



Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento

Autism and pervasive developmental disorders

Carlos A. Gadia¹, Roberto Tuchman², Newra T. Rotta³

Resumo

Objetivo: Revisar os aspectos neurobiológicos do autismo e das doenças invasivas de desenvolvimento. Oferecer ao pediatra informações atualizadas sobre diagnóstico e tratamento.

Fontes dos dados: Revisão bibliográfica, abordando o tema por meio do sistema MEDLINE e procura direta.

Síntese dos dados: Conforme dados da literatura, o autismo é a terceira mais comum desordem no desenvolvimento, ocorrendo em 40 a 130 casos por 100.000. O diagnóstico é clínico, baseado nos critérios do DSM-IV. Os exames de neuroimagem e neurofotologia e os estudos genéticos contribuem para o melhor entendimento da neurobiologia do autismo.

Conclusão: O pediatra é o primeiro médico a entrar em contato com o paciente autista e deve estar apto para reconhecer os desvios do desenvolvimento e orientar a investigação e o tratamento multidisciplinar.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(2 Supl):S83-S94: Autismo, comportamento infantil, desenvolvimento infantil.

Abstract

Objective: To review the current knowledge on neurobiological aspects of autism and pervasive developmental disorders, as well as to provide pediatricians with up to date information on diagnosis and treatment of autism.

Sources of data: Review of MEDLINE and Internet.

Summary of the findings: Autism is the 3rd developmental disorder, with an incidence of 40 to 130/100,000 individuals. Diagnosis is based on clinical findings, following DSM IV criteria. Neuroimaging, investigation of fetal neurological status, and genetic investigation contribute towards a better understanding of the neurobiology of autism.

Conclusion: Pediatricians are the first health professional to come in contact with patients with autism. Thus, they should be able to diagnose and to coordinate the multidisciplinary treatment of these patients.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(2 Supl):S83-S94: Autism, child behavior, child development.

Definição

A expressão "autismo" foi utilizada pela primeira vez por Bleuler em 1911, para designar a perda do contacto com a realidade, o que acarretava uma grande dificuldade ou impossibilidade de comunicação¹.

Kanner, em 1943, usou a mesma expressão para descrever 11 crianças que tinham em comum comportamento bastante original. Sugeriu que se tratava de uma inabilidade inata para estabelecer contacto afetivo e interpessoal e que era uma síndrome bastante rara, mas, provavelmente, mais freqüente² do que o esperado, pelo pequeno número

de casos diagnosticados. Em 1944, Asperger descreveu casos em que havia algumas características semelhantes ao autismo em relação às dificuldades de comunicação social em crianças com inteligência normal³.

Autismo não é uma doença única, mas sim um distúrbio de desenvolvimento complexo, definido de um ponto de vista comportamental, com etiologias múltiplas e graus variados de severidade³. A apresentação fenotípica do autismo pode ser influenciada por fatores associados que não necessariamente sejam parte das características principais que definem esse distúrbio. Um fator muito importante é a habilidade cognitiva⁴⁻⁹.

As manifestações comportamentais que definem o autismo incluem déficits qualitativos na interação social e na comunicação, padrões de comportamento repetitivos e estereotipados e um repertório restrito de interesses e atividades¹¹. A grande variabilidade no grau de habilidades sociais e de comunicação e nos padrões de comportamento que ocorrem em autistas tornou mais apropriado o uso do termo "transtornos invasivos do desenvolvimento" (TID)¹⁰.

1. Diretor associado, Dan Marino Child Nett, Dan Marino Center, Miami Children's Hospital. Professor assistente, Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Miami.
2. Diretor médico, Dan Marino Center, Miami Children's Hospital. Professor assistente, Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Miami.
3. Professora adjunta, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Chefe da Unidade de Neurologia Infantil, Serviço de Pediatria, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Livre-docente em Neurologia.

A partir da descrição de Kanner, inúmeros aportes quanto à epidemiologia, classificação e reconhecimento do autismo têm contribuído de forma significativa para a compreensão dos aspectos biológicos dos TID^{3-7,10-12}.

As dificuldades na interação social em TID podem manifestar-se como isolamento ou comportamento social impróprio; pobre contato visual; dificuldade em participar de atividades em grupo; indiferença afetiva ou demonstrações inapropriadas de afeto; falta de empatia social ou emocional. À medida que esses indivíduos entram na idade adulta, há, em geral, uma melhora do isolamento social, mas a pobre habilidade social e a dificuldade em estabelecer amizades persistem.

Adolescentes e adultos com autismo têm interpretações equivocadas a respeito de como são percebidos por outras pessoas, e o adulto autista, mesmo com habilidades cognitivas adequadas, tende a isolar-se.

As dificuldades na comunicação ocorrem em graus variados, tanto na habilidade verbal quanto na não-verbal de compartilhar informações com outros. Algumas crianças não desenvolvem habilidades de comunicação. Outras têm uma linguagem imatura, caracterizada por jargão, ecolalia, reversões de pronome, prosódia anormal, entonação monótona, etc. Os que têm capacidade expressiva adequada podem ter inabilidade em iniciar ou manter uma conversação apropriada. Os déficits de linguagem e de comunicação persistem na vida adulta, e uma proporção significativa de autistas permanecem não-verbais. Aqueles que adquirem habilidades verbais podem demonstrar déficits persistentes em estabelecer conversação, tais como falta de reciprocidade, dificuldades em compreender sutilezas de linguagem, piadas ou sarcasmo, bem como problemas para interpretar linguagem corporal e expressões faciais.

Os padrões repetitivos e estereotipados de comportamento característicos do autismo incluem resistência a mudanças, insistência em determinadas rotinas, apego excessivo a objetos e fascínio com o movimento de peças (tais como rodas ou hélices). Embora algumas crianças pareçam brincar, elas se preocupam mais em alinhar ou manusear os brinquedos do que em usá-los para sua finalidade simbólica. Estereotípias motoras e verbais, tais como se balançar, bater palmas repetitivamente, andar em círculos ou repetir determinadas palavras, frases ou canções são também manifestações freqüentes em autistas. No adulto autista, há uma melhora na adaptação a mudanças, mas os interesses restritos persistem, e aqueles com habilidades cognitivas adequadas tendem a concentrar seus interesses em tópicos limitados, tais como horários de trens/aviões, mapas ou fatos históricos, etc., os quais dominam suas vidas.

Na ausência de um marcador biológico, o diagnóstico de autismo e a delimitação de seus limites permanece uma decisão clínica um tanto arbitrária. Se forem utilizados os critérios aceitos presentemente para definir autismo, este certamente não é um distúrbio raro. Dependendo dos critérios de inclusão, a prevalência de autismo tem variado de 40 a 130 por 100.000^{12,13}, ocupando o terceiro lugar entre os distúrbios do desenvolvimento, na frente das

malformações congênitas e da síndrome de Down. Estudos recentes sugerem que a prevalência dos TID possa ser de dois a cinco casos por 1.000¹⁴, o que levou a especulações a respeito de uma "epidemia" de TID. Não está claro que a prevalência dos TID tenha realmente aumentado; é provável que o aumento no número de pessoas diagnosticadas se deva a um maior reconhecimento desses transtornos em crianças menos gravemente afetadas e a diferenças nos critérios diagnósticos entre o DSM-III e o DSM-IV-R¹⁵ (Tabela 1).

Tabela 1 - Prevalência de distúrbios neurológicos (por 100.000)*

Epilepsia	650
Paralisia cerebral	250
Demência	250
Doença de Parkinson	200
Autismo	130
Malformações congênitas SNC†	70
Síndrome de Down	50

* Adaptado de Kurtzke¹⁵.

† SNC = sistema nervoso central.

Diagnóstico

Os critérios atualmente utilizados para diagnosticar autismo são aqueles descritos no Manual Estatístico e Diagnóstico da Associação Americana de Psiquiatria, o DSM¹⁰ (Tabela 2).

Esses critérios têm evoluído com o passar dos anos. Até 1980, autismo não era considerado como uma entidade separada da esquizofrenia. Em 1987, o DSM-III-R instituiu critérios diagnósticos com uma perspectiva de desenvolvimento, e foram estabelecidos dois diagnósticos, encampados sob o termo "transtorno invasivo (ou global) do desenvolvimento": (1) autismo; e (2) transtorno invasivo (ou global) do desenvolvimento não-especificado (TID-NE). Na prática, os TID ou transtornos do espectro autista (TEA) têm sido usados como categorias diagnósticas em indivíduos com déficits na interação social, déficits em linguagem/comunicação e padrões repetitivos do comportamento. Os critérios do DSM-IV para autismo têm um grau elevado de especificidade e sensibilidade em grupos de diversas faixas etárias e entre indivíduos com habilidades cognitivas e de linguagem distintas¹⁶.

Não obstante, há uma necessidade de identificação de subgrupos homogêneos de indivíduos autistas tanto para finalidades práticas quanto de pesquisa. As subdivisões estabelecidas pelo DSM-IV, encampadas sob o termo mais geral "TID", são uma tentativa de atender a necessidades científicas de pesquisa, bem como permitir o desenvolvimento de serviços que supram as necessidades de indivíduos com autismo e distúrbios relacionados¹⁷ (Tabelas 3, 4 e 5).

Tabela 2 - Critério diagnóstico para distúrbio autista (DSM-IV, 1994)

-
- A.** Pelo menos seis dos 12 critérios abaixo, sendo dois de (1) e pelo menos um de (2) e (3)
- 1)** Déficits qualitativos na interação social, manifestados por:
- dificuldades marcadas no uso de comunicação não-verbal
 - falhas do desenvolvimento de relações interpessoais apropriadas no nível de desenvolvimento
 - falha em procurar, espontaneamente, compartilhar interesses ou atividades prazerosas com outros
 - falta de reciprocidade social ou emocional
- 2)** Déficits qualitativos de comunicação, manifestados por:
- falta ou atraso do desenvolvimento da linguagem, não compensada por outros meios (apontar, usar mímica)
 - déficit marcado na habilidade de iniciar ou manter conversação em indivíduos com linguagem adequada
 - uso estereotipado, repetitivo ou idiossincrático de linguagem
 - inabilidade de participar de brincadeiras de faz-de-conta ou imaginativas de forma variada e espontânea para o seu nível de desenvolvimento
- 3)** Padrões de comportamento, atividades e interesses restritos e estereotipados:
- preocupação excessiva, em termos de intensidade ou de foco, com interesses restritos e estereotipados
 - aderência inflexível a rotinas ou rituais
 - maneirismos motores repetitivos e estereotipados
 - preocupação persistente com partes de objetos
- B.** Atrasos ou função anormal em pelo menos uma das áreas acima presente antes dos 3 anos de idade
- C.** Esse distúrbio não pode ser melhor explicado por um diagnóstico de síndrome de Rett ou transtorno desintegrativo da infância
-

Embora, com os critérios do DSM-IV, tenha ficado mais fácil entender cada um dos TID, questões como a de se o autismo e a síndrome de Asperger representam entidades clínicas distintas ou se são variantes de um mesmo distúrbio, e também se transtorno desintegrativo é uma entidade diagnóstica válida, ainda não foram resolvidas¹⁷. Além disso, a inclusão da síndrome de Rett dentro da categoria geral de TID deve ser interpretada apenas como refletindo a observação de que meninas com essa síndrome apresentam comportamentos semelhantes aos de autistas. Deve-se enfatizar que a principal intenção dos critérios propostos para diagnosticar autismo e distúrbios relacionados deve

Tabela 3 - Subgrupos do DSM-IV para transtornos invasivos de desenvolvimento

Autismo
 Síndrome de Rett
 Transtorno desintegrativo da infância
 Transtorno invasivo de desenvolvimento não-específico
 Síndrome de Asperger

Tabela 4 - Critérios diagnósticos para síndrome de Asperger

-
- A.** Déficits qualitativos na interação social, manifestados por, pelo menos, dois dos seguintes:
- déficit marcado no uso de comportamentos não-verbais, tais como contato visual, expressão facial, postura corporal e gestos para regular a interação social
 - incapacidade de estabelecer relações com seus pares de acordo com o seu nível de desenvolvimento
 - falta de um desejo espontâneo de compartilhar situações agradáveis ou interesses (como, por exemplo, mostrando ou apontando para objetos de interesse)
 - falta de reciprocidade emocional ou social
- B.** Padrões de comportamento, atividades e interesses restritos e estereotipados, manifestados por:
- preocupação excessiva, em termos de intensidade ou de foco, com interesses restritos e estereotipados
 - aderência inflexível a rotinas ou rituais
 - maneirismos motores repetitivos e estereotipados
 - preocupação persistente com partes de objetos
- C.** Esse transtorno causa distúrbios clinicamente significativos em termos sociais, ocupacionais ou em outras áreas importantes de funcionamento
- D.** Não há atraso clinicamente significativo de linguagem (por exemplo, palavras isoladas aos 2 anos, frases aos 3 anos)
- E.** Não há atraso clinicamente significativo do desenvolvimento cognitivo, de habilidades de auto-ajuda, de comportamentos adaptativos (excetuando-se interação social) e de curiosidade em relação ao seu ambiente durante a infância
- F.** Não há critérios suficientes para o diagnóstico de outro transtorno invasivo de desenvolvimento ou esquizofrenia
-

Tabela 5 - Critérios diagnósticos para transtorno desintegrativo da infância

-
- A.** Desenvolvimento aparentemente normal até, pelo menos, os 2 primeiros anos de idade, manifestado pela presença de comunicação verbal e não-verbal, interação social, habilidade lúdica e comportamentos adaptativos apropriados
- B.** Perda clinicamente significativa, antes dos 10 anos de idade, de habilidades previamente adquiridas em, pelo menos, duas das seguintes áreas:
- linguagem expressiva ou receptiva
 - habilidades adaptativas ou sociais
 - controles esfínterianos
 - habilidade lúdica
 - habilidades motoras
- C.** Deficiências funcionais qualitativas em pelo menos duas das seguintes áreas:
- interação social (uso de comunicação não-verbal, desenvolvimento de relações interpessoais, reciprocidade social ou emocional)
 - comunicação (desenvolvimento de linguagem, habilidade de iniciar ou manter conversação, uso estereotipado, repetitivo ou idiossincrático de linguagem, habilidade de brincar de forma variada e espontânea)
 - padrões de comportamento, atividades e interesses restritos, repetitivos e estereotipados, incluindo maneirismos motores e estereotipias
- D.** Não há critérios suficientes para o diagnóstico de outro transtorno invasivo de desenvolvimento ou esquizofrenia
-

ser a de reduzir as divergências entre pesquisadores e clínicos a respeito da delimitação desses distúrbios em um nível comportamental (tipologia) ou biológico (etiologia) (Tabela 6).

Tabela 6 - Patologias potencialmente associadas ao autismo

Congênicas/Adquiridas	Genéticas/Metabólicas
Rubéola	Cromossomopatias (X-frágil, etc.)
Toxoplasmose	Esclerose tuberosa
Citomegalovírus	Neurofibromatose
Síndrome de Moebius	Amaurose congênita de Leber
Hipomelanose de Ito	Fenilcetonúria
Síndrome de Dandy-Walker	Histidinemia
Síndrome de Cornelia de Lange	Lipofuccinose ceróide
Síndrome de Soto	Doença celíaca
Síndrome de Goldenhar	Distúrbios do metabolismo das purinas
Síndrome de Williams	Adrenoleucodistrofia
Microcefalia	Distrofia muscular de Duchenne
Hidrocefalia	Síndrome de Angelman
Síndrome de Joubert	
Encefalite/Meningite	
Síndrome de West	
Intoxicação por chumbo	
Cirurgia de meduloblastoma de cerebelo	

A descoberta do gene responsável por 80% dos casos de síndrome de Rett (MECP2)¹⁸, com todas as suas potenciais conseqüências, não só para o estudo dos processos neurobiológicos dessa síndrome mas também para o entendimento dos mecanismos básicos dos distúrbios de neurodesenvolvimento, reforça a importância de se tentar estabelecer subgrupos o mais homogêneos possíveis. O diagnóstico de uma condição médica ou neurológica associada em um indivíduo autista define os sintomas clínicos em nível neurobiológico, mas não exclui o diagnóstico de autismo, que é definido em um nível comportamental. Um exemplo seria o de uma pessoa com comportamentos que preenchem requisitos para o diagnóstico de autismo e que tem um exame cromossômico com X-frágil. Neste caso, os sintomas comportamentais seriam consistentes com um diagnóstico de autismo (com todas as implicações que isso possa ter em termos de manejo e prognóstico), e a causa biológica para essa síndrome comportamental seria a síndrome do X-frágil (com as devidas conseqüências em termos genéticos e de prognóstico). Ainda não está claro se os novos critérios propostos pelo DSM-IV para TID conseguirão atingir este objetivo.

As várias patologias associadas com os TID suportam a hipótese de que as manifestações comportamentais que definem este complexo de sintomas podem ser secundárias a uma grande variedade de insultos ao cérebro. A heterogeneidade desses distúrbios pode ser devida a etiologias distintas ou a uma combinação de fatores, tais como etiologia, predisposição genética e fatores ambientais. A associação entre autismo e esclerose tuberosa (ET) é particularmente interessante. A prevalência de ET em autistas é de 1-4% (significativamente maior do que a prevalência de X-frágil e autismo), enquanto que 25% de pacientes com ET são autistas e 40-50% preenchem critérios para TID. Essa associação provavelmente se deve a anormalidades na organização cerebral ligadas aos genes da ET (TSC1 no cromossoma 9q34 e TSC2 no cromossoma 16p13.3) e/ou a complicações da ET, tais como retardo mental e epilepsia grave no primeiro ano de vida (síndrome de West)¹⁹.

Mesmo quando distúrbios autistas são diagnosticados adequadamente, isto é, utilizando critérios diagnósticos apropriados, há uma variação considerável no perfil sintomático, dependendo da etiologia subjacente²⁰. O diagnóstico de autismo requer uma apreciação clínica cuidadosa: avaliações de linguagem e neuropsicologia, bem como exames complementares (por exemplo, estudos de cromossomas incluindo DNA para X-frágil e estudos de neuroimagem ou neurofisiologia, quando apropriados) podem ser necessários em casos específicos, para permitir identificar subgrupos mais homogêneos, de acordo com o fenótipo comportamental e a etiologia. Somente assim conseguiremos obter uma compreensão da patofisiologia desses distúrbios e estabelecer intervenções e prognósticos mais específicos.

A avaliação de indivíduos autistas requer uma equipe multidisciplinar e o uso de escalas objetivas. Técnicas estruturadas existem e devem ser utilizadas para a avaliação tanto do comportamento social das crianças (atenção conjunta, contato visual, expressão facial de afeto) quanto da sua capacidade de imitação. Uma das escalas de avaliação mais usada é a *Childhood Autism Rating Scale (CARS)*²¹, que consiste em uma entrevista estruturada de 15 itens (podendo ser aplicada em 30-45 minutos) com os pais ou responsáveis de uma criança autista maior de 2 anos de idade. A cada um dos 15 itens, aplica-se uma escala de sete pontos, o que permite classificar formas leves/moderadas ou severas de autismo.

Outro instrumento de avaliação comumente utilizado é a Escala de Comportamento Adaptativo de Vineland, que tem potencial para medir desenvolvimento social em uma população normal e cujos resultados podem ser comparados com os de indivíduos autistas²².

As duas baterias mais detalhadas de avaliação psicológica usadas para o diagnóstico de autismo, principalmente em pesquisa, são o Sistema Diagnóstico de Observação do Autismo (conhecido pela sigla ADOS, em inglês) e a entrevista diagnóstica de autismo (ADI, em inglês). Em conjunto, elas representam uma entrevista estruturada bastante completa e um método de observação para avaliar objeti-

vamente a habilidade social, de comunicação e o comportamento de indivíduos autistas, que podem variar de crianças sem linguagem até adultos capazes de comunicar-se relativamente bem²³⁻²⁵. Seu uso tornou-se padrão em estudos de pesquisa sobre autismo nos anos 90. Um estudo recente investigou déficits específicos de “comunicação social” em crianças com TEA utilizando o ADOS; três fatores foram identificados: atenção conjunta, reciprocidade afetiva e teoria da mente²⁶. Esses três domínios de comunicação são centrais ao crescimento social em crianças típicas e, quando não se desenvolvem apropriadamente, são responsáveis por déficits básicos no espectro de distúrbios de comunicação social.

Neuropatologia e neuroimagem

O entendimento atual da neuropatologia do autismo é baseada nos trabalhos de Bauman & Kemper²⁷⁻²⁹, que encontraram alterações neuropatológicas consistentes no sistema límbico e nos circuitos cerebelares de 11 cérebros estudados até o momento. As células do sistema límbico (hipocampo, amígdala, corpos mamilares, giro anterior do cíngulo e núcleos do septo) são pequenas no tamanho e aumentadas em número por unidade de volume (densidade celular aumentada) em comparação a controles. Isso levou os autores a postularem um atraso no desenvolvimento maturacional dos circuitos do sistema límbico. Nos cerebros estudados, foi encontrado um número diminuído de células de Purkinje, especialmente no neocerebelo pósterolateral e no córtex arquitebelar adjacente (porções posterior e inferior do cerebelo). É importante salientar que o núcleo olivar inferior, nos cérebros estudados, não apresentava a perda neuronal retrógrada esperada (secundária à perda de células de Purkinje). Isso sugere que as alterações ocorridas nesses cérebros de indivíduos autistas aconteceram ao redor das 30 semanas de gestação, antes do estabelecimento da conexão entre a oliva e as células de Purkinje.

Observações recentes sugerem que a organização minicolunar cerebral é anormal em autistas. Minicolunas são estruturas radiais muito finas (30-60 μ) que representam o menor nível de organização cortical vertical. Em autistas, um número maior de minicolunas, menores e menos compactas do que o esperado, tem sido descrito. Esses achados sugerem que anormalidades na proliferação de células neuronais precursoras ou alterações na arquitetura minicolunar por causas diversas poderiam estar relacionadas com a neuropatologia do autismo e de outros distúrbios do desenvolvimento²⁹⁻³¹.

Estudos de neuroimagem em autistas chegaram a resultados diversos, como seria de se esperar considerando a heterogenicidade clínica dos TEA. As anormalidades corticais relatadas incluem o aumento do volume do ventrículo lateral esquerdo ou biventricular, a presença de malformações corticais, tais como polimicrogiria, esquizencefalia e macrogiria³⁰⁻³³. Nenhum desses achados são consistentes ou específicos de autismo. As anormalidades das estruturas da fossa posterior descritas em autistas incluem a hipoplasia dos lóbulos VI e VII do vermis cerebelar e hipoplasia do

tronco cerebral³⁴⁻³⁶. Os achados de alterações cerebelares não foram adequadamente reproduzidos, e alguns investigadores acreditam que pudessem ser relacionados a fatores técnicos e metodológicos^{37,38}. Courchesne et al. realizaram uma meta-análise de dados de vários laboratórios e sugeriram uma distribuição bimodal nas medidas do vermis cerebelar nos autistas estudados. Encontraram dois subgrupos, um com hipoplasia e outro com hiperplasia dos lóbulos VI e VII do vermis. Mais de 80% dos pacientes caiu no grupo de hipoplasia. Além das diferenças entre os grupos, ambos diferiram significativamente dos controles^{39,40}.

Há uma clara discrepância entre estudos neuropatológicos e de neuroimagem em autismo. Achados neuropatológicos mostraram que as anormalidades anatômicas mais significativas estão nas porções posterior e inferior dos hemisférios cerebelares e envolvem perda celular. Essa perda celular tem sido observada em todo o cerebelo e afeta o vermis uniformemente. Entretanto, os estudos de neuroimagem demonstram uma perda de volume confinada, na maior parte, aos lóbulos VI e VII. O vermis, portanto, pode vir a tornar-se o melhor indicador *in vivo* de que o cerebelo, como um todo, apresenta anormalidades em autistas, e essa ênfase dos estudos de neuroimagem em relação aos lóbulos I-IV e VI-VII pode meramente refletir a facilidade e a confiabilidade com que essas estruturas podem ser medidas⁴¹. Outros estudos usaram os dados acima para demonstrar que, nas crianças com hipoplasia cerebelar e autismo, o grau de hipoplasia pode ser correlacionado com respostas de atenção mais lentas a estímulos visuais quando se utiliza um paradigma espacial de atenção; isso está de acordo com a literatura, que sugere ter o cerebelo papel importante, não somente no autismo, mas também em uma série de outros distúrbios envolvendo as funções cognitivas mais elevadas⁴².

Dados recentes postulam que déficits de memória e de aprendizagem de procedimento são importantes no autismo e poderiam estar relacionados com transtornos da função cerebelar⁴³.

Várias análises morfométricas utilizando ressonância magnética têm sido publicadas estudando a relação entre medida da circunferência da cabeça, volume cerebral e autismo^{44,45}.

O tamanho da cabeça de autistas tende a ser semelhante ao de crianças típicas ao nascer^{50,51}. No entanto, entre 2 e 4 anos de idade, 90% dos autistas têm volume cerebral maior do que a média para crianças da mesma idade, e 37% tem macrocefalia⁴⁶.

Estudos de neuroimagem sugerem um padrão anormal de desenvolvimento cerebral em autistas, com um crescimento acelerado durante os primeiros anos de vida seguido por uma desaceleração em algumas regiões do cérebro, enquanto em outras áreas há uma parada do crescimento.

Em um grupo de autistas entre 8 e 46 anos de idade comparado a um grupo controle, foi encontrado aumento no volume cerebral dos autistas entre 8 e 12 anos de idade, mas não naqueles com mais de 12 anos⁴⁷. Courchesne et al. reportaram que 90% de meninos autistas entre 2 e 4 anos

de idade tinham um maior volume de substância branca cerebral e cerebelar e de massa cinzenta cerebral em relação a controles, o que não foi observado em autistas de mais idade⁴⁸. O aumento do volume cerebral em crianças autistas muito jovens parece seguir um gradiente ântero-posterior: os lobos frontais são os que mostram crescimento maior, e o oposto ocorre nas regiões occipitais^{49,50}.

Estudos recentes têm utilizado ressonância magnética funcional (fMRI) para estudar áreas de processamento social em casos de autismo. Normalmente, durante um exame de fMRI, há uma acentuada ativação do giro fusiforme (área facial fusiforme) em resposta a figuras de faces, que está marcadamente diminuída em autistas, os quais tendem a ativar outras regiões (frontais, occipitais). A hipotivação da área fusiforme facial independe de idade ou quociente de inteligência, mas parece ser relacionada com o grau de déficit social e poderá vir a ser utilizada como um marcador biológico que pode ser replicado em autistas. Essa área de pesquisa em autismo reforça a idéia de um circuito social envolvendo o giro fusiforme (reconhecimento de faces), a amígdala (atribuição de significado/"valor" emocional do que é visto), os giros temporais superior e médio (diferenciação de expressões faciais), bem como o córtex pré-frontal mesial, hipotálamo e o pulvinar⁵¹⁻⁵⁴.

Neuroquímica

A elevação nos níveis de serotonina nas plaquetas é o achado mais consistente em autistas. Foi sugerido que a elevação dos níveis de serotonina em autistas possa ser heterogênea, com um subgrupo em que haja aumento na captação de 5-HT e outro subgrupo com diminuição da ligação a receptores 5-HT₂⁵⁵. Só recentemente, possíveis relações entre serotonina, neurodesenvolvimento e autismo têm sido exploradas. Depleção de serotonina muito precocemente em fetos de ratos leva a uma redução permanente no número de neurônios em ratos adultos⁵⁶. Por outro lado, níveis persistentemente elevados de serotonina poderiam indicar um déficit na eliminação de sinapses em cérebros de autistas e poderiam contribuir para um aumento no número de minicolumnas corticais⁵⁷.

Chugani et al. reportaram uma série de trabalhos utilizando PET *scan* com o marcador alfa-metil-triptofânio. Um estudo mostrou síntese alterada de serotonina nos tratos dentato-tálamo-corticais em autistas do sexo masculino⁵⁸. Além disso, o período de síntese elevada de serotonina cerebral que ocorre em crianças típicas até os 5 anos de idade (capacidade de síntese 200% maior do que em adultos) não parece ocorrer em crianças com autismo. Nestas, a capacidade de síntese de serotonina aumenta gradualmente dos 2 aos 11 anos de idade, alcançando valores 1,5 vezes maiores do que aqueles observados em adultos típicos^{59,60}.

Eletrofisiologia

Crianças autistas apresentam de 13 a 83% de eletroencefalogramas (EEG) anormais⁶¹. A variabilidade nas por-

centagens entre esses estudos provavelmente pode ser explicada pelos diferentes critérios usados para o diagnóstico clínico de autismo, pelas patologias associadas e por métodos distintos de obtenção e interpretação dos exames. EEGs de duração prolongada têm uma probabilidade significativamente maior de identificar anormalidades do que estudos de rotina, ao menos em crianças com TEA e história de regressão. Vídeo-EEGs de 23 horas de duração em crianças com TEA e regressão, mas sem história de convulsões, mostraram anormalidades epileptiformes em 46% dessas crianças^{62,63}.

Magnetoencefalografia em crianças com TEA e regressão (e com suspeita de convulsões) mostraram atividade epileptiforme em 82% das crianças estudadas⁶⁴. A alta incidência de convulsões e de anormalidades epileptiformes em TEA são particularmente interessantes em vista de achados a respeito do papel da amígdala no autismo, já que esta é uma região altamente epileptogênica.

Estudos com potenciais evocados auditivos ou de resposta de latência média não mostraram anormalidades consistentes em pacientes autistas sem retardo mental⁶⁵. Klin⁶⁶ revisou a literatura sobre TEA e autismo e encontrou resultados bastante contraditórios, com alguns estudos mostrando prolongamento e outros diminuição, e outros, ainda, nenhuma anormalidade na latência de condução central. Problemas de audição podem coexistir com autismo, e isso necessita ser levado em consideração tanto no nível clínico quanto nos estudos de potencial evocado⁶⁷. Anormalidades em potenciais endógenos ou evento-relacionados têm sido relatadas e sugerem alterações no processamento cortical^{68,69}.

Genética

Estudos genéticos têm demonstrado um risco aumentado de recorrência de autismo: aproximadamente 3 a 8% em famílias com uma criança autista^{75,76}. A porcentagem de concordância para o diagnóstico de autismo em gêmeos monozigóticos é de pelo menos 60% se forem usados critérios estritos para autismo (DSM-IV), de 71% para TEA e de até 92% com um espectro mais amplo de distúrbios de linguagem/socialização^{70,71}.

Análises de ligação estudando todo o genoma têm encontrado os sinais mais fortemente positivos de correlação nos cromossomos 2, 7, 1 e 17, particularmente em 2q e 7q, e de maneira menos importante nos cromossomos 1, 9, 13, 15, 19, 22 e X⁷²⁻⁷⁴. A "ligação" entre os cromossomos 2 e 7 e autismo é particularmente robusta quando se estudam somente autistas com déficits severos de linguagem.

O Consórcio Internacional para o Estudo da Genética Molecular do Autismo, em 1998, encontrou evidência de suscetibilidade no braço longo do cromossoma 7 (7q31), em uma região previamente associada a um distúrbio familiar severo de linguagem, mas somente no subgrupo de 56 famílias do Reino Unido⁷⁵. Outros estudos encontraram pouca evidência dessa suscetibilidade^{77,78}. O gene responsável por esse transtorno severo de linguagem foi identi-

cado como um fator de transcrição putativo (FOXP2)⁷⁹. Outro gene localizado no cromossoma 7 com uma possível associação com autismo é o gene que codifica a reelina (RELN). Essa proteína extracelular serve de guia para a migração neuronal durante o desenvolvimento cerebral, principalmente do córtex cerebral, do cerebelo, do hipocampo e do tronco cerebral^{80,81}.

Ingram et al. mostraram que há significância estatística na frequência de variações alélicas do gene HOXA1 em uma população de autistas quando comparada a dois grupos de não-autistas⁸². Os genes HOXA1 e HOXB1 são críticos para o desenvolvimento das estruturas medulares caudais do feto e são expressados somente na terceira semana pós-concepção, quando o tubo neural está sendo formado, e parecem estar particularmente envolvidos na formação do núcleo olivar superior e dos núcleos do facial e abducente. Esse estudo sugere um papel para o gene HOXA1 na suscetibilidade para autismo e implica uma relação entre a fase mais precoce de formação do tronco cerebral na etiologia dos TEA. Apesar do grande interesse despertado pelos trabalhos originais, os dados relativos a uma possível associação entre autismo, reelina e HOXA1 têm sido inconsistentes⁸³⁻⁸⁵.

Vários estudos têm descrito uma possível associação entre autismo e duplicações citogenéticas do braço proximal do cromossoma 15⁸⁶⁻⁹⁰. Nessa mesma região encontram-se as deleções responsáveis pelas síndromes de Prader-Willi e de Angelman. Foi relatada uma alta associação entre autismo e síndrome de Angelman⁹¹. No entanto, nenhuma das crianças autistas com duplicação inversa de 15q11-q13 tinham características clínicas de síndrome de Angelman ou Prader-Willi. Tem sido descrita uma associação com 15q11-q13 em um grande grupo de indivíduos autistas⁹² e polimorfismo genético envolvendo o cromossoma 15, com um marcador numa subunidade do gene para receptor GABAa⁹³. No entanto, dos quatro grandes estudos colaborativos, apenas o francês corroborou este achado.

Uma relação entre autismo e a transmissão preferencial de alelos de marcadores genéticos de dois genes transportadores de serotonina tem sido sugerida⁹⁴. Esses achados, no entanto, não foram replicados em um estudo posterior⁹⁵.

A relação entre fatores genéticos na expressão de um distúrbio do espectro autista e o papel de eventos não-genéticos em determinar a severidade desses distúrbios ainda requerem muita investigação⁹⁶. Autismo é um transtorno genético complexo e, com base nos baixos escores obtidos nos estudos colaborativos de genoma, tem sido sugerido que entre 5 a 100 *loci* possam estar envolvidos na suscetibilidade para TEA. Embora múltiplos cromossomas tenham sido implicados com autismo, nenhuma resposta definitiva foi encontrada⁹⁷⁻⁹⁹.

Intervenções terapêuticas

O manejo de autistas requer uma intervenção multidisciplinar. As bases do tratamento envolvem técnicas de mudança de comportamento, programas educacionais ou de trabalho e terapias de linguagem/comunicação. É essen-

cial trabalhar com psicólogos ou educadores bem treinados em análise comportamental funcional e em técnicas de mudança de comportamento. Além dos déficits sociais e cognitivos, os problemas de comportamento são uma grande preocupação, já que representam as dificuldades que mais freqüentemente interferem na integração de crianças autistas dentro da família e da escola, e de adolescentes e adultos na comunidade. Em crianças, esses problemas incluem hiperatividade, desatenção, agressividade e comportamentos automutilantes. As dificuldades comportamentais persistem em uma proporção significativa de adolescentes e adultos, e a agressividade e os comportamentos automutilantes podem aumentar na adolescência. As respostas anormais a estímulos sensoriais, tais como sons altos, supersensitividade tátil, fascínio por determinados estímulos visuais e alta tolerância a dor, também contribuem para os problemas de comportamento dos autistas. Distúrbios de humor e de afeto são comuns e podem ser manifestados por crises de riso ou de choro sem razão aparente, falta de percepção de perigo ou, ao contrário, medo excessivo, ansiedade generalizada, ataques de cólera, comportamento automutilante ou reações emocionais ausentes ou diminuídas¹⁰⁰.

Movimentos anormais são comuns em autistas e incluem as estereotípias (movimentos repetitivos das mãos, balanço repetitivo do corpo ou movimentos complexos do corpo), bem como as anormalidades de postura e uma variedade de outros movimentos involuntários¹⁰¹. As estereotípias persistem em um número significativo de adultos autistas (mesmo aqueles com alto nível funcional), mas se tornam, às vezes, "miniaturizadas"¹⁰².

Em adolescentes e adultos, a possibilidade de que movimentos anormais possam ser relacionados ao uso de neurolépticos deve ser considerada. Um estudo mostrou que as estereotípias típicas observadas em autistas não podem ser diferenciadas, com certeza, de discinesias¹⁰³. Este achado salienta a importância de caracterizar e quantificar movimentos anormais antes de se iniciar o uso de medicações.

Convulsões ocorrem em 16 a 35% de crianças autistas. A variabilidade na prevalência se deve às diferenças entre as populações estudadas quanto a patologias associadas. Os fatores de risco principais para a epilepsia são retardo mental severo e a combinação de deficiência mental severa com déficit motor (nesse caso, 40% das crianças tinham epilepsia associada)¹⁰⁴. Se déficits cognitivos e motores forem excluídos, o único outro fator associado a um risco aumentado de epilepsia em crianças com autismo é o tipo de déficit de linguagem. Qualquer tipo de convulsão pode ocorrer em crianças autistas. Uma observação interessante é a associação entre autismo e espasmos infantis (síndrome de West). Diversos estudos têm sugerido uma distribuição bimodal quanto ao risco de epilepsia em crianças com autismo: um pico de incidência no primeiro ano de vida e outro na adolescência¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Este segundo pico, na adolescência, alcança um máximo entre os 17-18 anos, diminuindo gradualmente a partir dessa idade e parece estar associado com a severidade do déficit cognitivo¹⁰⁸. O manejo de

convulsões em autistas não difere daquele em indivíduos sem autismo, porém o risco de convulsões pode tornar-se um fator na seleção dos medicamentos usados para tratar distúrbios comportamentais.

Um número significativo de autistas tem problemas relacionados com o sono, mas há poucos estudos sobre distúrbios do sono em autismo. Um trabalho recente com crianças não-autistas porém com outros distúrbios de desenvolvimento sugere que há uma relação estreita e quantificável entre alterações na arquitetura do sono e resultados de testes neuropsicológicos que avaliam atenção, concentração, velocidade psicomotora e funções cognitivas altas¹⁰⁹. O relacionamento entre distúrbios do sono e as manifestações comportamentais e cognitivas do autismo é uma área que requer mais pesquisa.

Farmacoterapia

O uso de medicamentos no autismo ainda é incipiente. Neurolépticos, especialmente o haloperidol, têm sido as drogas mais usadas para o tratamento de distúrbios comportamentais em autistas. No entanto, os efeitos colaterais potenciais desses medicamentos limitam o seu uso em processos crônicos, como o autismo. Tem sido demonstrado que o haloperidol diminui significativamente a agressividade, estereotipias e comportamentos automutilantes em autistas¹¹⁰⁻¹¹². Antipsicóticos atípicos também parecem ter efeitos positivos em “sintomas-alvo”, tais como irritabilidade, agressividade e hiperatividade em pacientes com TEA. Em um estudo multicêntrico controlado que foi pioneiro pelo número de pacientes autistas (101) e pela escolha de sintomas-alvos bem determinados, um grupo formado especificamente com o propósito de pesquisar o uso de psicofármacos em pediatria (*Research Unit in Pediatric Psychopharmacology* ou RUPP) demonstrou uma clara melhora em agressividade e irritabilidade nos pacientes tratados com risperidona (em doses de 0,5 a 3,5 mg/dia). A quantidade de estereotipias também diminuiu significativamente¹¹³. Efeitos colaterais, sedação e ganho de peso foram relativamente leves. Dados ainda não publicados com um seguimento de 4 meses, incluindo os pacientes que responderam à risperidona e aqueles que não responderam a placebo, sugerem que a resposta à medicação foi mantida por esse período de tempo.

Estudos não-controlados com um número bastante pequeno de pacientes usando olanzepina, quetiapina e ziprazidona sugerem que esses antipsicóticos atípicos talvez possam ter efeitos semelhantes aos da risperidona¹¹⁴⁻¹¹⁶. Efeitos colaterais potencialmente significativos, tais como elevação da prolactina e triglicerídeos (risperidona, quetiapina e olanzepina), um risco maior para desenvolver diabetes tipo 2 (olanzepina e possivelmente outros atípicos) e síndrome do QT prolongado (ziprazidona) tornam necessária a monitorização cuidadosa desses pacientes¹¹⁷⁻¹¹⁹.

A clomipramina (antidepressivo tricíclico e bloqueador não-seletivo da recaptção de serotonina) provou ser eficaz no tratamento de comportamento obsessivo-compulsivo e, mais recentemente, em sintomas obsessivo-compulsivos,

na redução de estereotipias e de comportamento automutilante em autistas. O risco de arritmias cardíacas, entre outros, tem limitado o seu uso^{120,121}.

Inibidores seletivos da captação de serotonina, tais como fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina e citalopram, têm sido usados em autistas na tentativa de diminuir comportamentos obsessivos, rituais e estereotipias com eficácia variável e, em geral, são bem tolerados¹²². Dois estudos controlados em autistas adultos (um com fluoxetina e um com fluvoxamina) mostraram diminuição de comportamentos repetitivos na comparação com o placebo¹²³. Acatisia ou “ativação excessiva” parece ser um efeito colateral dose-dependente relativamente freqüente.

Medicações com efeitos moduladores sobre o glutamato têm criado interesse no que diz respeito ao uso em autistas. Um estudo controlado utilizando amantidina em 39 autistas entre 5 e 15 anos sugere um efeito positivo em irritabilidade e hiperatividade, mas o tamanho da amostra pode ter sido demasiadamente pequeno¹²⁴. Lamotrigina, mesmo com níveis séricos altos, não mostrou diferenças significativas em relação ao placebo¹²⁵.

No momento, não há dados que suportem o uso de naltrexone para diminuir comportamentos automutilantes.

Bupiriona, um agonista de receptores 5HT, pode ter um efeito positivo ao diminuir ansiedade e, secundariamente, comportamentos estereotipados ou automutilantes¹²⁶.

A clonidina parece ser útil no tratamento de hiperatividade, impulsividade e comportamento agressivo, embora poucos estudos tenham sido feitos para confirmar esta impressão clínica¹²⁷.

Tem sido relatado que piridoxina (vitamina B6) e magnésio poderiam aumentar o nível de alerta e reduzir comportamentos automutilantes. A maioria desses estudos tinha problemas metodológicos, e seus resultados não têm sido confirmados em estudos controlados^{128,129}.

Em 1998, Horvath et al.¹³⁰ descreveram uma “melhora nas habilidades sociais e de linguagem” após a administração de secretina (um hormônio peptídico com 27 aminoácidos) endovenosa em três pacientes autistas com queixas gastrointestinais (a secretina é utilizada como parte de um teste diagnóstico endoscópico). Desde então, um grande número de crianças autistas tem recebido esse “tratamento”. Subseqüentemente, 13 estudos controlados e randomizados foram realizados, com um total de mais de 550 pacientes. Em 11 desses estudos (± 520 pacientes) não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo de pacientes que recebeu secretina e o grupo controle no que diz respeito a sintomas básicos de autismo ou comportamentos aberrantes.

Crianças com distúrbios do espectro autista, regressão em linguagem (agnosia verbal auditiva) e anormalidades epileptiformes no EEG, sem história de convulsões, têm sido descritas como tendo uma regressão autista epileptiforme (RAE). Em um número limitado de estudos com crianças nesse subgrupo de TEA, foram testados tratamentos como os utilizados em pacientes com síndrome de Landau-Kleffner. Quatro desses estudos eram descrições de casos em

que ácido valpróico foi usado em crianças com TEA sem história de convulsões mas com descargas epileptiformes no EEG^{131,132}. Um outro descreve o uso de esteróides em uma criança autista com agnosia verbal auditiva e regressão, mas com EEG normal¹³³. Há numerosos resumos e descrições de casos na literatura a respeito do uso de ácido valpróico e esteróides em crianças com RAE, mas são necessários estudos controlados. Um número pequeno de estudos em crianças com regressão autista e epilepsia (história clínica de convulsões) tem sugerido a possibilidade do uso de técnicas de cirurgia de epilepsia, com resultados positivos^{134,135}. Nesses casos, as crianças sofriam de epilepsia intratável, e essa foi a indicação do procedimento cirúrgico. Em um estudo, após cirurgia, houve melhora no controle das convulsões, mas não na sintomatologia autista¹³⁶. Por outro lado, Lewine et al.¹³⁷ descreveram melhoras de comportamento e linguagem em 12 de 18 crianças com TEA, regressão em linguagem, anormalidades epileptiformes multifocais e possíveis convulsões subclínicas (episódios de olhar fixo, piscadelas repetitivas, etc.), mas sem história clínica clara de convulsões após transecções subpi-ais múltiplas. Os resultados desse estudo são controversos e salientam a necessidade de estudos controlados para evitar intervenções inapropriadas e irreversíveis. Se considerarmos que a indicação de cirurgia para tratar sintomas comportamentais em crianças com síndrome de Landau-Kleffner ainda é controversa e precisa ser validada¹³⁸, seu uso em crianças com TEA é, presentemente, inaceitável.

Prognóstico

Em 1978, Lotter¹³⁹ revisou as publicações no campo do autismo até meados dos anos 70. Oito estudos do Reino Unido, três dos Estados Unidos e um da Bélgica foram apreciados. A conclusão desses estudos era de que o prognóstico de autismo é variável, mas que há uma tendência, em geral, para um prognóstico pobre, com 66% dos indivíduos tendo deficiências severas, com nenhum progresso social ou sendo incapazes de levar qualquer tipo de vida independente. Gillberg & Steffenburg¹⁴⁰ obtiveram resultados semelhantes em um estudo populacional. Em geral, o prognóstico de autismo é variável e, provavelmente, dependente da severidade das etiologias subjacentes¹⁰⁵. Estudos que têm acompanhado crianças autistas até a idade adulta revelaram que o prognóstico está relacionado com seu nível de habilidades, demonstrado em testes cognitivos e de linguagem. Aproximadamente 5 a 10% das crianças estudadas tornaram-se adultos independentes (1 a 2% com testes cognitivos e de linguagem normais), e em torno de 25% atingiram progresso considerável com algum grau de independência. Os restantes 65 a 70% continuam com déficits muito significativos e requerem um nível elevado de cuidados^{141,142}. Uma pesquisa feita no Japão¹⁴³ sugeriu que o prognóstico de indivíduos com autismo pode estar melhorando: 54 de 197 (27,4%) adultos autistas tinham alcançado um patamar social razoável (empregados e vivendo independente ou quase independentemente). As razões dadas para esse resultado melhor incluíram o fato de que esses indivíduos receberam intervenções intensivas e

precozes, de que o estudo incluía indivíduos de capacidade cognitiva elevada (*high-functioning*) e de que a boa situação econômica do Japão favorecia a oferta de empregos.

Os programas de intervenção precoce podem fazer uma diferença importante e produzir ganhos significativos e duradouros. Seria razoável supor que indivíduos com autismo e com outras patologias associadas, tais como ET, terão um prognóstico diferente daqueles sem distúrbios severos associados, mas isso não tem sido claramente demonstrado. Sabe-se que serviços educacionais e comunitários melhores e mais disponíveis poderão mudar o prognóstico de autistas a longo prazo^{143,144}.

Autismo é um distúrbio complexo que afeta o desenvolvimento social e cognitivo e, como tal, nos oferece uma oportunidade para entender e delimitar os sistemas neurais determinantes para a interação social e comunicação. O espectro de apresentações e de manifestações clínicas sugere uma heterogenicidade neurobiológica. A delimitação de subgrupos específicos de indivíduos dentro do espectro autista é essencial na busca de uma melhor compreensão de suas bases neurobiológicas. A cooperação entre neurologistas, psiquiatras, neurocientistas, psicólogos, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais e educadores é crucial não somente para impulsionar o entendimento dos TEA e permitir um manejo mais adequado desses indivíduos durante toda a sua vida, mas também para permitir uma visão mais clara do ser social como um todo.

Referências

1. Ajuriaguerra J. Las Psicosis Infantiles. In Manual de Psiquiatria Infantil. 4ª ed. Barcelona: Toray-Masson; 1977. p. 673-731.
2. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943;2:217-50.
3. Rutter M, Schopler E. Classification of pervasive developmental disorders: some concepts and practical considerations. *J Autism Dev Disord*. 1992;22:459-82.
4. Minshew NJ, Payton JB. New perspectives in autism, Part I: the clinical spectrum of autism. *Curr Probl Pediatr*. 1988;18:561-610.
5. Minshew NJ, Payton JB. New perspectives in autism, Part II: the differential diagnosis and neurobiology of autism. *Curr Probl Pediatr*. 1988;18:613-94.
6. Rapin I. Disorders of higher cerebral function in preschool children. Part I. *AJDC*. 1988;142:1119-24.
7. Rapin I. Disorders of higher cerebral function in preschool children. Part II. *AJDC*. 1988;142:1178-82.
8. Tuchman R, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children: I Clinical characteristics. *Pediatrics*. 1991;88:1211-18.
9. Schopler E. Convergence of learning disability, higher level autism and Asperger's syndrome. *J Autism Dev Disord*. 1985;15:359-60.
10. DSM-IV. Pervasive Developmental Disorders. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994. p. 65-78.
11. Rapin I. Autistic children: diagnosis and clinical features. *Pediatrics*. 1991;87:751-60.
12. Gillberg C, Coleman M. Prevalence of autism and autistic-like conditions. *The Biology of the Autistic Syndromes*. New York: Mac Keith Press; 1992. p. 85-95.
13. Fombonne E. Epidemiological trends in rates of autism. *Mol Psychiatry*. 2002;7 Suppl 2:4.
14. Wing L, Potter D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8:151.

15. Kurtzke J. Neuroepidemiology. In: Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Marsden C, editors. *Neurology in Clinical Practice*. Stoneham: Butterworth-Heinemann; 1991. p. 545-560.
16. Cohen DJ, Volkmar F, Anderson G, Klin A. Integrating biological and behavioral perspectives in the study and care of autistic individuals: the future. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 1993;30:15-32.
17. Rutter M, Schopler E. Classification of pervasive developmental disorders: some concepts and practical considerations. *J Autism Dev Disord*. 1992;22:459-82.
18. Percy A. Genetics of Rett syndrome: properties of the newly discovered gene and pathobiology of the disorder. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12:589-95.
19. Wiznitzer M. Autism and Tuberous Sclerosis. 3rd *Neurobiology of Disease in Children Symposium*. 32nd Annual Child Neurology Society Meeting, Miami, 2003.
20. Gillberg C, Coleman M. Theoretical considerations: CNS mechanisms underlying the autistic syndromes. In: *The Biology of the Autistic Syndromes*. New York: MacKeith Press; 1992. p. 283-295.
21. Schopler E, Reichler R, Renner B. *Childhood Autism Rating Scale (CARS)*. Los Angeles: Western Psychological Services; 1986.
22. Volkmar FR, Carter A, Sparrow SS, Cicchetti DV. Quantifying social development in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32:627-32.
23. LeCouteur A, Rutter M, Lord C, Rios P, Robertson S, Holdgrafer M, et al. Autism diagnostic interview: a standardized investigator-based instrument. *J Aut Dev Dis*. 1989;19:363-87.
24. Lord C. Methods and measures of behavior in the diagnosis of autism and related disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 1991;14:69-80.
25. Lord C, Pickles A, McLennan J, Rutter M, Bregman J, Folstein S, et al. Diagnosing autism: analyses of data from the Autism Diagnostic Interview. *J Autism Dev Disord*. 1997;27:501-17.
26. Robertson JM, Tanguay PE, L'Ecuyer S, Sims A, Waltrip C. Domains of social communication handicap in autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38:738-45.
27. Bauman M. Microscopic neuroanatomic abnormalities in autism. *Pediatrics*. 1991;87 Suppl 5:791-5.
28. Casanova M, Buxhoeveden D, Brown C. Clinical and macroscopic correlates of minicolumnar pathology in autism. *J Child Neurol*. 2002;17:692.
29. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology*. 2002;58:428-32.
30. Courchesne E. Neuroanatomic imaging in autism. *Pediatrics*. 1991;87:781-90.
31. Berthier ML, Bayes A, Tolosa ES. Magnetic resonance imaging in patients with concurrent Tourette's disorder and Asperger's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32:633-9.
32. Piven J, Berthier M, Starkstein S, Nehme E, Pearson G, Folstein S. Magnetic resonance imaging evidence for a defect of cerebral cortical development in autism. *Am J Psychiatry*. 1990;147:734-9.
33. Nowell M, Hackney D, Muraki A, Coleman M. Varied MR appearance of autism: Fifty-three pediatric patients having the full autistic syndrome. *Magn Reson Imaging*. 1990;8:811-16.
34. Courchesne E, Yeung-Courchesne BA, Press GA, Hesselink JR, Jernigan TL. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N Engl J Med*. 1988;318:1349-54.
35. Kleiman MD, Neff S, Rosman NP. The brain in infantile autism: are posterior fossa structures abnormal? *Neurology*. 1992;42:753-60.
36. Hashimoto T, Tayama M, Miyazaki M, Murakawa K, Kuroda Y. Brainstem and cerebellar vermis involvement in autistic children. *J Child Neurol*. 1993;8:149-53.
37. Holtum JR, Minshew NJ, Sanders RS, Phillips NE. Magnetic resonance imaging of the posterior fossa in autism. *Biol Psychiatry*. 1992;32:1091-101.
38. Courchesne E, Saitoh O, Yeung-Courchesne R, Press GA, Lincoln AJ, Haas RH, et al. Abnormality of cerebellar vermal lobules VI and VII in patients with infantile autism: identification of hypoplastic and hyperplastic subgroups with MR imaging. *Ajr Am J Roentgenol*. 1994;162:123-30.
39. Courchesne E. New evidence of cerebellar and brainstem hypoplasia in autistic infants, children and adolescents: the MR imaging study by Hashimoto and colleagues. *J Autism Dev Disord*. 1995;25:19-22.
40. Filipek PA. Quantitative magnetic resonance imaging in autism: the cerebellar vermis. *Curr Opin Neurol*. 1995;8:134-8.
41. Harris NS, Courchesne E, Townsend J, Carper RA, Lord C. Neuroanatomic contributions to slowed orienting of attention in children with autism. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1999;8:61-71.
42. Schmahmann J. The cerebellum in autism: clinical and anatomic perspectives. In: Bauman M, Kemper T, editors. *The neurobiology of autism*. Baltimore: John Hopkins University Press; 1994. p. 195-226.
43. Mostofsky SH, Goldberg MC, Landa RJ, Denckla MB. Evidence for a deficit in procedural learning in children and adolescents with autism: implications for cerebellar contribution. *J Int Neuropsychol Soc*. 2000;6:752-9.
44. Fidler D, Bailey J, Smalley S. Macrocephaly in autism and other pervasive developmental disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:737-40.
45. Fombonne E, Roge B, Claverie J, Courty S, Fremolle J. Microcephaly and macrocephaly in autism. *J Autism Dev Disord*. 1999;29:113-9.
46. Lainhart JE, Piven J, Wzorek M, Landa R, Santangelo SL, Coon H, et al. Macrocephaly in children and adults with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:282-90.
47. Aylward EH, Minshew NJ, Field K, Sparks BF, Singh N. Effects of age on brain volume and head circumference in autism. *Neurology*. 2002;59:351-4.
48. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*. 2001;57:245-54.
49. Carper R, Courchesne E. Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum sizes in children with autism. *Brain*. 2000;123:836-44.
50. Carper R, Moses P, Tigue Z, Courchesne E. Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *Neuroimage*. 2002;16:1038.
51. Klin A, Lones W, Schultz R, Volkmar F, Cohen D. Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:809-16.
52. Schultz R, Gauthier I, Klin A, Fulbright R, Anderson A, Volkmar F, et al. Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:331-40.
53. Schultz R, Grelotti D, Klin A, Kleinman J, van der Gaag C, Marols R, et al. The role of the fusiform face area in social cognition: implications for the pathobiology of autism. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2003;358:415-27.
54. Pierce K, Muller R, Ambrose J, Allen G, Courchesne E. Face processing occurs outside the fusiform "face area" in autism: evidence from functional MRI. *Brain*. 2001;124:2059-73.
55. Anderson G. Genetics of childhood disorders: XLV. Autism, part 4: serotonin in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41:1513.
56. Whitaker-Azmitia P. Serotonin and brain development: role in human developmental diseases. *Brain Res Bull*. 2001;56:479-85.
57. Keller F, Persico A. The neurobiological context of autism. *Mol Neurobiol*. 2003;28:1-22.
58. Chugani DC, Muzik O, Behen M, Rothermel R, Janisse JJ, Lee J, et al. Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann Neurol*. 1999;45:287-95.
59. Muller RA, Chugani DC, Behen ME, Rothermel RD, Muzik O, Chakraborty PK, et al. Impairment of dentato-thalamo-cortical pathway in autistic men: language activation data from positron emission tomography. *Neurosci Lett*. 1998;245:1-4.
60. Chugani DC, Muzik O, Rothermel R, Behen M, Chakraborty P, Mangner T, et al. Altered serotonin synthesis in the dentato-thalamocortical pathway in autistic boys. *Ann Neurol*. 1997;42:666-9.
61. Chugani DC. Role of altered brain serotonin mechanisms in autism. *Mol Psychiatry*. 2002;7 Suppl 2:16-7.
62. Tuchman R, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics*. 1997;99:560.
63. Tuchman R, Jayakar P, Yaylali I, Villalobos R. Seizures and EEG findings in children with autism spectrum disorders. *CNS Spectrums*. 1997;3:61-70.
64. Lewine JD, Andrews R, Chez M, Patil AA, Devinsky O, Smith M, et al. Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 1999;104:405-18.

65. Grillon C, Courchesne E, Akshoomoff N. Brainstem and middle latency auditory evoked potentials in autism and developmental language disorder. *J Autism Dev Dis.* 1989;19:255-69.
66. Klin A. Auditory brainstem responses in autism: brainstem dysfunction or peripheral hearing loss? *J Autism Dev Disord.* 1993;23:15-35.
67. Jure R, Rapin I, Tuchman RF. Hearing-impaired autistic children. *Dev Med Child Neurol.* 1991;33:1062-72.
68. Lincoln AJ, Courchesne E, Harms L, Allen M. Contextual probability evaluation in autistic, receptive developmental language disorder, and control children: event-related brain potential evidence. *J Autism Dev Disord.* 1993;23:37-58.
69. Lotspeich LJ, Ciaranello RD. The neurobiology and genetics of infantile autism. *Int Rev Neurobiol.* 1993;35:87-129.
70. Folstein S, Piven J. Etiology of autism: genetic influences. *Pediatrics.* 1991;87:767-73.
71. Folstein S, Rutter M. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry.* 1977;18:29-321.
72. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med.* 1995;25:63-77.
73. Petit E, Hérault J, Martineau J, Perrot A, Barthelemy C, Hameury L, et al. Association study with two markers of a human homegene in infantile autism. *J Med Genet.* 1995;32:269-74.
74. Gutknecht I. Full-genome scans with autistic disorders: a review. *Behav Genet.* 2001;31:113-23.
75. Shao Y, Wolpert CM, Raiford KL, Menold MM, Donnelly SL, Ravan SA, et al. Genomic screen and follow-up analysis for autistic disorders. *Am J Med Genet.* 2002;114:99-105.
76. Fisher S, Vargha-Kadem F, Watkins K, Monaco A, Pembrey M. Localization of a gene implicated in a severe speech and language disorder. *Nat Genetics.* 1998;18:16-170.
77. Philippe A, Martinez M, Guilloud-Bataille M, Gillberg C, Rastam M, Sponheim E, et al. Genome-wide scan for autism susceptibility genes. Paris Autism Research International Sibpair Study. *Hum Mol Genet.* 1999;8:805-12.
78. Risch N, Spiker D, Lotspeich L, Nouri N, Hinds D, Hallmayer J, et al. A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet.* 1999;65:493-507.
79. Collaborative Linkage Study of Autism. An autosomal genomic screen for autism. *Am J Med Genet.* 1999;88:600-15.
80. Lai CS, Fisher SE, Hurst JA, Vargha-Khadem F, Monaco AP. A fork-head domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature.* 2001;413:519-23.
81. Persico AM, D'Agruma L, Maiorano N, Totaro A, Militerni R, Bravaccio C, et al. Reelin gene alleles and haplotypes as a factor predisposing to autistic disorder. *Mol Psychiatry.* 2001;6:150-9.
82. Fatemi S, Stary J, Halt A, Realmutto G. Dysregulation of reelin and Rel-2 proteins in autistic cerebellum. *J Autism Dev Disord.* 2001;31:529-35.
83. Ingram J, Stodgell C, Hyman S, Figlewics D, Weitkamp L, Rodier P. Discovery of allelic variants of HOXA1 and HOXB1: genetic susceptibility to autism spectrum disorders. *Teratology.* 2000;62:393-405.
84. Krebs MO, Betancur C, Leroy S, Bourdel MC, Gillberg C, Leboyer M, et al. Absence of association between a polymorphic GGC repeat in the 5' untranslated region of the reelin gene and autism. *Mol Psychiatry.* 2002;7:801-4.
85. Li J, Tabor HK, Nguyen L, Gleason C, Lotspeich LJ, Spiker D, et al. Lack of association between HoxA1 and HoxB1 gene variants and autism in 110 multiplex families. *Am J Med Genet.* 2002;114:24-30.
86. Talebizadeh Z, Bittel DC, Miles JH, Takahashi N, Wang CH, Kibiryeveva N, et al. No association between HOXA1 and HOXB1 genes and autistic spectrum disorders (ASD). *J Med Genet.* 2002;39:e70.
87. Baker P, Piven J, Schwartz S, Patil S. Brief report: duplication of chromosome 15q11-13 in two individuals with autistic disorder. *Autism Dev Disord.* 1994;24:529-35.
88. Bunday S, Hardy C, Vickers S, Kilpatrick MW, Corbett JA. Duplication of the 15q11-13 region in a patient with autism, epilepsy and ataxia. *Dev Med Child Neurol.* 1994;36:736-42.
89. Flejter WL, Bennett-Baker PE, Ghaziuddin M, McDonald M, Sheldon S, Gorski JL. Cytogenetic and molecular analysis of inv dup(15) chromosomes observed in two patients with autistic disorder and mental retardation. *Am J Med Genet.* 1996;61:182-7.
90. Gillberg C, Steffenburg S, Wahlstrom J, Gillberg IC, Sjostedt A, Martinsson T, et al. Autism associated with marker chromosome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1991;30:489-94.
91. Hotopf M, Bolton P. A case of autism associated with partial tetrasomy 15. *J Autism Dev Disord.* 1995;25:41-9.
92. Steffenburg S, Gillberg CL, Steffenburg U, Kyllerman M. Autism in Angelman Syndrome: a population based study. *Pediatr Neurol.* 1996;14:131-6.
93. Pericak-Vance MA, Wolpert CM, Menold MM, Bass MP, DeLong GR, Beatty LM, Zimmerman A, et al. Linkage evidence supports the involvement of chromosome 15 in autistic disorder. *Am J Hum Genet.* 1997;61(4):A40.
94. Cook EH Jr, Courchesne RY, Cox NJ, Lord C, Gonen D, Guter SJ, et al. Linkage disequilibrium mapping with 15q-13 markers in autistic disorder. *Am J Hum Genet.* 1998;62:1077-83.
95. Cook EH Jr, Courchesne R, Lord C, Cox NJ, Yan S, Lincoln A, et al. Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Mol Psychiatry.* 1997;2:247-50.
96. Klauck SM, Poustka F, Benner A, Lesch KP, Poustka A. Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism? *Hum Mol Genet.* 1997;6:2233-8.
97. Vukicevic J, Siegel B. Pervasive developmental disorder in monozygotic twins. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1990;29:897-900.
98. Szatmari P. Heterogeneity and the genetics of autism. *J Psychiatry Neurosci.* 1999;24:159-65.
99. Salmon B, Hallmayer J, Rogers T, Kalaydjieva L, Petersen P, Nicholas P, et al. Absence of linkage and linkage disequilibrium to chromosome 15q11-q13 markers in 139 multiplex families with autism. *Am J Med Genet.* 1999;88:551-6.
100. Konstantareas MM, Homatidis S. Chromosomal abnormalities in a series of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord.* 1999;29:275-85.
101. Mesibov G. Current perspectives and issues in autism and adolescence. In: Schopler E, Mesibov G, editors. *Autism in Adolescents and Adults.* New York and London: Plenum Press; 1983. p. 37-53.
102. Vilensky J, Damasio A, Maurer R. Gait disturbances in patients with autistic behavior. *Arch Neurol.* 1981;38:646-9.
103. Hallet M, Lebedowska M, Thomas S, Stanhope S, Denckla M, Rumsey J. Locomotion of autistic adults. *Arch Neurol.* 1993;50:1304-8.
104. Meiselas K, Spencer E, Oberfield R. Differentiation of stereotypes from neuroleptic-related dyskinesias in autistic children. *J Clin Psychopharmacol.* 1989;9:207-9.
105. Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. II: Epilepsy. *Pediatrics.* 1991;88:1219-25.
106. Volkmar F, Nelson D. Seizure disorders in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1990;29:127-9.
107. Gillberg C. Outcome in autism and autistic-like conditions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1991;30:375-82.
108. Deykin E, MacMahon B. The incidence of seizures among children with autistic symptoms. *Am J Psychiatry.* 1979;136:1310-12.
109. Ballaban-Gil K, Rapin I, Tuchman R, Freeman K, Shinnar S. The risk of seizures in autistic individuals: occurrence of a secondary peak in adolescence. *Epilepsia.* 1991;32 Suppl 3:84.
110. Goulding P, Mendez S, Gibbons V, Hansen D, Kotagal S. The relationship between alterations in sleep architecture and daytime neuropsychological functions. *Ann Neurol.* 1993;34:504.
111. Anderson LT, Campbell M, Grega DM, Perry R, Small AM, Green WH. Haloperidol in the treatment of infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. *Am J Psychiatry.* 1984;141:1195-202.
112. Anderson LT, Campbell M, Adams P, Small AM, Perry R, Shell J. The effects of haloperidol on discrimination learning and behavioral symptoms in autistic children. *J Autism Dev Disord.* 1989;19:227-39.
113. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med.* 2002;347:314-21.
114. McDougle C, Kem D, Posey D. Case series: use of ziprasidone for maladaptive symptoms in youths with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41:921-7.
115. Malone RP, Cater J, Sheikh RM, Choudhury MS, Delaney MA. Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40:887-94.
116. Kemner C, Willemsen-Swinkels SH, de Jonge M, Tuynman-Qua H, van Engeland H. Open-label study of olanzapine in children with pervasive developmental disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22:455-60.
117. Allison D, Casey D. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry.* 2001;62:22-31.

118. Ratzoni G, Gothelf D, Brand-Gothelf A, Reidman J, Kikinzon L, Gal G, et al. Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41:337-43.
119. Correll C, Parikh U, Kane J, Malhotra A. Atypical antipsychotic-induced nutritional and metabolic effects during development. *AACAP Scientific Proceedings*; 2003. p. 129-30.
120. Brasic JR, Barnett JY, Sheitman BB, Tsaltas MO. Adverse effects of clomipramine [letter]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:1165-6.
121. Gordon CT, State RC, Nelson JE, Hamburger SD, Rapoport JL. A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50:441-7.
122. Buchsbaum MS, Hollander E, Haznedar MM, Tang C, Spiegel-Cohen J, Wei TC, et al. Effect of fluoxetine on regional cerebral metabolism in autistic spectrum disorders: a pilot study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2001;4:119-25.
123. McDougle C, Kresch L, Posey D. Repetitive thoughts and behavior in pervasive developmental disorders: treatment with serotonin reuptake inhibitors. *J Autism Dev Disorders*. 2000;30:427-35.
124. King BH, Wright DM, Handen BL, Sikich L, Zimmerman AW, McMahon W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of amantidine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:658-65.
125. Belsito KM, Law PA, Kirk KS, Landa RJ, Zimmerman AW. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2001;31:175-81.
126. McCormick L. Treatment with buspirone in a patient with autism. *Arch Fam Med*. 1997;6:368-70.
127. Gilman J, Tuchman R. Autism and associated behavioral disorders: pharmacotherapeutic intervention. *Ann Pharmacother*. 1995;29:47-56.
128. Pfeiffer SI, Norton J, Nelson L, Shott S. Efficacy of vitamin B6 and magnesium in the treatment of autism: a methodology review and summary of outcomes. *J Autism Dev Disord*. 1995;25:481-93.
129. Findling RL, Maxwell K, Scotese-Wojtila L, Huang J, Yamashita T, Wiznitzer M. High-dose pyridoxine and magnesium administration in children with autistic disorder: an absence of salutary effects in a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord*. 1997;27:467-78.
130. Horvath K, Stefanatos G, Sokolski KN, Wachtel R, Nabors L, Tildon JT. Improved social and language skills after secretin administration in patients with autistic spectrum disorders. *J Assoc Acad Minor Phys*. 1998;9:9-15.
131. Nass R, Petrucha D. Acquired aphasia with convulsive disorder: a pervasive developmental disorder variant. *J Child Neurol*. 1990;5:327-8.
132. Plioplys A. Autism: electroencephalogram abnormalities and clinical improvement with valproic acid. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994;148:220-2.
133. Stefanos GA, Grover W, Geller E. Case study: corticosteroid treatment of language regression in pervasive developmental disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34:1107-11.
134. Nass R, Gross A, Wisoff J, Devinsky O. Outcome of multiple subpial transections for autistic epileptiform regression. *Pediatr Neurol*. 1999;21:464-70.
135. Neville BG, Harkness WF, Cross JH, Cass HC, Burch VC, Lees JA, et al. Surgical treatment of severe autistic regression in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol*. 1997;16:137-40.
136. Szabo CA, Wyllie E, Dolske M, Stanford LD, Kotagal P, Comair YG. Epilepsy surgery in children with pervasive developmental disorder. *Pediatr Neurol*. 1999;20:349-53.
137. Lewine JD, Andrews R, Chez M, Patil AA, Devinsky O, Smith M, et al. Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 1999;104:405-18.
138. Tuchman R, Gilman J. Pharmacotherapy of pervasive developmental disorders. *Int Pediatr*. 1993;8:211-18.
139. Lotter V. Follow-up studies. In: Rutter M, Schopler E, editors. *Autism. A Reappraisal of Concepts and Treatment*. New York: Plenum Press; 1978. p. 475-495.
140. Gillberg C, Steffenburg S. Outcome and prognostic factors in infantile autism and similar conditions: A population-based study of 46 cases followed through puberty. *J Autism Dev Disord*. 1987;17:273-87.
141. Wing L. Autistic adults. In: Gillberg C, editor. *Diagnosis and Treatment of Autism*. New York: Plenum Press; 1989. p. 419-32.
142. Paul R. Natural history. In: Cohen D, Donellan A, editors. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. New York: John Wiley; 1987. p. 121-130.
143. Kobayashi R, Murata T, Yoshinaga K. A follow-up study of 201 children with autism in Kyushu and Yamaguchi areas, Japan. *J Autism Dev Disord*. 1992;22:395-411.
144. McEachin JJ, Smith T, Lovaas OI. Long-term outcome for children with autism who received early intensive behavioral treatment. *Am J Ment Retard*. 1993;97:359-91.

Correspondência:

Newra T. Rotta
 Rua Luiz Gonzaga, 650
 CEP 90470-280 - Porto Alegre, RS
 Fone: (51) 3328.7541/9971.4567
 E-mail: nrotta@terra.com.br