC 2016	USA	5066	346978	6
Sun 2015	China	8	714	6
Huang 2014	China	22	8000	4
Hinkka-Yli-Salomaki 2014	Finlândia	316	1.200.000	5
Saemundsen 2013	Islândia	267	22229	5
Davidovitch 2013	Israel	2034	423524	4
Isaksen 2012	Noruega	158	31015	5
Kocovska 2012	Ilhas Faroe	67	7128	4

Li 2011	China	77301	2526145	6
Nygren 2012	Suécia	40	5007	6
Samadi 2012	Irã	826	1320334	6
Kim 2011	Coréia do Sul	1459	55266	5
Brugha 2011	Inglaterra	73	7461	5
Paula 2011	Brasil	4	1470	5
Parner et al. 2011	Denmark	2002	404816	4
Parner et al. 2011(1)	Australia	678	152060	4
Windham 2011	USA	374	80249	4
Lazoff 2010	Canadá	187	23635	6
Nicholas 2009	USA	65	8156	4
Baron-Cohen 2009	Reino Unido	33	3373	5
Williams 2008	Reino Unido	86	14062	4
Montiel-Nava 2008	Venezuela	433	254905	4
Oliveira 2007	Portugal	107	59478	5
Oliveira 2007(1)	Portugal	13	8317	5
Ellefsen 2007	Ilhas Faroe	43	7689	4
Baird 2006	Reino Unido	158	56946	3
Fombonne 2006	Canadá	180	27749	6
Zhang 2005	China	8	7345	5
Chakrabarti 2005	Canadá	64	10903	6
Harrison 2006	Reino Unido	443	134661	5
Yeargin-Allsopp 2003	USA	984	289456	6
Bertrand 2001	USA	60	8869	5
Chakrabarti 2001	Reino Unido	97	15500	5
Kielinen 2000	Finlândia	212	152732	5
Fombonne 1997	França	174	325347	4
Kogan 2009	USA	913	77911	4
Sponheim-Skjeldal 1998	Noruega	25	65688	6

É importante salientar que o artigo de Parner et al. (2011) é apresentado na tabela duas vezes, pelo motivo de ter sido realizado em um só trabalho o comparativo entre duas coortes realizadas, uma na Austrália e outra na Dinamarca, ambas com o mesmo delineamento. O mesmo também se pode observar no trabalho de Oliveira (2007), porém, nesse caso, o estudo foi realizado no mesmo país, Portugal, mas em regiões diferentes, atribuindo aos resultados duas coortes diferentes, com desfechos diferentes.

Ainda de acordo com a Tabela 2, quando analisada a prevalência de TEA dividindo-se o valor da amostra pelo número de eventos percebe-se que nos últimos 10 anos, a prevalência de TEA vem crescendo progressivamente a passo que o estudo mais antigo apresenta cerca de

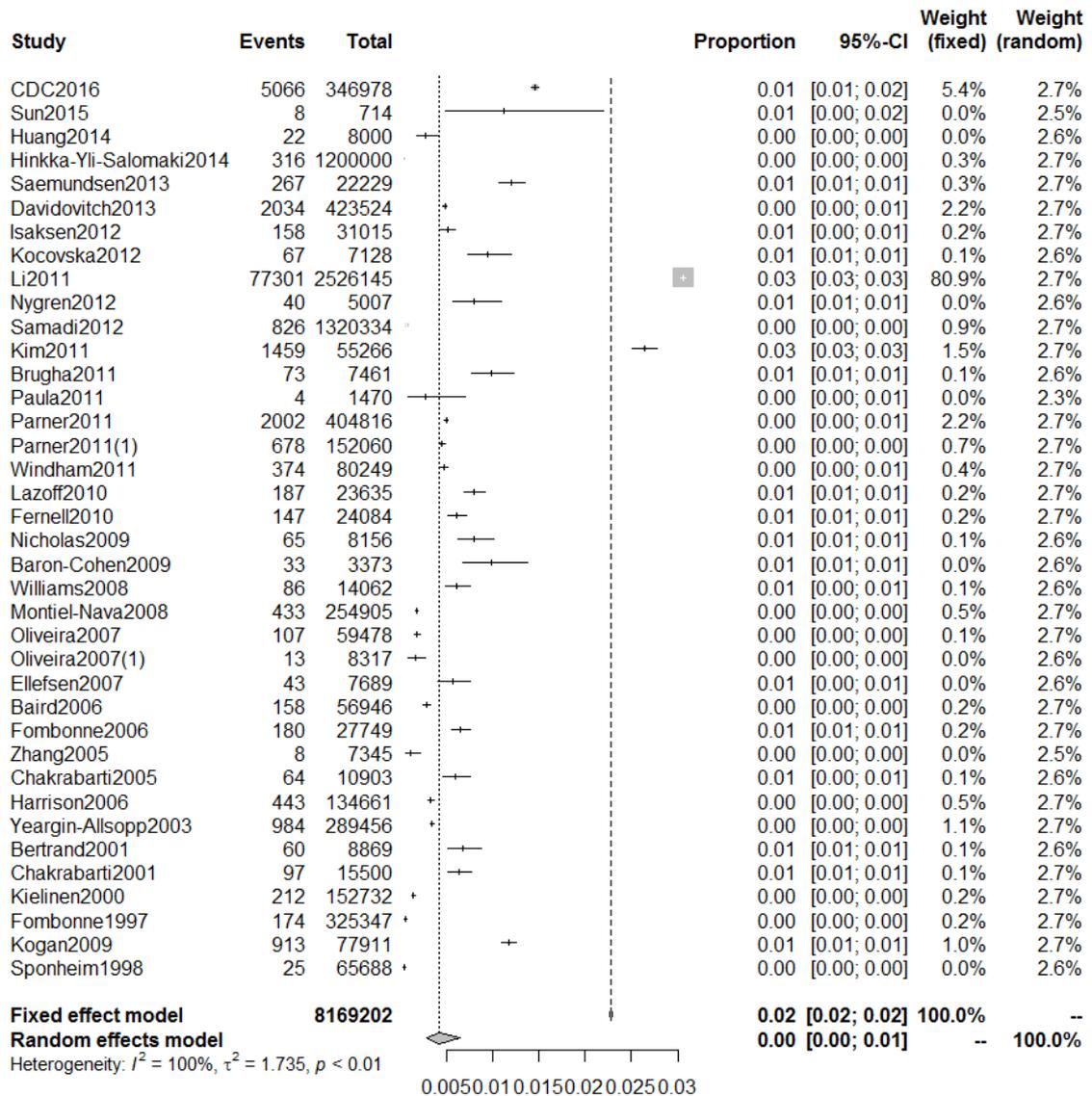
1 caso a cada 2627 nascimentos (SPONHEIM; SKJELDAL, 1998), enquanto o mais atual já apresenta o alarmante índice de 1 caso a cada 68 nascimentos (CDC, 2016).

## 6.1 RESULTADOS DA PREVALÊNCIA DE TEA

A prevalência global do TEA, no modelo de efeitos aleatórios, foi de 42 casos a cada 10.000 indivíduos (Figura 2).

Na fase de leitura integral, foram excluídos 183 artigos por motivos como não apresentação de dados suficientes (intervalo de confiança ou amostra total). Ocorreu a exclusão de artigos por se tratar de revisões, *brief report* ou cartas aos editores.

Figura 2 – Resultados da Metanálise



Os estudos abrangeram 18 países, grande parte proveniente dos Estados Unidos e Reino Unido. Os tamanhos de amostra variaram de 714 até 2.526.145 participantes, sendo o estudo com maior tamanho amostral realizado na China no ano de 2011 (LI et al., 2011). Adicionalmente, a idade dos participantes variou de 0-17 anos, sendo que apenas um estudo inclui participantes de menores de 16 anos.

A heterogeneidade apresentada entre os estudos (estatística  $I^2$ ) foi de 100%.

Os critérios diagnósticos utilizados variaram entre CID-10, DSM-5, CHAT, M-CHAT, ADI-r, ADOS, ASQ, SCQ e notas do CDC.

## 7 DISCUSSÃO

Dos trinta e sete (37) estudos incluídos, apenas 10 foram realizados durante a década de 1996 a 2006, enquanto 27 foram publicados de 2007 a 2016, o que pode sugerir um maior interesse nas pesquisas nos últimos 10 anos, talvez pelo impacto do TEA na sociedade e a importância da busca por respostas que ainda intrigam o assunto, o que, por vezes, impede ações a nível de saúde pública.

A hipótese inicial do trabalho se referia a uma prevalência maior do que a encontrada na metanálise. Acreditava-se encontrar com esse trabalho um dado próximo ou similar ao último estudo realizado nos Estados Unidos (CDC, 2016) de aproximadamente 1,45% de diagnósticos na população estudada.

Para que fosse possível interpretarmos os dados existentes em cada estudo e, através de uma metanálise, generalizá-los, utilizou-se estratégias metodológicas criteriosas e sistemáticas.

Utilizando as estratégias de busca já relatadas ao longo da metodologia, iniciou-se a revisão com 7108 artigos. Após uma análise sistemática, somente 3,1% desses entraram para a presente metanálise. Entre os principais fatores de exclusão, esteve a falta de informações, previamente estabelecidas como fundamentais para a revisão ou ainda não apresentavam, como amostra, uma população representativa. Em diversos estudos, a amostra foi concebida através de hospitais terciários, ou ainda, clínicas de epilepsia, que, provavelmente, apresentariam uma prevalência maior do transtorno e, conseqüentemente, ocasionaria em um viés de seleção no artigo resultado desse trabalho.

Apesar de variações geográficas serem um dos principais fatores a ser avaliados quando ocorre discrepâncias nas estimativas de diferentes regiões (PARNER et al., 2011), pelo tamanho amostral e região que foram realizados os estudos, 18 países diferentes,

percebe-se uma grande heterogeneidade, fazendo-nos refletir sobre o TEA como algo global, que independe de região, classe socioeconômica ou etnicidade.

Esse aumento na prevalência não é bem explicado em termos científicos, porém acredita-se que alguns fatores possam ser cruciais para tamanha amplitude em seus resultados e aumento significativo em relação ao tempo, entre eles estão: mudanças em critérios diagnósticos (FOMBONNE, 2005; BERUMENT et al., 1999), diferença na metodologia aplicada nos diferentes estudos, maior conhecimento e conscientização sobre autismo a nível profissional e social através de mídia e divulgação do assunto (WING; POTTERD, 2002).

Sabe-se da limitação do trabalho e será providenciada uma análise estratificada, principalmente em relação ao tempo, pois acredita-se que com a futura análise os dados sejam mais fidedignos com a perspectiva atual do TEA à nível global.

Em relação à qualidade, conforme citado no texto, utilizou-se a Escala *Newcastle-Ottawa*, que avalia estudos não randomizados. Em geral, todos os artigos tiveram notas boas em relação a sua qualidade, descrevendo de maneira adequada a seleção da amostra, o desenvolvimento do estudo e a apresentação dos resultados. Teve-se um quesito que apenas um estudo (OLIVEIRA, 2007), foi capaz de pontuar, que se trata de comparabilidade. Todos outros artigos não fizeram comparações entre suas coortes e outras anteriormente realizadas.

Foram encontrados 38 artigos que tiveram sua leitura na íntegra e, através dos dados quantitativos, estimou-se a prevalência de 0,42%, realizados através de diferentes instrumentos diagnósticos e, com exceção de um estudo, todos realizados com indivíduos de 0 a 16 anos de idade (BRUGHA, 2011).

A estatística  $I^2$  apresentou o valor de 100%, apontando uma alta heterogeneidade entre os estudos (RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010).

Como podemos observar nos estudos, mesmo que com uma heterogeneidade marcante, é fundamental que o estudo sugira novas possibilidades de estabelecer, com

fundamentos científicos, uma prevalência global e por região do transtorno, isso porque o dado é fundamental para que políticas públicas sejam estabelecidas de acordo com as necessidades desses pacientes e as práticas clínicas sejam otimizadas ao perceber o surgimento de maior demanda.

É de extrema importância conhecermos a prevalência global do autismo, pois ela funciona como um sistema de monitoramento do transtorno. Do ponto de vista de identificação precoce do TEA, é útil compreendermos sua epidemiologia (ELDEVIK et al., 2009; DAWSON, 2008).

Diferentes estratégias e ferramentas devem ser adotadas, a nível público e privado, porque se a prevalência global do TEA continuar a aumentar, como foi no estudo, podemos sofrer o fenômeno “*catch up diagnoses*”, que é diagnosticar pacientes com uma idade mais elevada, quando já poderiam ter sido diagnosticados previamente, melhorando seu prognóstico (SCHIEVE et al., 2012).

Há de se comentar sobre a possibilidade e necessidade que o trabalho demonstrou em se realizar um estudo epidemiológico relacionado à população brasileira, porque, infelizmente, o único estudo publicado se trata de uma pequena amostra, e uma razão de prevalência bem abaixo das encontradas na grande maioria dos outros estudos ao redor do mundo. Cabe, em trabalhos futuros, o projeto de um completo dado epidemiológico acerca da prevalência do TEA no Brasil.

## REFERÊNCIAS

- AHEARN, W. H. et al. An assessment of food acceptance in children with autism or pervasive developmental disorder-not otherwise specified. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 31, n. 5, p. 505-511, 2001.
- ALLEN, S. L. et al. Behavioral Pediatrics Feeding Assessment Scale in Young Children With Autism Spectrum Disorder: Psychometrics and Associations With Child and Parent Variables. **Journal of Pediatric Psychology**, v. 40, n. 6, p. 581-590, 2015.
- ALMEIDA, A. **Avaliação neuropsicológica de crianças e adolescentes com autismo e outros transtornos invasivos do desenvolvimento**. Monografia (Especialização em Neuropsicologia). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.
- AMAN M. G. et al. Psychotropic and Anticonvulsant Drugs in Subjects with Autism: Prevalence and Patterns of Use. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 34, p. 1672-81, 1995.
- ANDERSON, G. M.; HERTZIG, M. E.; MCBRIDE, P. Brief report: platelet-poor plasma serotonin in autism. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 42, n. 7, p. 1510-1514, 2012.
- ASPERGER, H. Die "autistischen Psychopathen" in Kindesalter. **Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten**, v. 117, p. 76-136, 1944.
- ASSUMPÇÃO JÚNIOR, F. B.; KUCZYNSKI, E. Psicofarmacoterapia nos transtornos globais do desenvolvimento. In: SCHWARTZMAN J. S.; ARAÚJO C. A. **Transtornos do Espectro do Autismo**. São Paulo: Editora Memnon, 2011.
- BAGAILOLO, L.; GUILHARDI, C.; ROMANO, C. Análise Aplicada do Comportamento. In: SCHWARTZMAN J. S.; ARAÚJO, C. A. **Transtornos do Espectro do Autismo**. São Paulo: Memnon, 2011.
- BAGNI, C.; TASSONE, F.; NERI, G. Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. **Journal of Clinical Investigation**, v. 122, n. 12, p. 4314-4322, 2012.
- BAIRD, G.; CASS, H.; SLONIMS, V. Diagnosis of autism. **British Medical**, v. 30, p. 488-493, 2003.
- BAMBINI JÚNIOR, V. et al. Animal model of autism induced by prenatal exposure to valproate: behavioral changes and liver parameters. **Brain Research**, v. 1408, p. 8-16, 2011.
- \_\_\_\_\_. Resveratrol prevents social deficits in animal model of autism induced by valproic acid. **Neuroscience Letters**, v. 583, p. 176-181, 2014.
- BARANECK, G. Efficacy of sensory and motor interventions in children with autism. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 32, p. 397-422, 2002.

BARON-COHEN, S. The extreme male brain theory of autism. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 6, p. 248-254, 2002.

BAUMAN, M. L. Medical comorbidities in autism: challenges to diagnosis and treatment. **Neurotherapeutics**, Orlando, v. 7, n. 3, p. 320-327, 2010.

BERUMENT, S. K. et al. Autism screening questionnaire: diagnostic validity. **The British Journal of Psychiatry**, v. 175, n. 5, p. 444-451, 1999.

BLEULER, E. *Dementia Praecox ou o Grupo das Esquizofrenias*. Lisboa: Climepsi Editores, 1911.

BONDY, A. et al. The picture exchange communication system: Clinical and research applications. **Autism Spectrum Disorders and AAC**, p. 279-302, 2009.

BOWERS, L. An audit of referrals of children with autistic spectrum disorder to the dietetic service. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v.15, p. 141-144, 2012.

BRASIL. Saúde Brasil 2004: uma análise da situação de saúde. **SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE**. Brasília: Ministério da Saúde 2004.

BRINER, R.B., DENYER, D. **Systematic Review and Evidence Synthesis as a Practice and Scholarship Tool**. Handbook of Evidence-based Management: Companies, Classrooms and Research, 2012. p. 112-129.

BRUGHA, Traolach S. et al. Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. **Archives of general psychiatry**, v. 68, n. 5, p. 459-465, 2011.

BRYSON, S. E; ROGERS, S. J; FOMBONNE, E. Autism Spectrum Disorders: Early Detection, Intervention, Education, and Psychopharmacological Management. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 48, p. 506-516, 2003.

BUIE, T. et al. Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs. **Pediatrics**, v. 125, suppl. 1, p. S19-S29, 2010.

CABARCOS, J. L.; SIMARRO, L. **Función Ejecutiva y Autismo**. 1999. Disponível em: <<http://espectroautista.info/textos/aspectos-cognitivos/funci%C3%B3n-ejecutiva>>. Acesso em: 15 mai. 2012.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. **Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries**, v. 63, n. 2, p. 1-21, 2014.

CHAKRABARTI, S.; FOMBONNE, E. Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. **American Journal of Psychiatry**, v. 162, n. 6, p. 1133-1141, 2005.

CHELIMSKY, G. The utility of autonomic testing in a pediatric population. **Clinical Autonomic Research**, Oxford, v. 15, p. 353, 2005.

- CHEN, J. A. et al. The Emerging Picture of Autism Spectrum Disorder: Genetics and Pathology. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 10, p. 111-144, 2015.
- COUNSELL, C. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. **Annals of Internal Medicine**, v. 127, p. 380-387, 1997.
- CROEN, L. A. et al. The changing prevalence of autism in California. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 32, p. 207-215, 2002.
- CURRENTI, S. A. Understanding and determining the etiology of autism. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 30, p. 161-171, 2010.
- DAMÁSIO, A. R.; ANDERSON, S. W. The frontal lobes. **Clinical Neuropsychology**, v. 6, n. 1, p. 100-119, 1993.
- DAWSON, G. Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. **Development and Psychopathology**, v. 20, n. 3, p. 775-803, 2008.
- DENYER, D., TRANFIELD, D. Producing a systematic review. In: BUCHANAN, D. A.; BRYMAN, A. (eds.). **The SAGE handbook of organizational research methods**. London: Sage Publications Ltda. 2009. p. 671-689.
- DEVLIN, B.; SCHERER, S. W. Genetic architecture in autism spectrum disorder. **Current Opinion in Genetics Development**, v. 22, p. 229-237, 2012.
- DICKERSON, A. S. et al. Autism spectrum disorder prevalence and proximity to industrial facilities releasing arsenic, lead or mercury. **Science of The Total Environment**, v. 536, p. 245-251, 2015.
- EIKESETH, S. et al. Intensity of supervision and outcome for preschool aged children receiving early and intensive behavioral interventions: A preliminary study. **Research in Autism Spectrum Disorders**, v. 3, p. 67-73, 2009.
- ELDEVIK, S. et al. Meta-analysis of Early Intensive Behavioral Intervention for children with autism. **Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology**, v. 38, 439-450, 2009.
- ELSABBAGH, M. et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. **Autism Research**, v. 5, p. 160-179, 2012.
- FAZZIO, D. **Training Tutors and Parents to Implement Discrete-Trials Teaching with Children Diagnosed with Autism**. Dissertation (PhD in). Department of Psychology, University Of Manitoba, 2007.
- FOMBONNE, E. Is there an epidemic of autism? **Pediatric**, v. 107, n. 2, p. 411-412, 2001.
- \_\_\_\_\_. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 10, suppl 66, p. 3-8, 2005.

\_\_\_\_\_. Epidemiology of pervasive developmental disorders. **Pediatric Research**, v. 65, p. 591-598, 2009.

FREED, G. L. et al. Parental vaccine safety concerns in 2009. **Pediatrics**, v. 125, n. 4, p. 654-659, 2010.

GADIA, C. A.; TUCHMAN, R.; ROTTA, N. T. Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento. **Jornal de Pediatria**, Sociedade Brasileira de Pediatria, v. 80, n. 2, 2004.

GASTAÑADUY, P. A. et al. Division of Viral Disease, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC. **MMWR - Morbidity and Mortality Weekly Report**, Measles, v. 63, n. 22, p. 496-499, 2014.

GAUDERER, C. **Autismo e outros atrasos do desenvolvimento: guia prático para pais e profissionais**. Rio de Janeiro: Ed. Revinter, 1997.

GHANIZADEH, A. Co-morbidity and factor analysis on attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder DSM-4-derived items. **Journal of Research Medical Sciences**, v. 17, p. 368-372, 2012.

GLASS, G. V. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research 1. **Educational researcher**, v. 5, n. 10, p. 3-8, 1976.

GOLDMAN, S. E. et al. Defining the sleep phenotype in children with autism. **Developmental Neuropsychology**, v. 34, p. 560-573, 2009.

\_\_\_\_\_. Parental sleep concerns in autism spectrum disorders: Variations from childhood to adolescence. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 42, p. 4, p. 531-538, 2012.

GOODMAN, R. Technical note: are perinatal complications causes or consequences of autism? **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 31, n. 5, p. 809-812, 1990.

GOTTFRIED, C. et al. The impact of neuroimmune alterations in autism spectrum disorder. **Frontiers in Psychiatry**, v. 6, n. 121, 2015.

GOUGH, D.; OLIVER, S.; THOMAS, J. **An Introduction to Systematic Reviews**. SAGE: London, 2012.

GREEN, G.; BRENNAN, L. C.; FEIN, D. Intensive behavioral treatment for a toddler at high risk for autism. **Behavior Modification**, v. 26, p. 69-102, 2002.

HAPPÉ, F.; FRITH, U. The neuropsychology of autism. **Brain**, v. 119, p. 1377-1400, 1996.

HAPPÉ, F.; RONALD, A.; PLOMIN, R. Time to give up on a single explanation for autism. **Nature Neuroscience**, v. 9, n. 10, p. 1218-1220, 2006.

HARRIS, R. et al. Metan: fixed-and random-effects meta-analysis. **Stata journal**, v. 8, n. 1, p. 3, 2008.

HARTLEY, S. L.; SIKORA, S. L.; MCCOY, R. Prevalence of maladaptive behaviour in young children with autistic disorder. **Journal of Intellectual Disability Research**, v. 52, p. 819-829, 2008.

HILL, E. L. Evaluating the theory of executive dysfunction in autism. **Developmental Review**, v. 24, p. 189-233, 2004.

HILTON, C. L. et al. Sensory responsiveness as a predictor of social severity in children with high functioning autism spectrum disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 40, p. 937-945, 2010.

HULLEY, S. B. et al. **Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

IBRAHIM, Samar H. et al. Incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism: a population-based study. **Pediatrics**, v. 124, n. 2, p. 680-686, 2009.

ICASIANO, F. et al. Childhood autism spectrum disorder in the Barwon region: a community based study. **Journal of Pediatrics and Child Health**, v. 40, n. 12, p. 696-701, 2004.

JONES, T. W. Treatment of behavior-related eating problems in retarded students: A review of the literature. In: J. H. HOLLIS; C. E. MYERS (eds.). **Life threatening behavior: analysis and intervention**. Washington: American Association on Mental Deficiency, 1982. p. 3-26.

KAMER, A. et al. A prevalence estimate of pervasive developmental disorder among immigrants to Israel and Israeli natives. **Social psychiatry and psychiatric epidemiology**, v. 39, n. 2, p. 141-145, 2004.

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

KAUFMANN, Walter E. et al. Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: communication, social interaction, and specific behaviors. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 129, n. 3, p. 225-234, 2004.

KIENTZ, M. A.; DUNN, W. A comparison of the performance of children with and without autism on the Sensory Profile. **American Journal of Occupational Therapy**, v. 51, n. 7, p. 530-537, 1997.

KIM, Y. S. et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. **The American Journal of Psychiatry**, v. 168, n. 9, p. 904-912, 2011.

KING, M. D. et al. Estimated autism risk and older reproductive age. **American Journal of Public Health**, v. 99, n. 9, p.1673-1679, 2009.

KO, C. et al. The effect of epilepsy on autistic symptom severity assessed by the social responsiveness scale in children with autism spectrum disorder. **Behavioral Brain and Functions**, v. 12, n. 1, p. 20, 2016.

KOHANE, I. S. et al. The co-morbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders. **PLoS One**, v. 7, n. 4, 2012.

KOLVIN, I. Studies in the childhood psychoses: I. Diagnostic criteria and classification. **The British Journal of Psychiatry**, v. 118, n. 545, p. 381-384, 1971.

KRAKOWIAK, Paula et al. Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study. **Journal of sleep research**, v. 17, n. 2, p. 197-206, 2008.

KULIK, J. A. et al. Effectiveness of computer-based college teaching: A meta-analysis of findings. **Review of Educational Research**, v. 50, n. 4, p. 525-544, 1980.

LANDA, R. Early communication development and intervention for children with autism. **Developmental Disabilities Research Reviews**, v. 13, n. 1, p. 16-25, 2007.

LANDRIGAN, P. J. What causes autism? Exploring the environmental contribution. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 22, p. 219-225, 2010.

LEBOYER, M. **Autismo Infantil: Fatos e Modelos**. 4. ed. Campinas: Papirus, 2003.

LEON, V. C.; OSÓRIO, L. O método TEACCH. In: SCHWARTZMAN J. S.; ARAÚJO C. A. **Transtornos do Espectro do Autismo**. São Paulo: Memnon, 2011.

LEVY, P. Autismo e genética. Protocolo para o estudo das pessoas com autismo. **Acta Pediátrica Portuguesa**, v. 31, p. 149-154, 2000.

LEVY, S. E.; MANDELL, D. S.; SCHULTZ, R. T. Autism. **Lancet**, v. 374, n. 9701, p. 1627-38, 2009.

LI, N. et al. Prevalence of autism-caused disability among Chinese children: A national population-based survey. **Epilepsy & Behavior**, v. 22, p. 786-789, 2011.

LOPES, Maria Teresa Vieira. **Inclusão das crianças autistas**. 2011. Dissertação de Mestrado.

LOPEZ, B. R. et al. Examining the Relationship between Executive Functions and Restricted, Repetitive Symptoms of Autistic Disorder. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 35, n. 4, p. 445-460, 2005.

LOTTER, V. Epidemiology of autistic conditions in young children. **Social Psychiatry**, v. 1, n. 3, p. 124-35, 1966.

MACEDO, E. C. D.; ORSATI, F. Comunicação alternativa. **Transtornos do Espectro do Autismo - TEA**, 244-254, 2011.

MAGNUSON, K. M.; CONSTANTINO, J. N. Characterization of depression in children with autism spectrum disorders. **Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics**, v. 32, p. 332-340, 2011.

MANNING, L. **A neuropsicologia clínica: uma abordagem cognitiva**. Lisboa: Instituto Piaget, 2005.

MASON-BROTHERS, A. N. N. E., et al. . Pre-, peri-, and postnatal factors in 181 autistic patients from single and multiple incidence families. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 26, n. 1, p. 39-42, 1987.

MATSON, J. L.; SHOEMAKER, M. Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders. **Research in Developmental Disabilities**, v. 30, p. 1107-1114, 2009.

MATTILA, M. L. et al. Comorbid psychiatric disorders associated with Asperger syndrome/high-functioning autism: A community-and clinic-based study. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 40, n. 9, p. 1080-1093, 2010.

MAZUREK, M. O.; SOHL, K. Sleep and behavioral problems in children with autism spectrum disorder. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 46, n. 6, p. 1906-1915, 2016.

MCELHANON, B. O. et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. **Pediatrics**, v. 133, p. 872-883, 2014.

MELLO, A. M. S. R. **Autismo: Guia prático**. São Paulo: AMA/Brasília: CORDE, 2007.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto Enfermagem, Florianópolis**, n. 17, v. 4, p. 758-764, 2008.

MERCADANTE, M. T.; KLIN, A. Autismo e transtornos invasivos do desenvolvimento. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28, supl. 1, p. S1-S2, 2007.

MICHAEL, Jack L. **Concepts and principles of behavior analysis**. Western Michigan University, Association for Behavior Analysis International, 1993.

MICHAEL, J. Implications and refinements of the establishing operation concept. **Journal of Applied Behavior Analysis**, v. 33, n. 4, p. 401-410, 2000.

MILES, J. H. Autism spectrum disorders: a genetics review. **Genetics in Medicine**, v. 13, n. 4, p. 278-94, 2011.

MOMO, A. R. B.; SILVESTRE, C.; GRACIANI, Z. **O processamento sensorial como ferramenta para educadores: facilitando o processo de aprendizagem**. São Paulo: Memnon, 2011.

MONROE, J. Meta-analysis for Observational Studies: Statistical Methods for Heterogeneity. **Publication Bias and Combining Studies**, 2007.

MUHLE, R.; TRENTACOSTE, S.V.; RAPIN, I. The genetics of autism. **Pediatrics**, v. 113, n. 5, p. e472-e486, 2004.

NEWSCHAFFER C. J. et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. **Annual Review of Public Health**, v. 28, p. 235-258, 2007.

NYGREN, G. et al. The prevalence of autism spectrum disorders in toddlers: a population study of 2-year-old Swedish children. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 42, n. 7, p. 1491-1497, 2012.

OHTAKI, E. et al. The prevalence of Rett syndrome and infantile autism in Chikugo District, the southwestern area of Fukuoka prefecture, Japan. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 22, n. 3, p. 452-454, 1992.

OLIVEIRA, Guiomar et al. Epidemiology of autism spectrum disorder in Portugal: prevalence, clinical characterization, and medical conditions. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 49, n. 10, p. 726-733, 2007.

ORSATI, F. Autismo e Transtornos Invasivos do Desenvolvimento: Avaliação Neuropsicológica. **Caderno de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento**, São Paulo, Universidade Presbiteriana Mackenzie, v. 6, n. 2, 2006.

OZONOFF, S. et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. **Pediatrics**, v. 128, p. e488-495, 2011.

OZONOFF, S.; PENNINGTON B. F.; ROGERS S. J. Executive Function Deficits in high functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 32, n. 7, p. 1081-1105, 1991.

PARIKH, M. S.; KOLEVZON, A.; HOLLANDER, E. Psychopharmacology of aggression in children and adolescents with autism: a critical review of efficacy and tolerability. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, v. 18, n. 2, p. 157-178, 2008.

PARNER, E. T. et al. A comparison of autism prevalence trends in Denmark and Western Australia. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 41, n. 12, p. 1601-1608, 2011.

PAULA, C. S. et al. Brief report: prevalence of pervasive developmental disorder in Brazil: a pilot study. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 41, n. 12, p. 1738-1742, 2011.

PEREIRA, C. B. **Linguagem, Funções Executivas e Teoria da Linguagem no Autismo sem déficit intelectual**: estudo de caso. Monografia (Especialização em Neuropsicologia). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Psicologia, 2012.

PETERS-SCHEFFER, N. C. et al. Behavioral flexibility in children with autism spectrum disorder and intellectual disability. **Research in Autism Spectrum Disorders**, v. 7, p. 699-709, 2013.

POSAR, A.; VISCONTI, P. Autismo em 2016: necessidade de respostas. **Jornal Pediátrico**, Porto Alegre, v. 93, n. 2, p. 111-119, 2017.

PREMACK, D.; WOODRUFF, G. Does the chimpanzee have a theory of mind? **Behavioral and Brain Sciences**, v. 1, n. 4, p. 515-526, 1978.

RAITEN, D. J.; MASSARO, T. Perspectives on the nutritional ecology of autistic children. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 16, p. 133-143, 1986.

REYNOLDS, A. M.; MALOW, B. A. Sleep and autism spectrum disorders. In: OWENS, J.; MINDELL, J. A. (eds.). **Pediatric clinics of North America**, New York: Elsevier, 2011. p. 685-698.

RICE, C. E. et al. Evaluating changes in the prevalence of the autism spectrum disorders (ASDs). **Public Health Reviews**, v. 34, n. 2, p. 1-22, 2013.

RIESGO, R. D. S. et al. Evolución de los niños con retraso del desarrollo y conductas del espectro autista. **Medicina**, Buenos Aires, v. 73, 16-19, 2013.

RITVO, E. R.; FREEDMAN, B. National Society for autistic children's: Definition of the syndrome of Autism. **Journal of American Child Psychiatry**, v. 17, p. 565-575, 1978.

ROBERTS, J. E.; KING-THOMAS, L.; BOCCIA, M. L. Behavioral indexes of the efficacy of sensory integration therapy. **American Journal of Occupational Therapy**, v. 61, p. 555-562, 2007.

RODRIGUES, C.; ZIEGELMANN, P. Metanálise: um guia prático. **Revista HCPA**, v. 30, n. 4, p. 435-44, 2010.

ROGERS, L. G.; MAGILL-EVANS, J.; REMPEL, G. R. Mothers' challenges in feeding their children with autism spectrum disorder: managing more than just picky eating. **Journal of Developmental and Physical Disabilities**, v. 24, p. 19-33, 2012.

RONEMUS, M. et al. The role of de novo mutations in the genetics of autism spectrum disorders. *Nature Reviews Genetics*, v. 15, p. 133-141, 2014.

RUTTER, M. Infantile autism and other pervasive developmental disorders. **Child and adolescent psychiatry: modern approaches**, v. 2, 1985.

SALLOWS, G. O.; GRAUPNER, T. D. Intensive behavioral treatment for children with autism: Four-year outcome and predictors. **American Journal on Mental Retardation**, v. 110, n. 6, p. 417-438, 2005.

SCHERECK, K. A.; WILLIAMS, K. Food preferences and factors influencing food selectivity for children with autism spectrum disorders. **Research in Developmental Disabilities**, v. 27, p. 353-363, 2016.

SCHERECK, K. A.; WILLIAMS, K.; SMITH, A. F. A comparison of eating behaviors between children with and without autism. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 34, p. 433-438, 2004.

SCHIEVE, L. A. et al. Concurrent medical conditions and health care use and needs among children with learning and behavioral developmental disabilities, National Health Interview Survey, 2006–2010. **Research in Developmental Disabilities**, v. 33, n. 2, p. 467-476, 2012.

SCHULER, A. Beyond echoplaylia: Promoting language in children with autism. **SAGE Publications**, v. 7, n. 4, p. 455-469, 2003.

SCHWARTZMAN, J. S.; ARAÚJO, C. A. **Transtornos do Espectro do Autismo**. São Paulo: Memnon, 2011.

SATHE, N. et al. Nutritional and dietary interventions for autism spectrum disorder: a systematic review. **Pediatrics**, v. 5, n. 24, e0346, 2017.

SHATTOCK, P.; WHITELEY P. Biochemical aspects in autism spectrum disorders: updating the opioid-excess theory and presenting new opportunities for biomedical intervention. **Expert Opin Ther Targets**, v.6, n. 2, p.175-183, 2002.

SHATTUCK, P. T. The contribution of diagnostic substitution to the growing administrative prevalence of autism in US special education. **Pediatrics**, v.117, p. 1028-1037, 2006.

SILVA, A. B. B. **Mundo Singular: entenda o autismo**. Rio de Janeiro: Objetiva, 2012.

SILVESTRIN, Sonia. **A desigualdade em saúde e o baixo peso ao nascer: uma revisão sistemática com metanálise**, 2012. Dissertação de Mestrado.

SMITH, S. A. et al. Effects of sensory integration intervention on self-stimulating and self-injurious behaviors. **American Journal of Occupational Therapy**, v. 59, p. 418-425, 2005.

SPONHEIM, E.; SKJELDAL, O. Autism and related disorders: epidemiological findings in a Norwegian study using ICD-10 diagnostic criteria. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 28, p. 217-227, 1998.

SULLIVAN, K. et al. ADHD symptoms in children with FXS. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 140, n. 21, p. 2275-2288, 2006.

SZATMARI, P. et al. Developmental trajectories of symptom severity and adaptive functioning in an inception cohort of preschool children with autism spectrum disorder. **JAMA Psychiatry**, v. 72, n. 3, p. 276-283, 2015.

TAYLOR B. et al. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. **Lancet**, v. 353, n. 9169, p. 2026-2029, 1999.

TALBOTT, E. O. et al. Fine particulate matter and the risk of autism spectrum disorder. **Environmental Research**, v. 140, p. 414-420, 2015.

TOMCHEK, S. D.; DUNN, W. Sensory processing in children with and without autism: a comparative study using the short sensory profile. **American Journal of Occupational Therapy**, v. 61, p. 190-200, 2007.

XIANG, A. et al. Association of maternal diabetes with autism in offspring. **Jama**, 313(14), 1425-1434, 2015.

WEINTRAUB K. The prevalence puzzle: autism counts. **Nature**, v. 479, n. 7371, p. 22-24, 2011.

WHITE, S. W. et al. Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders. **Clinical Psychology Review**, v. 29, p. 216-229, 2009.

WILLIAMS, C.; WRIGHT B. **Convivendo com Autismo e Síndrome de Asperger: estratégias práticas para pais e professores**. São Paulo: M. Books, 2008.

WILLIAMS, K. et al. Autism in context 1: Classification, counting and causes. **Journal Paediatric Child Health**, v. 50, n. 5, p. 335-40, 2014.

\_\_\_\_\_. Clinical features associated with GI symptoms in autism spectrum disorders (ASD). **Gastroenterology**, Baltimore, v.138, n. 5, suppl. 1, p. 74, 2010.

WILLIAMS, P. G.; DALRYMPLE, N.; NEAL J. Eating habits of children with autism. **Journal of Pediatric Nursing**, v. 26, p. 259-264, 2000.

WING, L. et al. The prevalence of early childhood autism: comparison of administrative and epidemiological studies. **Psychological Medicine**, v. 6, n. 1, p. 89-100, 1976.

WING, L.; GOULD, J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 9, n. 1, p. 11-29, 1979.

WING, L.; POTTER, D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising?. **Developmental Disabilities Research Reviews**, v. 8, n. 3, p. 151-161, 2002.

WILLSEY, A. J.; STATE, M. W. Autism spectrum disorders: from genes to neurobiology. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 30, p. 92-99, 2015.

VOLKMAR, F. R. Brief report: diagnostic issues in autism: results of the DSM-4 field trial, **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 26, p. 155-157, 1996.

YANG, C. J.; TAN, H. P.; DU, Y. J. The developmental disruptions of serotonin signaling may involved in autism during early brain development. **Neuroscience**, v. 267, p. 1-10, 2014.

## APÊNDICE A – NOS – NEWCASTLLE-OTTAWA SCALE

### SELECTION

#### 1. Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community
- b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

#### 2. Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

#### 3. Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)
- b) structured interview
- c) written self report
- d) no description

#### 4. Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes
- b) no

### COMPARABILITY

#### 1. Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor)
- b) study controls for any additional factor  (This criteria could be modified to indicate specific \_\_\_\_\_ control for a second important factor.)

### OUTCOME

#### 1. Assessment of outcome

- a) independent blind assessment
- b) record linkage
- c) self report
- d) no description

#### 2. Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)
- b) no

### 3. Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost -  $> \underline{\hspace{1cm}}$  %  
(select an  adequate %) follow up, or description provided of those lost)
- c) follow up rate  $< \underline{\hspace{1cm}}$ % (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

**APÊNDICE B - FORMULÁRIO PARA A COLETA DE DADOS**

Identificação do Estudo:

Autor Principal:

Ano de Publicação:

País e Região da Amostra:

Amostra:

Número de casos:

Prevalência:

NOS (*Newcastle-Ottawa Scale*):

Intervalo de Confiança utilizado:

Comentários:

## APÊNDICE C - DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE

ESTUDO	REGIÃO	EVENTOS	AMOSTRA	NOS
CDC 2016	USA	5066	346978	6
Sun 2015	China	8	714	6
Huang 2014	China	22	8000	4
Hinkka-Yli-Salomaki 2014	Finlândia	316	1.200.000	5
Saemundsen 2013	Isalândia	267	22229	5
Davidovitch 2013	Israel	2034	423524	4
Isaksen 2012	Nouega	158	31015	5
Kocovska 2012	Ilhas Faroe	67	7128	4
Li 2011	China	77301	2526145	6
Nygren 2012	Suécia	40	5007	6
Samadi 2012	Irã	826	1320334	6
Kim 2011	Coréia do Sul	1459	55266	5
Brugha 2011	Inglaterra	73	7461	5
Paula 2011	Brasil	4	1470	5
Parner et al. 2011	Denmark	2002	404816	4
Parner et al. 2011(1)	Australia	678	152060	4
Windham 2011	USA	374	80249	4
Lazoff 2010	Canadá	187	23635	6
Nicholas 2009	USA	65	8156	4
Baron-Cohen 2009	Reino Unido	33	3373	5
Williams 2008	Reino Unido	86	14062	4
Montiel-Nava 2008	Venezuela	433	254905	4
Oliveira 2007	Portugal	107	59478	5
Oliveira 2007(1)	Portugal	13	8317	5
Ellefsen 2007	Ilhas Faroe	43	7689	4
Baird 2006	Reino Unido	158	56946	3
Fombonne 2006	Canadá	180	27749	6
Zhang 2005	China	8	7345	5
Chakrabarti 2005	Canadá	64	10903	6
Harrison 2006	Reino Unido	443	134661	5
Yeargin-Allsopp 2003	USA	984	289456	6
Bertrand 2001	USA	60	8869	5
Chakrabarti 2001	Reino Unido	97	15500	5
Kielinen 2000	Finlândia	212	152732	5
Fombonne 1997	França	174	325347	4
Kogan 2009	USA	913	77911	4
Sponheim-Skjeldal 1998	Noruega	25	65688	6

## 8 ARTIGO ORIGINAL

O presente artigo será submetido no periódico *Arquivos de Neuropediatria e foi fomentado através da Instituição CNPq*

### PREVALÊNCIA MUNDIAL DO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Douglas Norte, Kamila Castro, Rudimar Riesgo.

#### RESUMO

**Introduction:** Autistic Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by social, communicative and behavioral deficits. The ASD does not yet have a etiologic pathognomonic factor and is defined as a chronic diagnosis. The presentation of the disorder is quite heterogeneous and there are indications that genetic and environmental bases might be involved in its etiology. Although the prevalence of ASD is still much discussed and there are few data worldwide, it is believed that the estimate has been increasing, especially in the last 10 years. **Aim:** The main aim of the study is to estimate the prevalence of ASD worldwide. **Methods:** We searched on PubMed, PsychINFO, EMBASE, Lilacs, and Cochrane from 1996 to 2016, as well as reviewing the bibliography of the reviews of these search results. The research included in this study pointed to the prevalence of autism as the main objective and of any age group. **Results:** The search in the literature generated 7319 articles and 220 of them have been read in its entirety. In total, more than 3 million individuals have been included in this survey. The overall prevalence of ASD was 0.42%. This data did not show any direct relation with region, ethnicity or social level.

## 1 INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro do autismo (TEA) se apresenta como um conjunto de sintomas deficitários em comunicação e interação social, e interesses e comportamentos restritos ou estereotipados (Baird et al., 2006) que tem curso crônico e altamente disfuncional, afetando diretamente a qualidade de vida do indivíduo (Newschaffer et al., 2007).

Diante de tal complexidade do transtorno, as causas e fatores que possivelmente desencadeiam o transtorno, ainda são polêmicos e incertos em relação à comprovação científica.

Nos primeiros estudos epidemiológicos do TEA a razão da prevalência foi, em média de 4 para 10.000 (Gillberg, 1984; Lotter, 1966; Wing et al., 1976). Há, porém, uma tendência global no aumento desta prevalência de maneira circunstancial com o passar do tempo (Fombonne, 2009; Williams, Higgins & Brayne, 2006).

Ao redor do mundo autores dedicaram-se a estimar a prevalência em determinadas regiões e obteve-se 0.02% na Noruega (Sponheim & Skjeldal, 1998), 0,17% na Venezuela (Montiel-Nava & Pena, 2008) e 1.7% na Coréia do Sul (Kim et al., 2011), demonstrando grande amplitude e variação nas estimativas de diferentes estudos. O dado mais utilizado, nos dias de hoje, é o de 1 caso a cada 68 realizado pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 2014). O objetivo deste estudo é investigar e estimar a prevalência global do TEA, através da literatura disponível em bancos de dados eletrônicos e realização de revisão sistemática com metanálise.

## 2 MÉTODOS

Estratégias de busca e seleção dos estudos.

Foi realizada uma busca de artigos até Janeiro de 2016, nas bases de dados PubMed, PsychINFO, Lilacs, Cochrane e EMBASE. Foi utilizada a estratégia de busca, previamente definida pelos autores com a combinação de termos descritores da área da saúde. Foi empregada a seguinte estratégia: “autism spectrum disorder” [MeSH] AND “prevalence” [MeSH] AND “epidemiol” [MeSH]. Nessa busca utilizou-se o radical epidemiol para ampliar as buscas e também todas as variações de “autismo spectrum disorder”.

Nesse trabalho foram incluídos apenas estudos com delineamento de coorte, publicados na língua portuguesa ou inglesa, que tinham como objetivo principal descobrir a prevalência do autismo.

A qualidade interna dos estudos também foi avaliada, independentemente através da Escala Newcastle-Ottawa que analise, basicamente, três áreas do artigo: seleção, comparabilidade e resultados. Na seleção, pontua-se de 0 a 3 estrelas para o artigo que tem uma amostra representativa e sem conflito de interesses envolvidos. Comparabilidade é o quesito avaliado para analisar se o estudo controlou variáveis que alteram o desfecho principal e/ou secundários. E por fim, os resultados, são avaliados pela maneira a qual foram obtidos, a extensão dos seguimentos e os registros de perdas.

<p>#1: (Disorder, Autistic) OR (Disorders, Autistic) OR (Autism, Infantile) OR (Infantile Autism) OR (Autism) OR (Autisms) OR (Autism, Early Infantile) OR (Early Infantile Autism) OR (Infantile Autism, Early) OR (Autism Spectrum Disorders) OR (Disorder, Autism Spectrum) OR (Disorders, Autism Spectrum) OR (Spectrum Disorder, Autism) OR (Spectrum Disorders, Autism) OR (Autism Spectrum Disorder) OR (Pervasive Child Development Disorders) OR (Pervasive Development Disorders) OR (Development Disorder, Pervasive) OR (Development Disorders, Pervasive) OR (Disorder, Pervasive Development) OR (Disorders, Pervasive Development) OR (Pervasive Development Disorder) OR (Autism Spectrum Disorders) OR (Disorder, Autism Spectrum) OR (Disorders, Autism Spectrum) OR (Spectrum Disorder, Autism) OR (Spectrum Disorders, Autism) OR (Autism Spectrum Disorder) AND epidemiol* OR prevalence</p> <p>#2: epidemiol* or prevalence</p> <p>#3 (final): #1 AND #2</p>
--

Quadro 1 – Estratégias

Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

## 5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A primeira seleção dos estudos ocorreu por dois pesquisadores (DN e KCG) de forma independente, onde foram avaliados títulos e resumos em todos os artigos encontrados em todas as bases pesquisadas. Quando o resumo do artigo ou título estava inviável ou não fornecia informação suficiente, o mesmo foi incluído para a leitura na íntegra para a obtenção dos dados e seleção adequada. Os estudos selecionados nessa primeira fase foram lidos em sua íntegra e avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade. Os dados necessários para a extração foram, país ou região da coleta de dados, prevalência e intervalo de confiança utilizado para a mesma.

## 6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os tamanhos de efeitos foram calculados como Odds Ratio (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC) a partir de dados categóricos através do número da prevalência de TEA apresentada. Para escalas de avaliação com dados contínuos, calculou-se a Diferença de Média Padronizada (SMD) com intervalos de confiança de 95%. Dada a diversidade esperada na metodologia dos estudos, foi utilizado modelos de efeitos aleatórios para estimar os tamanhos de efeito agrupados para as variáveis categóricas e dimensionais. Heterogeneidade foi acessada pela estatística I<sup>2</sup>. A meta-análise foi calculada com o meta –package – versão 4.7-024 do *software R*.

## 7 RESULTADOS

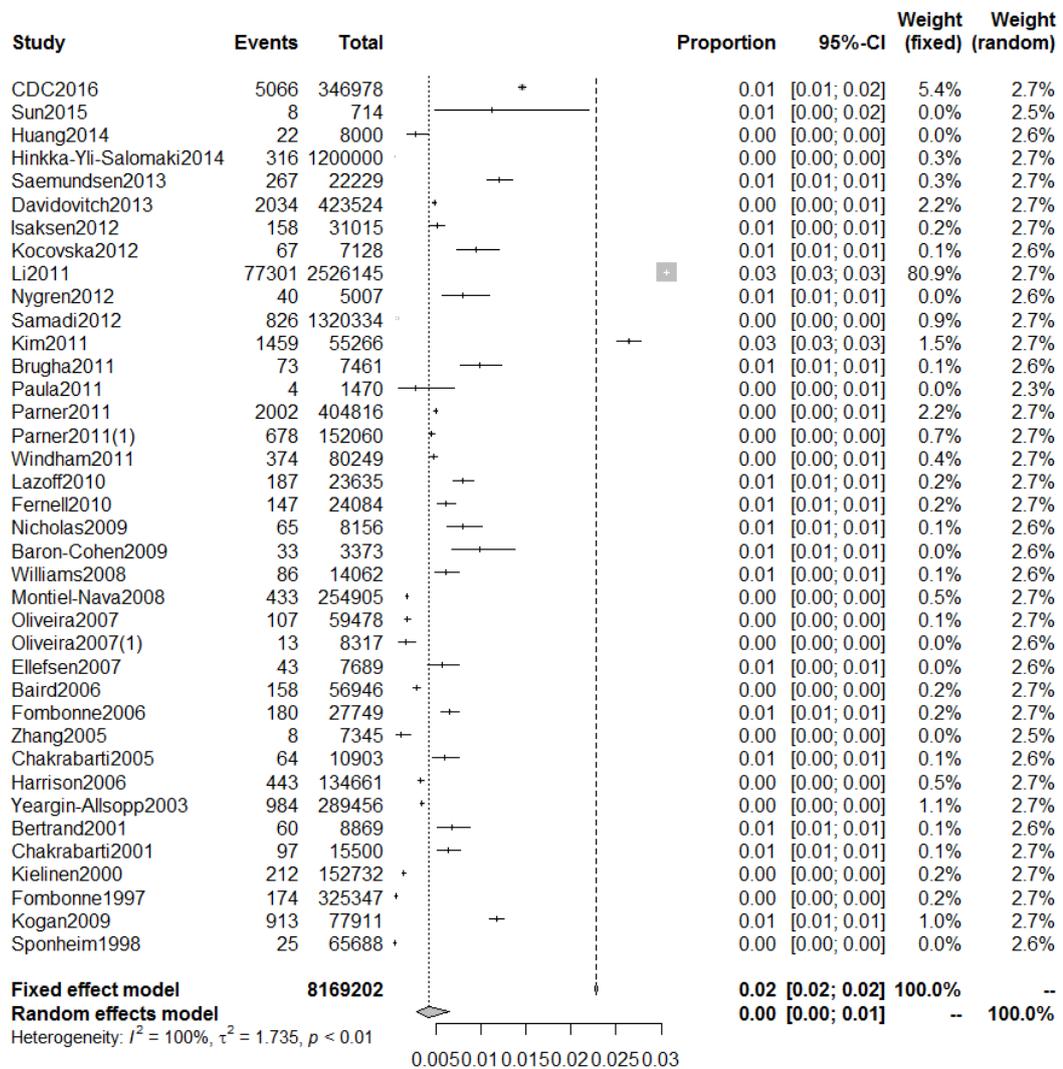
A Figura 1 descreve a logística de busca e seleção dos artigos envolvidas neste estudo. Nas bases de dados estudadas, ao total, foram encontrados 7319; após a primeira seleção, por título e resumo, o número de artigos selecionados foi de 309, dos quais 89 estavam presentes em mais de uma base de dados. Ao final, foram incluídos 220 que preencheram os critérios de inclusão supracitados.

ESTUDO	REGIÃO	EVENTOS	AMOSTRA	NOS
CDC 2016	USA	5066	346978	6
Sun 2015	China	8	714	6
Huang 2014	China	22	8000	4
Hinkka-Yli-Salomaki 2014	Finlândia	316	1.200.000	5
Saemundsen 2013	Isalândia	267	22229	5
Davidovitch 2013	Israel	2034	423524	4
Isaksen 2012	Nouega	158	31015	5
Kocovska 2012	Ilhas Faroe	67	7128	4
Li 2011	China	77301	2526145	6
Nygren 2012	Suécia	40	5007	6
Samadi 2012	Irã	826	1320334	6
Kim et al. 2011	Coréia do Sul	1459	55266	5
Brugha 2011	Inglaterra	73	7461	5
Paula 2011	Brasil	4	1470	5
Parner et al. 2011	Denmark	2002	404816	4
Parner et al. 2011(1)	Australia	678	152060	4
Windham 2011	USA	374	80249	4
Lazoff 2010	Canadá	187	23635	6
Nicholas 2009	USA	65	8156	4
Baron-Cohen 2009	Reino Unido	33	3373	5
Williams 2008	Reino Unido	86	14062	4
Montiel-Nava 2008	Venezuela	433	254905	4
Oliveira 2007	Portugal	107	59478	5
Oliveira 2007(1)	Portugal	13	8317	5
Ellefsen 2007	Ilhas Faroe	43	7689	4
Baird 2006	Reino Unido	158	56946	3
Fombonne 2006	Canadá	180	27749	6
Zhang 2005	China	8	7345	5
Chakrabarti 2005	Canadá	64	10903	6
Harrison 2006	Reino Unido	443	134661	5
Yeargin-Allsopp 2003	USA	984	289456	6
Bertrand 2001	USA	60	8869	5
Chakrabarti 2001	Reino Unido	97	15500	5
Kielinen 2000	Finlândia	212	152732	5

Fombonne 1997	França	174	325347	4
Kogan 2009	USA	913	77911	4
Sponheim-Skjeldal 1998	Noruega	25	65688	6

Considerando os critérios de inclusão e exclusão para os estudos selecionados, após sua leitura na íntegra 183 artigos foram excluídos da presente pesquisa (Tabela 1).

A prevalência global do TEA, no modelo de efeitos aleatórios, foi de 42 casos a cada 10.000 indivíduos (Figura 1)



Na fase de leitura integral foram excluídos 183 artigos por motivos como não apresentação de dados suficientes (intervalo de confiança ou amostra total). Ocorreu a exclusão de artigos por se tratar de revisões, *brief report* ou cartas aos editores.

Os estudos abrangeram todos os continentes, em sua totalidade envolveram 18 países. A maioria dos estudos foi proveniente dos Estados Unidos. Os tamanhos de amostra variaram de 714 até 2.526.145 participantes, sendo o estudo com maior tamanho amostral realizado na China no ano de 2011 (Li et al, 2011). Adicionalmente, a idade dos participantes variou de 0-17 anos, sendo que apenas um estudo inclui participantes de >16 anos. Na maioria dos estudos a prevalência foi maior em meninos do que meninas.

Os critérios diagnósticos de TEA utilizados variaram entre CID-10 (Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde), DSM-5 (Manual diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers), ADI-r (Autism Diagnostic Interview), ADOS (Autism Diagnostic Observation Scale), ASQ (Autism Screening Questionnaire), SCQ (Social Communication Questionnaire) e notas do CDC.

## **8 DISCUSSÃO**

Encontrou-se, 38 artigos que tiveram sua leitura na íntegra e através dos dados quantitativos estimou-se a prevalência de 0,42% em um total 18 países com tamanhos amostrais com diferenças significativas. Diferentes instrumentos diagnósticos foram utilizados e com exceção de um estudo, todos realizados com indivíduos de 0 a 16 anos de idade.

Apesar de variações geográficas ser um dos principais fatores a ser avaliados quando ocorre discrepâncias nas estimativas de diferentes regiões (Parner et al., 2011), pelo tamanho

amostral e região que foram realizados os estudos, percebe-se uma grande heterogeneidade, fazendo-nos refletir sobre o TEA como algo global, que independe de região, classe socioeconômica ou etnicidade.

Essa heterogeneidade não é bem explicada em termos científicos, porém acredita-se que alguns fatores possam ser cruciais para tamanha amplitude em seus resultados e aumento significativo em relação ao tempo, entre eles estão: mudanças em critérios diagnósticos (Fombonne, 2005; Berument et al., 1999), diferença na metodologia aplicada nos diferentes estudos, maior conhecimento e conscientização sobre autismo a nível profissional e social através de mídia e divulgação do assunto (Wing & Potterd, 2002).

Esperava-se uma prevalência de diagnósticos TEA's maior do que a relatada no estudo, que pode ser explicada, talvez, pelo período selecionado, ou ainda os dados encontrados, podem representar de maneira generalizada, a nível mundial a prevalência do TEA. De qualquer forma, cabe a trabalhos futuros investigar novamente os dados e procurar respostas esclarecedoras quanto ao aumento do diagnóstico em todo o mundo.

Como podemos observar nos estudos, mesmo que com uma heterogeneidade marcante, é fundamental que o estudo sugira novas possibilidades de estabelecer, com fundamentos científicos, uma prevalência global e por região do transtorno, isso porque, o dado é fundamental para que políticas públicas sejam estabelecidas de acordo com as necessidades destes pacientes e as práticas clínicas sejam otimizadas ao perceber o surgimento de maior demanda.

É de extrema importância conhecermos a prevalência global do autismo, pois ela funciona como um sistema de monitoramento do transtorno. Do ponto de vista de identificação precoce do TEA é útil compreendermos sua epidemiologia (Eldevik et al., 2009; Dawson, 2008).

Diferentes estratégias e ferramentas devem ser adotadas em nível público e privado, porque se a prevalência global do TEA continuar a aumentar, como foi no estudo, podemos sofrer o fenômeno “*catch up diagnoses*”, que é diagnosticar pacientes com uma idade mais elevada, quando já poderiam ter sido diagnosticados previamente, melhorando seu prognóstico (Schieve et al., 2012).

Há de se comentar sobre a possibilidade e necessidade que o trabalho demonstrou em se realizar um estudo epidemiológico brasileiro, porque, infelizmente o único estudo publicado, se trata de uma pequena amostra, e uma razão de prevalência bem abaixo das encontradas na grande maioria dos outros estudos ao redor do mundo. Cabe, em trabalhos futuros o projeto de um completo dado epidemiológico acerca da prevalência do TEA no Brasil.

## REFERÊNCIAS

Baird, G. et al. (2006). Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet*, 368, 210-5.

Berument, S. K. et al. (1999). Autism screening questionnaire: diagnostic validity. *The British Journal of Psychiatry*, 175(5): 444-451.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2014). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries*, 63(2): 1-21.

Davidovitch, M. et al. (2013). Prevalence and incidence of autism spectrum disorder in an Israeli population. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(4): 785-793.

Dawson, G. (2008). Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. *Development and psychopathology*, 20(3): 775-803.

Eldevik, S. et al. (2009). Meta-analysis of early intensive behavioral intervention for children with autism. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 38(3): 439-450.

Fombonne, E. (2005). Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(suppl 10): 3-8.

Fombonne E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Research*, 65(4): 591-598.

Gillberg, C. (1984). On the relationship between epidemiological and clinical samples. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 14: 214-217.

Kim, Y. S. et al. (2011). Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *American Journal of Psychiatry*, 168: 904-912.

Li N. et al. (2011). Prevalence of autism-caused disability among Chinese children: A national population-based survey. *Epilepsy & Behavior*, 22: 786-789.

Lotter, V. (1966). Epidemiology of autistic conditions in young children: prevalence. *Social Psychiatry*, 1: 163-173.

Montiel-Nava, C., & Pena, J. A. (2008). Epidemiological findings of pervasive developmental disorders in a Venezuelan study. *Autism*, 12: 191-202.

Newschaffer, C. J. et al. (2007). The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annual Review of Public Health*, 28: 235-258.

Parner, E. T. et al. (2011). A comparison of autism prevalence trends in Denmark and Western Australia. *Journal of autism and developmental disorders*, 41(12): 1601-1608.

Schieve, L. A. et al. (2012). Concurrent medical conditions and health care use and needs among children with learning and behavioral developmental disabilities, National

Health Interview Survey, 2006–2010. *Research in Developmental Disabilities*, 33(2), 467-476.

Sponheim, E., & Skjeldal, O. (1998). Autism and related disorders: epidemiological findings in a Norwegian study using ICD-10 diagnostic criteria. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28: 217-227.

Williams, J. G., Higgins, J. P., & Brayne, C. E. (2006). Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Archives of Disease in Childhood*, 91: 8-15.

Wing, L., & Potter, D. (2002). The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising?. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 8(3), 151-161.

Wing, L., Yeates, S. R., Brierley, L. M., & Gould, J. (1976). The prevalence of early childhood autism: Comparison of administrative and epidemiological studies. *Psychological Medicine*, 6: 89-100.

## **9 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

É de nosso conhecimento que este é o segundo estudo, até o presente momento, o qual avalia a prevalência de TEA a nível mundial, através de uma revisão sistemática e metanálise. Adicionalmente, mais estudos precisam ser realizados para que países que ainda não avaliaram a prevalência de TEA possam ser incluídos e corroborar com os resultados mais fidedignos possíveis.

Também se pretende com esse estudo, criar a oportunidade e sugestão da iniciativa de se realizar um estudo brasileiro, com uma metodologia robusta, a fim de conhecer a real prevalência do autismo no país, além de conhecer mais sobre a patologia, fornecendo evidências aos responsáveis pelas políticas de saúde públicas e privadas que os façam engajar-se na melhora da qualidade de vida de indivíduos que sofrem com o transtorno.