



**UNIVERSIDADE DE LISBOA**

**Faculdade de Medicina**

*Mestrado Integrado em Medicina*

*Trabalho Final*

*6º Ano*

# ***Perturbação do Espectro do autismo:***

## ***Artigo de revisão das comorbidades associadas***

**Discente:** João Frederico Amado Ribeiro nº 14573

**Orientador:** Dr<sup>a</sup> Susana Martins

**Coordenador:** Prof. Doutora Maria do Céu Machado

**Regente:** Prof. Doutora Helena Fonseca

Clínica Universitária de Pediatria

2014/2015

## Índice

Resumo.....	2
Abstract .....	3
Introdução.....	4
Perturbação do Espectro do Autismo .....	5
Epidemiologia.....	5
Fatores de risco e protetores.....	6
Manifestações Clínicas e Sinais de Alarme .....	7
Rastreamento e diagnóstico .....	8
Comorbilidades.....	11
Perturbação do desenvolvimento intelectual (PDI).....	12
Linguagem e fala.....	13
Síndromes genéticas.....	13
Comorbilidades Psiquiátricas.....	14
Perturbações do sono.....	16
DAMP (Deficit in Attention Motor Control and Perception).....	17
Epilepsia .....	18
PDAH: Perturbação Defice de Atenção e Hiperactividade .....	21
Disfunção auditiva.....	25
Obesidade e excesso de peso: .....	26
Sintomas gastrointestinais .....	27
Conclusão .....	29
Agradecimentos .....	30
Referências Bibliográficas .....	31

## Resumo

A Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) é uma perturbação crónica do neurodesenvolvimento de apresentação heterogénea e de etiologia multifactorial que se caracteriza por défices persistentes na comunicação social e na interação social e pela presença de padrões de comportamentos, interesses ou atividades restritos e repetitivos. É cada vez maior o número de crianças diagnosticadas com esta perturbação, e em Portugal a prevalência estimada é de aproximadamente 1 caso em cada 1000 crianças em idade escolar. Embora a Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) esteja habitualmente presente desde o nascimento, e a maioria dos pais identifica os primeiros sinais numa idade precoce, o diagnóstico definitivo é feito antes dos três anos de idade. Associado à PEA surge uma serie de comorbidades, que complicam o diagnóstico, prognóstico e a intervenção. Entre as quais a Perturbação Defice de Atenção e Hiperactividade (PDAH), epilepsia; *Deficit in Attention Motor Control and Perception* (DAMP) e Perturbações Psiquiátricas.

Assim é importante descrever quais as comorbidades associadas de forma a permitir uma intervenção mais adequada e eficaz.

Apesar de ainda não ser expectável a cura para a PEA, sabe-se que o diagnóstico e intervenção precoces podem alterar o curso do desenvolvimento e melhorar significativamente o prognóstico da doença.

O trabalho tem como objetivo sintetizar e descrever o atual conhecimento científico sobre as comorbidades associadas à Perturbação do Espectro do Autismo recorrendo a investigações efetuadas sobre a temática. Uma vez que desde 2013 surgiram novos critérios de diagnóstico, a caracterização da Perturbação do Espectro do Autismo e comorbidades associadas obedece aos critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM 5).

**Palavras-chave:** Autismo, Perturbações do Espectro do Autismo, comorbidade, PDAH, Epilepsia; Perturbações psiquiátricas, DSM 5

## **Abstract**

The Autism Spectrum Disorder (ASD) is a chronic neurodevelopmental disorder of heterogeneous presentation and multifactorial etiology that is characterized by persistent deficits in communication and social interaction and by the presence of restricted , interests or activities and repetitive behavioral patterns. There is an increasing number of children diagnosed with this disorder, in Portugal the estimated prevalence is approximately 1 case per 1,000 children of school age. Although the Autism Spectrum Disorder (ASD) is usually present from birth, most parents identify early signs at an early age, and definitive diagnosis is made before three years of age.

Associated with the ASD comes a variety of comorbidities that complicate the diagnosis, prognosis and intervention. Including the Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), epilepsy; Deficit in Attention Motor Control and Perception (DAMP) and Psychiatric Disorders.

So it is important to describe which comorbidities in order to allow a more appropriate and effective intervention.

Although still not be expected a cure for ASD, it is known that early diagnosis and intervention can change the course of development and significantly improve the prognosis of the disorder.

This paper aims to summarize and describe the current scientific knowledge of the associated comorbidities with Autism Spectrum Disorder using research done on the subject. Since 2013, new diagnostic criteria emerge the characterization of Autism Spectrum Disorder and associated comorbidities in this paper meets the criteria of the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM 5).

**Keywords:** Autism, Autism Spectrum Disorders, comorbidity, ADHD, epilepsy ; Psychiatric disorders , DSM 5

## **Introdução**

## **Perturbação do Espectro do Autismo**

A PEA é uma perturbação crónica do neurodesenvolvimento com uma origem multifactorial que se caracteriza por défices na comunicação e na interação social e por padrões de comportamentos interesses, atividades restritos e repetitivos, sendo evidente a importância dos fatores genéticos e ambientais.<sup>1</sup>

Em 1943, o psiquiatra Leo Kanner descreveu esta entidade pela primeira vez e introduziu na língua inglesa o termo autismo precoce infantil ou Síndrome de Kanner.<sup>2</sup>

No mesmo ano, o médico austríaco Hans Asperger<sup>3</sup> descreveu um quadro clínico semelhante, num grupo mais alargado e diversificado de crianças com boas competências na fala, sendo mais tarde designado por Síndrome de Asperger por Lorna Wing em 1981.

Na primeira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Perturbações Mentais (DSM), em 1952, o “Autismo” aparece como um sintoma de “reação esquizofrénica, tipo infantil”, categoria na qual são classificadas as reações psicóticas em crianças com manifestações autísticas.

Na sequência, o DSM-II (1982) eliminou o termo “reação” e a classificação passa a ser “esquizofrenia tipo infantil”, categoria relativamente próxima ou equivalente à “reação Esquizofrénica” do DSM-I. Por essa via, o comportamento autístico segue como uma das manifestações da esquizofrenia na infância, e permanece sendo um sintoma.

No DSM III, o “Autismo” aparece, pela primeira vez, como uma perturbação do desenvolvimento, com a nomenclatura de “Autismo Infantil”. Em 1987 com a edição revista do DSM III surge a “Perturbação Autística”. Em 2000 o DSM IV-TR incluía nas “Perturbações Globais do Desenvolvimento (ou Perturbações Pervasivas do Desenvolvimento - PPD)”, a Perturbação Autística, Perturbação de Asperger, Perturbação de Rett, Perturbação Desintegrativa da Segunda Infância e Perturbação Global do Desenvolvimento Sem outra Especificação (Perturbação Pervasiva do Desenvolvimento Sem Outra Especificação).

O DSM-5 (2013), por sua vez, extingue a PPD e cria uma única categoria diagnóstica denominada “Perturbação do Espectro do Autismo”.<sup>4</sup>

## **Epidemiologia**

Apesar das incertezas que persistem na definição dos critérios de diagnóstico, os estudos epidemiológicos demonstram que cada vez mais indivíduos são diagnosticados com PEA, tendência que se acentuou a partir da década de 90.

Uma meta-análise de Fombonne<sup>5</sup> revelou que entre 1966 e 1991 a prevalência média de PEA foi de 4,4 por 10 000, comparativamente à prevalência de 12,7 em 10000 no período entre 1992 e 2001.

A análise de estudos epidemiológicos publicados até 2008 aponta para uma prevalência de 60 a 70 por 10 000, aproximadamente 1 criança afetada em cada 150.<sup>6</sup>

Segundo o último relatório do CDC dos EUA publicado em Março de 2014 a prevalência é de 1 em cada 68 crianças.

Em Portugal, num estudo realizado no período entre 1999-2000, a prevalência estimada de PEA é de aproximadamente um caso em cada 1 000 crianças em idade escolar.<sup>7</sup>

Ainda não existem dados relativos à frequência das PEA na população adulta. A PEA atinge mais homens do que mulheres (4 para 1), sendo esta proporção menor quando ocorre uma Perturbação do Desenvolvimento Intelectual associado.<sup>5</sup>

Este aumento na prevalência não pode ser diretamente atribuído a um aumento na incidência das PEA. Existem evidências que os critérios de diagnóstico mais abrangentes, a maior capacidade de diagnóstico e a maior divulgação de informação, desempenharam um papel importante neste aumento. Alternativamente, isto pode também refletir o efeito de influências ambientais a atuarem simultaneamente em diferentes partes do mundo.

### **Fatores de risco e protetores**

Estudos epidemiológicos têm identificado vários fatores de risco, no entanto, ainda nenhum fator foi proposto e legitimado como o principal responsável.<sup>5</sup>

O entendimento da interação entre a genética e o ambiente na etiologia da PEA ainda se encontra numa fase embrionária.

Estudos referem que fatores familiares influenciam o risco de PEA. A percentagem de PEA nas crianças nascidas em famílias que já têm uma criança com PEA é de 18,7%, e o risco é duas vezes maior nas crianças nascidas de famílias com 2 ou mais filhos com PEA.<sup>8</sup>

Igualmente o sexo masculino é um factor de risco uma vez que a proporção é de 4 para 1, tal como descrito anteriormente.

Vários são os fatores que durante a gestação alteram o neurodesenvolvimento, entre eles, as complicações durante a gravidez, infeções como a Rubéola, exposição a produtos químicos como o álcool, pesticidas e medicamentos como o Valproato9, inibidores da recaptção da serotonina.<sup>10</sup>

Um estudo na Carolina do Norte descrevem que a poluição do ar, principalmente durante o terceiro trimestre da gravidez é fator de risco para o desenvolvimento da PEA.<sup>11</sup>

A idade reprodutiva materna ou paterna avançada, ou ambas, é um risco consistente, no entanto a biologia subjacente a tal facto ainda não é clara, mas poderá estar relacionada com mutações ao nível da linha germinativa, particularmente no caso paterno.<sup>12</sup>

Num estudo realizado por Riikka Pyhälä et al., em 2014<sup>13</sup> comparando jovens adultos nascido de termo com jovens adultos VLBW (very low birth weight) concluíram que estes apresentam uma diferença de níveis de aproximadamente de 0,2 a 0,4 unidades de desvio-padrão mais elevados de traços relacionados com PEA.

No estudo de Riikka Pyhälä et al., em 2014 revelou à imagem de outros estudos que crianças e adolescentes nascidos prematuramente apresentam mais sintomas ou traços de PEA.

Estudos revelam que a toma de suplementos com ácido fólico antes da concepção e durante a gestação são protetores para a PEA.

### **Manifestações Clínicas e Sinais de Alarme**

Embora a PEA esteja habitualmente presente desde o nascimento, a idade em que se manifesta pode variar.

No autismo clássico de Kanner ou quando ocorrem atraso global do desenvolvimento psicomotor, os primeiros sinais manifestam-se nos primeiros 2 anos de vida e na maioria dos casos o diagnóstico definitivo é feito por volta dos 3 anos.

O sintoma inicial mais frequentemente reconhecido pelos pais é o atraso ou o anormal desenvolvimento da linguagem, no entanto, muitos outros sintomas ocorrem, especialmente sociais e de comunicação.<sup>14</sup>

Estes comportamentos, que aparecem habitualmente durante o primeiro e segundo anos de vida, incluem dificuldades no contacto visual, na imitação, na partilha de atenção (atenção conjunta) e de afeto, o não utilizar o gesto com intenção de comunicar e a ausência de resposta quando chamados pelo nome.<sup>15</sup>

Ainda não há cura para as PEA, mas um diagnóstico precoce e uma intervenção atempada, durante a fase de maior plasticidade cortical e consequentemente fase de maior potencial evolutivo, podem alterar o curso do desenvolvimento e o futuro das pessoas com PEA.<sup>16</sup>

### *Sinais de alarme de PEA<sup>17</sup>*

1. Dificuldades no contacto ocular
2. Não responder pelo nome
3. Não evidenciar expressões de afeto e de prazer
4. Não apontar
5. Não mostrar e/ou partilhar interesses e prazer
6. Má coordenação do olhar, expressão facial, gesto e vocalização
7. Não brincar adequadamente com brinquedos variados
8. Ausência de vocalizações de consoantes
9. Prosódia invulgar
10. Movimentos repetitivos ou posturas anómalas do corpo, braços, mãos ou dedos
11. Movimentos repetitivos com objetos
12. Não responder aos sinais do contexto

### **Rastreio e diagnóstico**

Existem diversos testes de rastreio, que apresentam boas características psicométricas, que podem ser utilizados pelos profissionais quando ao observar uma criança surja a suspeita de uma PEA,

Utilizado em crianças pequenas, entre os 16-30 meses, o M-CHAT (*Modified Checklist for Autism in Toddlers*), de Diana Robins et al, que consiste num questionário com 23 questões de resposta “Sim/Não”. Este inclui questões sobre o comportamento, comunicação e interação, estando disponível em português e de livre acesso.<sup>18</sup>

Para crianças acima dos quatro anos e adolescentes, o SCQ (*Social Communication Questionnaire*), de Michael Rutter et al., em que se obtém a avaliação através de um questionário de resposta parental que ainda se encontra em fase de validação para a população portuguesa.

De forma a fazer o diagnóstico de PEA é imprescindível a realização de entrevista clínica cuidada, observações padronizadas e o recurso a múltiplas fontes de informação.

A entrevista parental como a *Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADIR) e uma observação estandardizada como a *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS), permite obter informação detalhada e exemplos da comunicação e da interação social da criança.

A *Diagnostic Interview for social and Communication Disorders* (DISCO) e a *Development, Diagnostic and Dimensional interview* (3di), estão entre as entrevistas mais utilizadas por especialistas com treino específico.

Outro instrumento de diagnóstico a ser utilizado pelos profissionais e dirigido a crianças com mais de dois anos, desenvolvido por Schopler em 1971, encontra-se o CARS (*Childhood Autism Rating Scale*), que consiste numa escala de avaliação da PEA baseada na avaliação informal e na informação recolhida junto dos pais. Aqui, são avaliadas 15 áreas do desenvolvimento que são cotadas relativamente ao que é esperado da criança em comparação com o seu grupo etário, obtendo-se um dos seguintes níveis: Normal, Autismo leve/moderado, Autismo grave.<sup>18</sup>

No entanto e apesar dos múltiplos instrumentos disponíveis, a realização de uma história clínica e de um exame objetivo cuidadoso são imprescindíveis, uma vez que, o diagnóstico de PEA é clínico, e segundo o DSM-5 se baseia em 2 critérios:<sup>1</sup>

- Défices na comunicação e na interação social
- Padrões de interesses, atividades e comportamentos restritos e repetitivos

Assim sendo, os critérios de diagnóstico segundo a classificação do DSM-5 são ilustrados no quadro 1.

---

Quadro 1: Critérios de diagnóstico para Perturbação do Espectro do Autismo DSM- 5<sup>1</sup>

---

A. Défices persistentes na comunicação social e na interação social em diversos contextos, não explicados por atrasos do desenvolvimento global e manifestando-se atualmente ou na história por:

1. Défices na reciprocidade emocional/social.
2. Défices nos comportamentos de comunicação não-verbal usados na interação social.
3. Défice para desenvolver, manter e compreender relacionamentos.

B. Padrões de comportamentos, interesses ou atividades restritos e repetitivos, manifestados, por pelo menos, dois dos seguintes:

1. Movimentos motores, uso de objetos ou discurso estereotipado ou repetitivo.
  2. Resistência à mudança, adesão inflexível a rotinas ou padrões ritualizados de
-

---

comportamento verbal ou não-verbal.

3. Interesses absorventes, altamente restritos, com intensidade ou foco anormal.
4. Hiper ou hipo-reactividade a estímulos sensoriais ou interesse invulgar em aspetos sensoriais do ambiente.

C. Os sintomas devem estar presentes na infância precoce (mas podem não se manifestar plenamente até as exigências sociais excederem as limitações das capacidades, ou podem estar “mascarados” por estratégias aprendidas mais tarde.

D. Os sintomas causam um prejuízo clinicamente significativo a nível social, ocupacional ou noutras áreas importantes do funcionamento atual.

E. Estes distúrbios não são melhor explicados por perturbação do desenvolvimento intelectual ou atraso global do desenvolvimento. A perturbação do desenvolvimento intelectual e perturbação do espectro do autismo frequentemente coexistem; para fazer diagnóstico de comorbidade da Perturbação do espectro do autismo e Perturbação do Desenvolvimento Intelectual, a comunicação social deve ser inferior ao esperado para o nível de desenvolvimento geral.

---

O diagnóstico deve ser especificado através de vários especificadores em caso de:

- Existência ou não de compromisso intelectual acompanhante;
- Existência ou não de compromisso da linguagem acompanhante;
- Associação com uma condição médica ou genética ou fator ambiental conhecida
- Se ocorre associação com outra perturbação neurológica, mental ou comportamental
- Com catatonia

Nos casos em que ocorre associação com uma condição médica, genética, fator ambiental, outra perturbação neurológica, mental, comportamental, ou catatonia deve-se adicionar o código de forma a identificar a condição ou fator.<sup>1</sup>

Apesar dos critérios de diagnóstico a PEA é igualmente nivelada conforme o seu nível de gravidade. (ver tabela 2)<sup>1</sup>

---

**Tabela 2. Níveis de gravidade na Perturbação do Espectro do Autismo**

Nível de gravidade	Comunicação Social	Comportamentos restritivos e repetitivos
<b>Nível 3</b> Requerem suporte bastante substancial	Défices graves nas capacidades verbais e não-verbais que causam prejuízo grave no funcionamento, e resposta social mínima com os	Comportamento inflexível, extrema dificuldade ao nível do “coping” na mudança, ou outros comportamentos

---

	outros.	restritivos/repetitivos que interferem marcadamente com o funcionamento em todas as esferas
<b>Nível 2</b> Requerem suporte substancial	Défices marcados nas competências verbais e não-verbais da comunicação social; dificuldade social apesar de suporte no espaço; iniciação de interações sociais limitadas; respostas desadequadas ou reduzidas a interações sociais iniciadas pelo outro	Comportamento inflexível, dificuldade ao nível do “coping” na mudança, ou outros comportamentos restritivos/repetitivos que surgem com uma frequência que se torna óbvia ao observador e interfere com o funcionamento numa variedade de contextos. Stress e/ou dificuldade em mudar o objeto da atenção ou ação.
<b>Nível 1</b> Requerem suporte	Sem suporte no espaço ocorrem défices na comunicação social causando prejuízo. Dificuldade em iniciar interações sociais, e respostas claramente atípicas ou sem sucesso na abertura social com o outro. Pode parecer existir um desinteresse pelas interações sociais	O comportamento inflexível causa uma interferência significativa em um ou mais contextos. Dificuldade em mudar entre atividades. Problemas de organização e planeamento da independência

## Comorbilidades

A PEA tem uma apresentação heterogénea a que se associam frequentemente a comorbidades, cujo diagnóstico e intervenção precoces e adequados determinam a evolução desta perturbação.

De acordo com o DSM-5 a Perturbação Espectro do Autismo (PEA) está frequentemente associada com dificuldades intelectuais e dificuldades da linguagem estruturais (ou seja, uma incapacidade de compreender e construir frases com o uso apropriado da gramática), que se devem notar sobre os especificadores relevantes, quando estes são aplicáveis.

Muitos indivíduos com PEA têm sintomas psiquiátricos que não fazem parte dos critérios de diagnóstico para a perturbação (cerca de 70% dos indivíduos com PEA podem ter um perturbação mental como comorbidade, e 40% podem ter dois ou mais comorbidades de perturbações mentais (DSM- 5)

Entre indivíduos com défices de linguagem, quando existem sinais observáveis, tais como alterações do sono, alimentação ou aumento de comportamento desafiador, estes devem levar a uma avaliação para ansiedade ou depressão.

As dificuldades específicas de aprendizagem são comuns, como é o caso da perturbação do desenvolvimento da coordenação motora.

Patologias médicas comumente associadas com transtorno do espectro do autismo devem de ser anotadas sob "associado a / patologia médica / genética ou ambiental conhecida". Tais condições médicas incluem epilepsia, problemas de sono e obstipação. Patologias de ingestão de alimentos como a perturbação de ingestão de alimentos evitante-restritiva (Avoidant-restrictive food intake, é uma característica frequente do PEA, e as preferências alimentares extremas e rígidas podem persistir.<sup>1</sup>

### **Perturbação do desenvolvimento intelectual (PDI)**

De acordo com os estudos a prevalência de PEA com Perturbação do desenvolvimento intelectual é de cerca de 45%.<sup>12</sup>

Esta comorbidade tem elevada importância tanto no diagnóstico como no prognóstico, assim como nas estratégias de intervenção.

Em crianças muito jovens a perturbação do desenvolvimento intelectual pode ser difícil de diferenciar nas PEA. Um diagnóstico de PEA num indivíduo com PDI é apropriado quando a comunicação social e interação são significativamente prejudicadas em relação ao nível do desenvolvimento das competências do indivíduo não-verbais.

## **Linguagem e fala**

Em 2012 Wodka E. et al.,<sup>20</sup> usaram uma grande amostra de crianças (535 crianças) com PEA existente e uma história de dificuldades da linguagem graves, desenvolvimento da frase e/ou fala fluente eram atingidos por 70% dos participantes com a idade de 8 anos. Quase metade da amostra atingiu a fala fluente. Assim, crianças com PEA que apresentam atrasos de linguagem grave (ou seja, tendo apenas algumas palavras isoladas no máximo) com 4 anos de idade pode ser esperado que adquirem notáveis desenvolvimentos na linguagem. Esta proporção de aquisição é comparável aos achados de Anderson et al., de 2007.

Os resultados de Wodka E. et al., em 2012 sugerem que as competências fundamentais têm maior influência sobre o desenvolvimento da comunicação para crianças com PEA do que outros comportamentos associados (por exemplo, repetitivo / estereotipado, sensorial) que tinham sido previamente associados com o desenvolvimento precoce da linguagem em PEA.

No que diz respeito à planificação do tratamento, os resultados substanciam ainda mais a importância de se considerar tanto a inteligência não-verbal e comunicação social como potencialmente favorável a utilização de estratégias de intervenção para estas crianças que se concentram no desenvolvimento de estratégias de cognição social.

## **Síndromes genéticas**

Segundo o estudo de Meng-Chuan Lai et al., em 2013, 5% dos indivíduos com PEA apresentam como comorbidade uma síndrome genética.<sup>12</sup>

Com base nesta associação a investigação descreve a prevalência entre algumas síndromes genéticas com a PEA.

Assim sendo os autores referem que a PEA está presente em 21-50% dos indivíduos com síndrome X frágil.

Indivíduos com síndrome de Down 5 a 39% manifestam PEA.

Entre 24 a 60% dos indivíduos com complexo esclerose tuberosa manifestam PEA.

A PEA ocorre entre os 5 e os 20% em indivíduos com defeito da enzima fenilalanina , fenilcetonúria.

Nos indivíduos com síndrome de CHARGE a prevalência é entre 15 a 50%.

Entre indivíduos com síndrome de Angelman cerca de 50 a 81% apresentam PEA associado.

Cerca de 60 a 70% com síndrome de Timothy e cerca de 40% com síndrome de Joubert.

Em investigações entre 2006 e 2011 a PEA foi identificada entre 46 a 67% dos indivíduos com Síndrome de Cohen.

Verificou-se que cerca de 3.1 a 5.4% dos indivíduos com Distrofia Muscular de Duchenne apresentavam uma PEA.<sup>21</sup>

No estudo realizado por Garg S. et al., em 2015, foi estimada que a prevalência de entre indivíduos com Neurofibromatose Tipo 1 que apresentavam uma PEA era de 24.9%, 20.8% tinham traços de PEA e mais de 45% apresentavam algum sintoma de PEA.<sup>22</sup>

Relacionado com várias mutações no gene MECP2, a Síndrome de Rett atinge 1 em 23000 crianças do sexo feminino.<sup>19</sup> Apresenta-se como uma regressão do desenvolvimento, com perda da linguagem e do uso das mãos, as estereotípias gestuais típicas na linha média, a microcefalia, consequência da desaceleração do crescimento craniano. Tratando-se de uma patologia ligada ao cromossoma X, atinge apenas o sexo feminino, pois indivíduos do sexo masculino têm morte *in útero*. O reconhecimento da sua origem genética torna o quadro distinto das PEA.<sup>17</sup>

### **Comorbidades Psiquiátricas**

As comorbidades Psiquiátricas são extremamente frequentes em indivíduos com PEA. Este tipo de comorbidade muitas vezes complica ainda mais tanto o diagnóstico como as estratégias de intervenção, pois por vezes é extremamente complicado perceber se existe co-diagnóstico entre PEA e Perturbações psiquiátricas ou apenas se trata de manifestações da própria PEA.

A Ansiedade está presente em cerca de 42 – 56% dos indivíduos com PEA e engloba todos os grupos etários, sendo as mais comuns a Perturbação da ansiedade social (13-29%) e a Perturbação de ansiedade generalizada (12-22%). Os Indivíduos com menor nível de gravidade são os mais susceptíveis.<sup>12</sup>

Relativamente à Depressão esta surge em 12 – 70% dos indivíduos com PEA, sendo mais comum na idade adulta. Indivíduos com PEA de nível 1 que tenham menos dificuldades sociais são os mais propensos a desenvolver este tipo de patologia.

A perturbação obsessivo-compulsiva ocorre em 7 – 24% dos indivíduos com PEA. É importante neste caso distinguir comportamentos repetitivos que não envolvem intrusão, dos pensamentos ou obsessões criadores de ansiedade.

Perturbações Psicóticas surgem em 12 – 17% principalmente em adultos. Sendo comum alucinações recorrentes

Menos de 16% dos indivíduos com PEA desenvolvem Perturbação de Abuso de Substâncias, possivelmente devido à automedicação que estes consomem para alívio da ansiedade.

A Perturbação Desafiante-Opositor surge em 16 –28% dos indivíduos com PEA. Estes comportamentos de oposição podem ser uma manifestação da ansiedade, resistência à mudança, rigidez nas crenças do próprio, dificuldade em entender o ponto de vista do outro ou pouca atenção às necessidades dos outros ou devido ao não interesse na relação social.

Apenas entre os 4 – 5% dos indivíduos com PEA desenvolvem Perturbações Alimentares. Este tipo de perturbação é mais frequente no sexo feminino.

#### Perturbações da Personalidade<sup>12</sup>

A Personalidade Paranoide ocorre entre os 0 e os 19% e pode ser secundário à dificuldade em entender o Outro.

A Perturbação da Personalidade Esquizoide presente em 21 – 26% dos indivíduos com PEA.

Perturbação Esquizotípica da Personalidade surge em 2 – 13%

Perturbação da Personalidade Borderline ocorre ente 0 – 9% dos indivíduos com PEA

Perturbação da Personalidade Evitante ocorre em cerca de 13 – 25% dos indivíduos com PEA e pode ser secundária às falhas repetidas nas experiências sociais.

#### Perturbações do Comportamento<sup>12</sup>

Os comportamentos agressivos manifestam-se em cerca de menos de 68% dos indivíduos com PEA e são frequentemente direcionados aos cuidadores. Estes comportamentos agressivos podem ser o resultado das dificuldades de empatia, de comunicação, ansiedade ou rutura de rotinas.

Os comportamentos de Autoagressividade estão presentes em cerca de 50% dos indivíduos e estão associados à impulsividade e hiperatividade. Estes comportamentos podem ser um sinal de frustração em indivíduos com dificuldades comunicativas. Estes comportamentos podem-se tornar num hábito repetitivo.

Pica ocorre em cerca de 36% dos indivíduos com PEA, especialmente em indivíduos com Perturbação do Desenvolvimento Intelectual.

A ideação ou tentativa de suicídio ocorre entre 11 – 14% dos indivíduos com PEA. Este risco aumenta se existe coocorrência de Depressão ou perturbações do comportamento em indivíduos que tenham sido maltratados.

## **Perturbações do sono**

PEA é frequentemente acompanhada por comorbidades e problemas associados, um dos quais é a perturbação do sono (Lovullo, 2009; Matson 2008). Uma das queixas com maior impacto entre pais e cuidadores de crianças com PEA é que estas apresentam uma dificuldade no sono.<sup>23</sup>

A pesquisa de Cortesi de 2010<sup>24</sup> refere que cerca de 40-80% das crianças com PEA experienciam um problema de sono, e que este risco parece não ter relação com a gravidade do défice cognitivo.

No entanto, outros investigadores demonstraram que crianças com PEA de nível 3 têm uma maior predisposição para distúrbios crónicos do ciclo vigília-sono, quando comparados com os que crianças de nível 1, devido ao grau e gravidade do seu défice cognitivo.<sup>23</sup>

Considerando a PEA como uma perturbação multifacetada reflectida em diferentes perfis de sintomas nos indivíduos, não é surpreendente que ocorra uma grande variedade de perturbações do sono nesta população. Além disso, a variabilidade dos perfis do sono na PEA é sugestiva dos perfis fenotípicos mistos.

A investigação de Hollway de 2011 destaca que entre as crianças com PEA, as perturbações mais comuns do sono são a latência do sono prolongada, diminuição da eficácia do sono, redução do tempo total de sono, aumento do acordar após o sono de início, resistência à hora de dormir, e sonolência diurna. Assim sendo, parece não existir apenas uma perturbação particular do sono que caracterize as crianças com PEA, mas várias. Estas perturbações do sono parecem persistir ao longo da vida.<sup>25</sup> Várias dessas dificuldades do sono podem ser classificadas de acordo com a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (CIDS-3) como perturbação do sono primária (por exemplo, insónia, parasónnia, e distúrbios do ritmo circadiano de sono e vigília).<sup>26</sup>

Até à data, a maioria dos estudos que exploram o sono na PEA concentraram-se em indivíduos com PEA de nível 1, ou seja, indivíduos que têm capacidade de comunicar e cooperar durante os estudos do sono como na actimetria e polissonografia.

Relativamente às perturbações do sono em crianças com PEA de nível 3, atualmente, ainda não há uma compreensão consistente da natureza e prevalência destas dificuldades.

O estudo de Tudor de 2012 sugere que a gravidade das Perturbações do Sono (por exemplo, atraso no início e duração do sono) aumenta com a gravidade dos sintomas da PEA (tais como as dificuldades na comunicação).

Num outro estudo o investigador Adams e seus colaboradores em 2014 sugere que o aumento da gravidade da PEA prevê um aumento na probabilidade das perturbações do sono; no entanto, estas ligações ainda são especulativas, e perfis do sono em PEA de nível 3 estão ainda a ser elucidados.<sup>23</sup>

### **DAMP (Deficit in Attention Motor Control and Perception)**

De acordo com o estudo de H.Sturm et al., em 2004 os problemas motores na infância são muito comuns (75%).<sup>27</sup> Em algumas destas crianças o problema apresenta-se no início da infância, levando à avaliação neurológica. As dificuldades de atenção são generalizadas. A atenção é prejudicada, e, em certa medida, também os problemas de controlo motor, que podem possivelmente estar relacionado com dificuldades nas funções executivas.

Dificuldades executivas existem na PEA (Ozonoff e Strayer em 2001), bem como na PDAH (Barkley em 1997) e DAMP (Nydén et al. em 2001).

Mais de dois terços do grupo de sujeitos com PEA apresentam a comorbidade de Perturbações da Atenção e Perturbação do Desenvolvimento da Coordenação Motora que estão incluídos na definição de DAMP.

Cerca de metade deste grupo tem uma combinação de défices de atenção, hiperatividade e impulsividade, possivelmente equivalentes à PDAH tipo combinado. A experiência clínica e alguns estudos empíricos, como os de Gillberg em 1983 e de Taylor em 1999 sugerem que as crianças com PDAH e DAMP também têm igualmente dificuldades na sua função social (dificuldades para ajustar regras e interagir com outras pessoas).

Muitos destas crianças (30%) apresentaram QI relativamente baixos (70-84) e somente 4% tinham uma inteligência alta ou superiores (IQ > 115) de acordo com o teste WISC. Apesar de um nível intelectual dentro dos limites normais, muitos tiveram problemas de aprendizagem na escola.<sup>27</sup>

Quase metade das crianças teve início tardio do discurso, e apenas 14% tiveram um desenvolvimento da fala precoce. Crianças com sintomas cognitivos e afetivos, como postulado no constructo MCDD (Multiple complex developmental disorder), têm as suas funções mais comprometidas nas áreas de atenção, impulsividade, funções motoras e nível de atividade, mas com uma influência relativamente pequena sobre os interesses e comportamentos restritos. De facto, este grupo com possíveis sintomas MCCD, tal como descrito por Buitelaar e van der Gaag em 1998, constituía menos de 10% do grupo de estudo total.<sup>27</sup>

O estudo de H.Sturm et al<sup>27</sup> não permitiu tirar conclusões sobre as perturbações das perceções auditivas e tácteis, no entanto estes sintomas foram frequentemente observados e causam problemas significativos na vida diária das crianças. Mesmo que este estudo clínico não permite conclusões sobre possíveis ligações entre subgrupos dentro da PEA e o início da “Perturbação Esquizoafectiva na infância”, a questão é de interesse clínico considerável. A relação entre os distúrbios da PEA e a MCDD, e possível sobreposição com Perturbação Esquizoafectiva não é. Estas perturbações afetivas cognitivas causam deficiências graves, muitas vezes com um curso insidioso e contínuo, bem como atrasos de desenvolvimento significativos que começam cedo na vida.

Em suma, este estudo <sup>27</sup> encontrou uma considerável sobreposição entre os conceitos de diagnóstico de DAMP / PDAH e PEA de nível 1. A MCCD constituía apenas uma pequena fração de todos os casos de PEA. Os autores consideram que poderá ainda ser um subgrupo clínico relevante, mas se assim for é provável que seja uma condição muito rara.

### **Epilepsia**

Segundo a literatura, a prevalência da epilepsia em pacientes com PEA varia de 2,4% para 46%.<sup>28</sup>

No estudo de Kohane Is. Et al de 2012 realizado em contexto hospitalar com quase 35.000 pacientes com idade inferior a 35 foram avaliados para comorbidade de PEA, a epilepsia foi encontrada em 19% em comparação com 2% do grupo de controlo hospitalizado.

O maior estudo que incidiu sobre essa comorbidade foi realizado por Viscidi et al em 2013<sup>29</sup> que incluiu quase 6000 pacientes de um banco de dados de pesquisas já existentes, tendo verificado que a epilepsia ocorre em 12,5% dos pacientes com menos de 17 anos.

Numa amostra de 1.000 pacientes de uma clínica com PEA que tiveram EEGs de série, Yasuhara et al em 2010 relataram que 37% apresentavam epilepsia, ao passo que o estudos de base populacional apresentam taxas mais baixas, de 6.6% <sup>30</sup>, 11,2%<sup>31</sup> e 22,5% <sup>32</sup>.

A maioria dos estudos tem demonstrado que há um aumento do risco de epilepsia nos indivíduos do sexo feminino com PEA em relação ao sexo masculino.<sup>28</sup>

A meta-análise de 2008 realizado por Amiet C. et al., mostrou que a taxa de epilepsia no sexo masculino foi de 18,5% em comparação com 34,5% no sexo feminino.

Por outro lado, alguns estudos têm relatado que não existe diferença entre sexo e a prevalência de epilepsia.

A prevalência da epilepsia em pacientes com PEA primária ou idiopática é amplamente relatada como sendo menor do que nos casos de PEA secundária e sindrômica, tais como PEA associado com complexo de esclerose tuberosa, síndrome X frágil, e outras anomalias neurológicas e metabólicas ou estruturais, mas a taxa da epilepsia em pacientes com PEA idiopática é ainda significativamente mais elevada do que na população em geral. Por exemplo, numa avaliação de Pavone P et al de 2004 com 72 pacientes com PEA mostrou diferenças estatisticamente significativas entre as taxas de prevalência de epilepsia naqueles com PEA idiopática com um QI acima de 55 (3%), PEA idiopática com um QI abaixo de 55 (20%), e PEA descrita como secundária ou sindromática (61%).

Noutro estudo de Parmeggiani et al., em 2010, a taxa de epilepsia no grupo com PEA idiopática foi significativamente mais baixa do que no grupo com PEA sindromática (20% vs 33%). Assim sendo, PEA sindromática ou secundária parece ser outro fator de risco para a epilepsia.<sup>28</sup>

Alguns estudos evidenciam a prevalência de epilepsia entre os tipos de PEA da categorização DSM-IV: A Perturbação Autista, Perturbação de Asperger e Perturbação invasiva do desenvolvimento sem outra especificação (PDD-NOS). De realçar, todos estes são agora agrupadas sob o diagnóstico único de perturbação do espectro do autismo no DSM-5. No entanto, antigamente estes subgrupos foram por vezes avaliados em termos de gravidade dentro do espectro do autismo, com a Perturbação Autística a ser considerada a mais grave, a Perturbação de Asperger a menos grave.

A maioria dos estudos relatam que a epilepsia é mais frequente na Perturbação Autística e na PDD-NOS comparada com a perturbação de Asperger, não havendo diferença estatisticamente significativa entre Perturbação Autística e PDD-NOS.

Um estudo com base populacional finlandesa relatou uma taxa de epilepsia de 9,8% dos pacientes com perturbação autística, 8,1% dos pacientes com PDD-NOS, e apenas 3,1% dos pacientes com perturbação de Asperger. Alguns destes resultados são devidos à associação de epilepsia com Perturbação do desenvolvimento intelectual (ID), uma vez que as taxas de ID foram maiores nos grupos com perturbação autista e PDD-NOS do que no grupo com perturbação de Asperger (28,8%, 13,8%, e apenas 1,3%,

prospectivamente). É razoável, portanto, concluir que a incidência da epilepsia é semelhante em pacientes com perturbação autista e PDD-NOS e que é muito mais baixa em pacientes com perturbação de Asperger.<sup>28</sup>

Não há nenhum tipo de convulsão epiléptica predominante ou síndrome epiléptica que esteja associado com a PEA. Todos os tipos de crises têm sido relatados, e diferentes síndromes foram encontrados em proporções variáveis nas populações com PEA.

Em todos os estudos maiores, convulsões focais com componente de alterações cognitivas (isto é, crises parciais complexas), com ou sem generalização secundária, foram mais comuns do que as crises primárias generalizadas. Num estudo grande de base populacional com PEA, foram observadas crises focais em 73% dos pacientes, enquanto crises primárias generalizadas foram observadas em 27%. No entanto, o tipo de crise nem sempre é bem definida e isso pode afetar as percentagens.

Num estudo envolvendo 60 pacientes, 17,4% tinham epilepsia benigna na infância com picos centrotemporais, e convulsões febris foram relatadas como sendo tão frequentes como 33,7%, o que é significativamente mais elevado do que o na população em geral. Um grave síndrome de crises com início na infância (Síndrome de West) também tem sido relatado numa pequena percentagem (5,8%) dos pacientes. A variabilidade de tipos de epilepsia / crises torna difícil aconselhar as famílias sobre os sintomas aos quais se deve prestar atenção.

Os estudos concluem a associação entre PEA e epilepsia que tem sido descrita há décadas, apesar de tudo ainda não existe uma plena compreensão desta relação. Do ponto de vista clínico, a sobreposição entre as duas doenças parece ser frequente e apresenta muitos desafios. Pacientes afetados incluindo perfis de risco mais elevado com características cognitivas e comportamentais mais afetadas, tem um pior prognóstico global.

O sexo feminino é mais associado com epilepsia em PEA.<sup>28</sup>

Casos com PEA idiopática parecem ter um risco menor de desenvolver epilepsia em comparação com aqueles com condições concomitantes neurogenéticas e neurológicas. Alguns outros factores associados, tais como história familiar de epilepsia ou PEA de qualquer nível de gravidade, peso ao nascer, idade gestacional, e história familiar de doença psiquiátrica também foram implicados, mas não há realmente dados suficientes para tirar conclusões definitivas.

Há muito poucos estudos que investigam o efeito de epilepsia em PEA ou fenótipos neurocomportamentais relacionados.

Em relação às características da epilepsia em indivíduos com PEA, parece que há pelo menos dois picos de início das crises: a primeira no início da infância e depois na adolescência.

Existem tipos de crises variadas e síndromes epilépticas observadas em indivíduos com PEA, sendo as crises parciais complexas mais frequentemente relatadas. Além da variabilidade das crises, os comportamentos que são semelhantes às convulsões são muito comuns em pacientes com PEA, o que adiciona outra camada de complexidade para a caracterização dos eventos paroxísticos em PEA.

Recomendações clínicas atuais são de que EEGs só deve ser obtido se houver uma preocupação clínica acerca das convulsões.<sup>28</sup>

A maior parte da literatura, no entanto, descreve um risco aumentado de PEA nessas populações, que podem estar relacionados a fatores genéticos ou algum outro tipo de fisiopatologia subjacente.

Poucos estudos têm abordado a avaliação de PEA em populações com epilepsia.

Da mesma forma, diagnósticos completos de PEA em grandes populações com epilepsia são, até agora inexistentes.

### **PDAH: Perturbação Defice de Atenção e Hiperatividade**

De acordo com Meng-Chuan Lai et al., a prevalência de crianças com PEA e PDAH é entre os 28-44%.<sup>12</sup>

O estudo de Ashwood K.L. et al de 2015 é o primeiro estudo a comparar diretamente o funcionamento adaptativo em crianças com PEA, PDAH e a co-ocorrência de PEA e PDAH. Os resultados revelaram que o perfil e correlação de competências adaptativas no grupo PEA e PDAH diferem significativamente entre o grupo com o diagnóstico apenas de PDAH.<sup>33</sup>

As investigações de Volkmar et al., de 1987, de Schatz e Hamdan-Allen em 1995 e de Carter et al., em 1998 utilizando o VABS (Vineland Adaptive Behaviour Scale) standard scores indicam que o grupo PEA + PDAH apresenta um típico " perfil de autismo ", com menores "scores" de socialização e menores défices em comunicação e competências de vida diária .<sup>33</sup>

No grupo apenas com PEA, foram evidenciados "scores" menores para as competências de sociais, e com "scores" mais similares nos vários domínios. Em contraste, as crianças com PDAH apresentaram menores "scores" na comunicação, que estão de acordo de acordo com a investigação anterior de Happe et al., em 2006.

As análises dos investigadores<sup>33</sup> revelaram que a socialização e os “scores” ABC (*Adaptive Behaviour Composite*) discriminaram significativamente o grupo PEA + ADHD do grupo com apenas a PDAH. Estes resultados sugerem que as crianças com PEA que preenchem os critérios diagnósticos de PDAH têm uma maior dificuldade adaptativa.

Estes resultados suportam uma relação mais forte entre a PEA e o funcionamento adaptativo comparado ao PDAH, e pode indicar que os sintomas de PEA são responsáveis por pior funcionamento adaptativo no grupo de comorbidade PEA + PDAH.<sup>33</sup>

No entanto, os sintomas de PDAH não devem ser menosprezados, visto que estes ainda podem influenciar o comportamento adaptativo em combinação com fatores adicionais que ainda não foram evidenciados.

É importante que o trabalho futuro investigue sistematicamente o efeito de outras correlações cognitivas sobre o comportamento adaptativo; enquanto maior disfunção é muitas vezes evidenciada na PEA + PDAH, o modelo de co-ocorrência entre PEA e PDAH parece depender do domínio estudado.

Ainda assim, os resultados de Ashwood K.L. et al.,<sup>33</sup> indicam que a relação entre a gravidade dos sintomas da PEA e as competências sociais continuam a ser significativas, mesmo quando consideradas quaisquer possíveis interações com a gravidade dos sintomas de PDAH.

Foi demonstrada<sup>33</sup> uma relação negativa entre a idade e funcionamento adaptativo. Este estudo estende-se a resultados semelhantes com PEA, PDAH, TDAH+ ASD, sugerindo que todos os três grupos clínicos não estão a ter ganhos nos comportamentos adaptativos em concordância com os seus pares que apresentam um desenvolvimento típico.

Além disso, houve uma maior discrepância entre a capacidade cognitiva (QI) e capacidade adaptativa em crianças com PEA + PDAH em comparação com crianças com PDAH, nas capacidades de socialização e comunicação, e comparando PEA com PDAH ao nível da socialização apenas. Estes resultados indicam que as competências adaptativas se encontram num domínio de funcionamento que é separável do QI em crianças com diagnóstico de PEA, especialmente quando combinado com PDAH, assim, a sua avaliação seria um passo importante para melhorar os resultados a longo prazo nestes casos mais complexos.

Pesquisas anteriores, tal como a Antshel et al., em 2011 em crianças com co-ocorrência de PEA e PDAH não conseguiram mostrar melhorias na capacidade de resolução de problemas sociais após terapia de grupo, em comparação com indivíduos com apenas PEA

No entanto, Ashwood K.L. et al.,<sup>33</sup> referem que indivíduos com PEA + PDAH mostraram maior dissociação entre QI e pontuações de socialização, o que pode ter importantes implicações futuras para as estratégias de intervenção.

As competências de sociais também podem ser um alvo importante para os indivíduos sem Perturbação do Desenvolvimento Intelectual, onde estas dificuldades podem ter sido negligenciadas.

Medidas de funcionamento adaptativo, como o VABS-II, podem ser muito úteis na prática clínica e são frequentemente incorporadas nas avaliações das perturbações do desenvolvimento. Um perfil claro e consistente de funcionamento poderia ajudar a facilitar a classificação, diagnóstico e plano de tratamento.

É provável, portanto, que as capacidades adaptativas devam ser usadas em conjunto com outras ferramentas de diagnóstico, tais como o ADOS-G e ADI-R, para melhorar a precisão da classificação de diagnóstico (Tomanik et al., 2007), especialmente nos casos em que o diagnóstico de comorbidade podem ser complicados pela sobreposição da apresentação clínica da PEA e PDAH.

Os resultados relatando dificuldades sociais e comportamentais em ambos PEA e PDAH (com resultados que indicam que os indivíduos com um diagnóstico de comorbidade podem estar em maior risco de disfunção social e de adaptação e podem ser menos sensíveis à terapêutica de grupo para aquisição de competências, tais como a resolução de problemas sociais.<sup>33</sup>

Em particular, a relação negativa entre idade e competências adaptativas, evidenciada em todos os três grupos clínicos, tem implicações importantes para a gestão clínica do paciente a longo prazo.

Portanto, reduzir os sintomas de PDAH clinicamente significativas em crianças com PEA podem levar a melhorias no funcionamento adaptativo. Intervenções que visam apenas os sintomas da PEA podem não ser suficientes para melhorar as habilidades adaptativas.

Num outro estudo Craig F. et al., de 2015<sup>34</sup>, e de forma a esclarecer as diferenças e semelhanças clínicas, verificou-se que o grupo PEA/PDAH (onde os 68% preencheram os critérios diagnósticos DSM-IV-TR para PDD-NOS) foi caracterizado por um QI

inferior em comparação com os grupos PEA e PDAH grupos. Estes resultados sugerem que a avaliação do QI poderia ajudar a identificar as características distintivas no fenótipo ASD/ADHD.

Van Steensel et al., em 2013 constataram que crianças com PEA não diferiram das crianças com PDAH no que diz respeito à sua taxa global de comorbidade, no entanto, perturbações de ansiedade são mais frequentes em crianças com PEA em comparação com crianças com PDAH.<sup>35</sup>

Anteriormente ao estudo de Craig et al., somente no estudo de Yerys et al. em 2009 investigou as perturbações emocionais e de comportamento, comparando crianças com PEA/PDAH, as crianças com PEA sem PDAH e um grupo de controlo com desenvolvimento típico. Os autores descobriram que o grupo PEA/PDAH recebeu classificações significativamente mais elevadas para os problemas de externalização, problemas de atenção e hiperatividade do que os grupos PEA e de controlo.<sup>36</sup>

Craig F. et al.,<sup>34</sup> observou que os grupos PDAH, PEA, e PEA/PDAH apresentaram pontuações mais elevadas de internalização e externalização em comparação com o grupo controlo; os grupos PDAH e PEA / PDAH apresentaram maior pontuação de externalização e em comparação com grupos de PEA e de controlo. Estes resultados sugerem que os fenótipos PDAH e PDAH / PEA são caracterizados em igual medida por problemas de comportamento exteriorizado e sintomas de PDAH. Além disso, o fenótipo de PEA evidenciaram mais sintomas de PDAH do que o grupo de controlo, confirmando estudos anteriores que encontraram que os sintomas de défice de atenção e hiperatividade são frequentemente relatados em indivíduos com PEA<sup>34</sup>.

Sprenger et al., em 2013 que descrevem que os pacientes com PEA e sintomas de PDAH mostraram mais sintomas de PEA do que crianças com PEA sem sintomas de PDAH adicionais.

Portanto, no fenótipo PEA / PDAH, os sintomas de défice de atenção e hiperactividade podem exacerbar a gravidade da PEA.<sup>34</sup>

Vários estudos têm demonstrado défices sociais, e de relacionamento entre colegas e problemas de empatia que são comuns em crianças com PDAH.<sup>34</sup>

Cooper et al. em 2014 investigou se os níveis mais elevados de PEA, indicavam uma apresentação mais grave numa grande amostra de crianças com sintomas de PDAH, e sugeriram que crianças com PDAH mostravam níveis elevados de PEA.<sup>37</sup>

## **Disfunção auditiva**

Actualmente, não existe consenso na literatura sobre a prevalência da deficiência/disfunção auditiva em crianças com PEA.

Rosenhall et al. em 1999 estudaram prospectivamente 199 crianças e adolescentes com autismo que variavam em nível de funcionamento intelectual.<sup>38</sup> Os autores observaram uma profunda perda auditiva bilateral e uma taxa de prevalência de 3,5% entre a população com PEA, dez vezes maior do que a prevalência de perda auditiva na população geral. No entanto, não foi evidenciada nenhuma associação entre o grau de funcionamento intelectual e perda de audição.

Gravel et al., em 2006 estudaram prospectivamente a função auditiva periférica num grupo de 37 crianças com PEA utilizando uma bateria de testes de audiometria convencional comportamental. Todas as crianças incluídas neste estudo apresentaram limiares auditivos normais de comportamento e condições do ouvido médio. Não há evidência de diferenças no sistema auditivo periférico entre estas crianças com PEA e os seus pares com desenvolvimento típico.

No mesmo ano Tharpe et al., estudaram prospectivamente 22 crianças com autismo que variavam no nível de função cognitiva. Todos os participantes do estudo com PEA tinham audição periférica normal.

Já em 2007, Tas et al., estudaram objetivamente a função auditiva num grupo de 30 crianças com PEA utilizando uma combinação de emissões otoacústicas e a avaliação ABR (Auditory brainstem Response). Com este estudo os autores concluíram que a perda de audição pode ser mais prevalente na população com PEA em comparação com a população em geral.

A variabilidade nas estimativas de prevalência de dificuldade auditiva periférica entre os indivíduos com PEA pode ser atribuída a diferenças entre as metodologias de estudo e tamanhos de amostra, bem como inconsistências nos critérios de inclusão.<sup>38</sup>

No entanto, entre as crianças com PEA não há provas conclusivas de que a prevalência de dificuldade auditiva periférica seja elevada em comparação com a prevalência na população geral.

Nos casos em que co-ocorrem PEA e dificuldade auditiva, o diagnóstico de uma condição muitas vezes conduz ao atraso no diagnóstico do outro.

Jure et al., em 1991 relatou que em 11 de 46 crianças, o diagnóstico de PEA foi adiado, em média quatro anos para além do diagnóstico da perda auditiva, e em 10 de 46

crianças, o diagnóstico de perda auditiva foi adiado vários anos após o diagnóstico de PEA.

Assim se recomenda que em todos os casos em que exista suspeita de PEA, as crianças recebam uma avaliação audiológica completa de modo a detetar qualquer perda auditiva periférica que possa ser diagnosticada precocemente e gerida como parte de habilitação e educação programada da criança.<sup>38</sup>

O aumento da prevalência de Otite Média Serosa (OM) (23,5%) e deficiência/disfunção auditiva condutiva temporária associada (18,3%) têm sido relatados em crianças com PEA desde 1999 por Rosenhall U. et al.

No estudo mais recente de 2014 de Meinzen-Derr et al., a idade média de diagnóstico para crianças com PEA e perda permanente da audição foi de 66,5 meses, sendo 25% das crianças diagnosticadas aos 4 anos de idade (48 meses).

Esta disparidade de diagnóstico provavelmente relaciona-se com as complexidades de determinar se a fala, linguagem, e os atrasos sociais estão totalmente atribuídos à perda de audição, ou se estes atrasos podem ser indicativos de um diagnóstico de comorbidade com PEA. No entanto, a comorbidade com PEA pode complicar significativamente o desenvolvimento da linguagem em crianças surdas ou com deficiência auditiva, realçando a importância da identificação precisa da PEA nessas crianças.

É importante realçar que os clínicos devem reconhecer que é, de facto possível fazer um diagnóstico de uma PEA em crianças surdas e com deficiência auditiva.

Tendo ferramentas de rastreio e de avaliação válidas podem permitir baixar a idade da identificação de uma PEA em crianças surdas ou com dificuldades de audição, a fim de permitir que estas crianças possam ter técnicas adequadas e currículos específicos bem como terapia específica para a PEA.<sup>38</sup>

### **Obesidade e excesso de peso**

Vários estudos têm descrito a comorbidade entre Obesidade e Excesso de Peso com PEA.

Num estudo japonês elaborado por Takeuchi em 1994 com 20.013 crianças, com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos com Perturbação Intelectual do Desenvolvimento que frequentavam escolas de ensino especial, das quais 413 com PEA, relataram uma prevalência de obesidade de 22% entre o sexo masculino e 11% entre o sexo feminino com PEA.<sup>39</sup>

Curtin et al.<sup>40</sup> realizaram uma revisão de uma pequena amostra de crianças com PEA numa clínica de cuidados terciários e concluíram que a prevalência de excesso de peso e obesidade foi de 35,7% e 19,0%, respetivamente, relatando como um problema significativo tanto em crianças com PEA como para crianças da população em geral.

Num estudo realizado numa clínica de desenvolvimento na China por Xia e al. em 2010 com 111 crianças com PEA com idades compreendidas entre os 2 e os 9 anos, (Curtin,2014) concluíram que a prevalência de excesso de peso e obesidade foi de 31,5% com base nas normas da OMS 1995.<sup>39</sup>

Curtin e seus associados, em 2010, estudaram a prevalência de obesidade em crianças com PEA usando dados do Estudo Nacional da Saúde da Criança e verificaram que crianças com PEA são 40% mais propensas a ser obesas do que as crianças na população geral.<sup>41</sup>

Evans et al., (2012) num pequeno estudo com 53 crianças com PEA e 58 crianças com “desenvolvimento normal” (typical development) recrutados na comunidade, verificaram que 17% das crianças com PEA preencheram os critérios para a obesidade em comparação com 9% das crianças com um desenvolvimento normal. De salientar que as crianças com PEA incluídas no estudo não estavam a tomar medicamentos que afetassem o seu peso.

Egan et al., (2013) realizaram um estudo retrospectivo com 273 crianças (com média de idade de 3,89 anos) com PEA seguidas por especialistas do desenvolvimento e verificaram uma prevalência de excesso de peso e obesidade de 39,0% e 23,1%, respetivamente, entre as crianças com PEA.<sup>42</sup>

A prevalência de obesidade em crianças com PEA é pelo menos tão elevada, se não superior à população em geral de crianças.

Pesquisas têm documentado que a medicação antipsicótica atípica é um risco claro para o ganho de peso nesta população.<sup>42</sup>

Dados sobre os fatores de risco únicos e específicos para o desenvolvimento da obesidade em crianças com PEA são necessários para que a prevenção e estratégias de intervenção da obesidade e possam ser desenvolvidas de forma adequada e eficaz para esta população.

### **Sintomas gastrointestinais**

Num meta-análise realizada por McElhanon B. et al. em 2014 foi elaborada a primeira avaliação rigorosa de sintomas gastrointestinais em crianças com PEA, quantificando os

últimos 32 anos de pesquisa e envolveu um total de 15 estudos sobre 2215 crianças com PEA.<sup>44</sup>

Os resultados indicam maior risco de sintomas gastrointestinais gerais entre as crianças com PEA do que naqueles sem PEA, indicando que esta população pode ser mais propensa a sintomas específicos de dor abdominal, obstipação e diarreia. Este padrão de resultados corroboram relatos anteriores e estudos descritivos, sugerindo maiores queixas GI na PEA, enfatizando a necessidade de mais dados baseados em evidências.

No mínimo, estes resultados reforçam o consenso com Buie T et al., que referem que os pais e prestadores de cuidados de saúde devem ser educados sobre possíveis sintomas gastrointestinais e fisiopatologia em crianças com PEA e crianças com suspeita de possíveis distúrbios GI devem ser rastreados em conformidade.<sup>44</sup>

As crianças com PEA muitas vezes apresentam-se com a comunicação verbal limitada, e, como resultado, sua apresentação pode ser um sintoma incomum em comparação com a dos seus pares.<sup>45</sup>

Segundo Maenner MJ et al., o aparecimento ou agravamento de problemas de comportamento, tais como agressão, auto-lesão, Perturbação do Sono, ou irritabilidade, sem clara influência ambiental (isto é, antecedentes ou consequências), pode ser a única indicação de um problema GI subjacente.<sup>46</sup>

Os dados disponíveis são insuficientes para determinar se os sintomas gastrointestinais frequentemente associados com uma patologia orgânica, tais como refluxo gastroesofágico, gastroenterite, alergias alimentares e doença inflamatória do intestino, são mais comuns entre as crianças com PEA.<sup>44</sup>

As estimativas sugerem que 95% da obstipação na infância podem ser funcionais, sem uma causa subjacente fisiológica.

A retenção fecal em PEA também pode ocorrer secundário à dificuldade nos estímulos sensoriais, processamento sensorial e problemas motores, levando a que a motilidade gastrointestinal e fisiologia da defecação sejam alteradas.<sup>47</sup>

As definições dos sintomas GI também variaram entre os estudos incluídos. Por exemplo, descrições de diarreia variam da simples a diarreia persistente, diarreia crônica, diarreia frequente e colite.

Apenas 40% dos estudos identificados por McElhanon B. et al. (2014) usou uma avaliação padronizada para confirmar o status PEA.<sup>44</sup>

Como resultado, as conclusões mais lógicas permanecem de que as taxas de distúrbios GI em PEA são similares aos observados na população em geral, e não há nenhuma evidência sugerindo uma patologia GI única em PEA.<sup>45</sup>

## **Conclusão**

A PEA é uma patologia multifactorial extremamente complexa e que só há relativamente pouco tempo se começou a encontrar métodos cada vez mais eficazes tanto na realização de diagnóstico como na própria intervenção.

É portanto necessário o conhecimento das várias comorbidades e como elas se apresentam na PEA, uma vez que a sua identificação é fundamental para que os clínicos tenham a possibilidade de elaborarem um diagnóstico precoce, fundamental para um bom prognóstico e utilizarem estratégias tão variadas como a própria diversidade de comorbidades associadas à PEA. Podendo assim aliviar ou mesmo curar uma patologia que cria tanto sofrimento para o próprio assim como para as suas famílias.

Com este trabalho foi possível rever algumas das comorbidades existentes na PEA, no entanto existem muitas mais para serem descritas e encontradas.

Em forma de conclusão verifico que cada criança com PEA é um ser único, devido à própria expressão da patologia, que se manifesta de maneiras muito diversas e por essa razão deverá ter uma intervenção individualizada e multidisciplinar.

### **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer à Dra. Susana Martins por toda a sua disponibilidade, amabilidade e paciência que teve durante a orientação deste trabalho.

Agradeço igualmente ao meu caro colega Augusto Nogueira pelo seu apoio nos momentos mais complicados.

Em especial aos meus pais e irmão que sempre me apoiaram durante todo este percurso que teve os seus momentos altos e baixos, mas de quem sempre tive o seu apoio incondicional.

Por último agradeço a cortesia, simpatia e carinho que recebi do C. e da sua mãe que me permitiu conhecer um pouco melhor quem sofre, quem chora e sorri junto da PEA.

## **Referências Bibliográficas**

1. American Psychiatric Association. (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(5ªEd.)*, Arlington VA: American Psychiatric Association
2. Kanner L (1943) Autistic disturbances of affective contact. *The Nervous Child* 2:217-50

3. Asperger H (1991) "Autistic psychopathy" in childhood. In: Autism and Asperger Syndrome (Frith U, ed), pp37-92. Cambridge: Cambridge University Press
4. Coutinho AA, Carrijo C, Ciqueira D et al. (2013) *Do DSM-I ao DSM-5: efeitos do diagnóstico psiquiátrico "espectro autista" sobre pais e crianças*. Psicanálise, autismo e saúde pública. São Paulo.
5. Fombonne E. (2003) Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *J Autism Dev Disord* 33(4):365-82
6. Fombonne E, Quirke S, Hagen A. (2009) Prevalence and interpretation of recent trends in rates of pervasive developmental disorders. *Mcgill J Med* 12(2):99-107
7. Oliveira G, Ataíde A, Marques C, Miguel TS, Coutinho AM, Mota-Vieira L, et al. (2007) Epidemiology of autism spectrum disorder in Portugal: prevalence, clinical characterization, and medical conditions. *Dev Med Child Neurol* 49 (10):726-33
8. Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics*. Sep 2011;128(3):e488-95
9. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. Apr 24 2013;309(16):1696-703.
10. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Hendrick V. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. Nov 2011;68(11):1104-12.
11. Hackethal V. More Evidence Links Autism to Air Pollution. Medscape Medical News. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/833653>. Accessed October 24, 2014.
12. Lai, M.-C., Lombardo, M. V., & Baron Cohen, S. (2014). Autism. *Lancet*, 383 (9920), 896-910
13. Pyhala, R., Hovi, P., Lahti, M., Sarmallahti, S., Lahti, J., Heinonen, K., Raikkonen, K. (2014). Very Low Birth Weight, Infant Growth, and Autism Spectrum Traits in Adulthood. *Pediatrics*, 134(6), 1075–1083
14. Ozonoff S, Young GS, Steinfeld MB, Hill MM, Cook I, Hutman T, et al. (2009)

- How early do parent concerns predict later autism diagnosis? *J Dev Behav Pediatr* 30 (5) :367-75
15. Ozonoff S, Heung K, Byrd R, Hansen R, Hertz-Picciotto I (2008) The onset of autism: patterns of symptom emergence in the first years of life. *Autism Res* 1(6):320-8.
  16. Myers SM, Johnson CP; American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities (2007) Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 120(5):1162-82.
  17. Monteiro P. (2014) *Psicologia e Psiquiatria da Infância e Adolescência*. Lisboa: Lidel
  18. Lima, C.B. (2012) *Perturbações do espectro do autismo: manual prático de intervenção*. Lisboa: Lidel
  19. Glaze DG, Schultz RJ. Rett Syndrome: Meeting the Challenge of This Gender-Specific Neurodevelopmental Disorder. *Medscape Womens Health*. Jan 1997;2(1):3
  20. Wodka, E. L., Mathy, P., & Kalb, L. (2013). Predictors of phrase and fluent speech in children with autism and severe language delay. *Pediatrics*, 131(4), e1128–34. <http://doi.org/10.1542/peds.2012-2221>
  21. Zafeiriou, D. I., Ververi, A., Dafoulis, V., Kalyva, E., & Vargiami, E. (2013). Autism spectrum disorders: The quest for genetic syndromes. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 162(4), 327–366.
  22. Garg, S., Green, J., Leadbitter, K., Emsley, R., Lehtonen, A., Evans, D. G., & Huson, S. M. (2013). Neurofibromatosis type 1 and autism spectrum disorder. *Pediatrics*, 132(6), e1642–8. <http://doi.org/10.1542/peds.2013-1868>
  23. Cohen, S., Conduit, R., Lockley, S. W., Rajaratnam, S. M., & Cornish, K. M. (2014). The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): a review.
  24. Cortesi F, Giannotti F, Ivanenko A, Johnson K: Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Med* 2010, 11:659–664
  25. Matson JL, Rivet TT: Characteristics of challenging behaviours in adults with autistic disorder, PDD-NOS, and intellectual disability. *J Intellect Dev Disabil* 2008, 33:323–329

26. American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic & Coding Manual, ICSD-3. 3rd edition. Darien: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
27. Sturm, H., Fernell, E., & Gillberg, C. (2004). Autism spectrum disorders in children with normal intellectual levels: associated impairments and subgroups. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 46(7), 444–447.
28. El Achkar CM, Spence SJ, Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy, *Epilepsy Behav* (2015)
29. Viscidi, E., Triche, E., & Pescosolido, M. (2013). Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PloS One*, 8(7), e67797.
30. Jokiranta E, Sourander A, Suominen A, Timonen-Soivio L, Brown AS, Sillanpaa M. Epilepsy among children and adolescents with autism spectrum disorders: a population-based study. *J Autism Dev Disord* 2014; 44:2547–57.
31. Suren P, Bakken IJ, Aase H, Chin R, Gunnes N, Lie KK, et al. Autism spectrum disorder, ADHD, epilepsy, and cerebral palsy in Norwegian children. *Pediatrics* 2012; 130: e152–8.
32. Mouridsen SE, Rich B, Isager T. Epilepsy and other central nervous system diseases in atypical autism: a case control study. *J Neural Transm* 2011; 118:621–7.
33. Ashwood, K. L., Tye, C., Azadi, B., Cartwright, S., Asherson, P., & Bolton, P. (2015). Brief Report: Adaptive Functioning in Children with ASD, ADHD and ASD + ADHD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*.
34. Craig, F., Lamanna, A. L., Margari, F., Matera, E., Simone, M., & Margari, L. (2015). Overlap Between Autism Spectrum Disorders and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Searching for Distinctive/Common Clinical Features. *Autism Research*
35. Van Steensel, F.J., Bogels, S.M., & de Bruin, E.I. (2013). Psychiatric comorbidity in children with autism spectrum disorders: a comparison with children with ADHD. *Journal of Child and Family Studies*, 22, 368–376
36. Yerys, B.E., Wallace, G.L., Sokoloff, J.L., Shook, D.A., James, J.D., et al. (2009). Attention deficit/hyperactivity disorder symptoms moderate cognition and behavior in children with autism spectrum disorders. *Autism Research*, 2,

322– 333.

37. Cooper, M., Martin, J., Langley, K., Hamshere, M., & Thapar, A. (2014). Autistic traits in children with ADHD index clinical and cognitive problems. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 23, 23–34
38. Beers, A. N., McBoyle, M., Kakande, E., Dar Santos, R. C., & Kozak, F. K. (2014). Autism and peripheral hearing loss: A systematic review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78(1), 96–101.
39. Curtin, C., Jojic, M., & Bandini, L. G. (2014). Obesity in children with autism spectrum disorder. *Harvard Review of Psychiatry*, 22 (2), 93 – 103.
40. Curtin, C., Bandini, L. G., Perrin, E. C., Tybor, D. J., & Must, A. (2005). Prevalence of overweight in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders: a chart review. *BMC Pediatrics*, 5, 48.
41. Curtin, C., Anderson, S. E., Must, A., & Bandini, L. G. (2010). The prevalence of obesity in children with autism: a secondary data analysis using nationally representative data from the National Survey of Children’s Health. *BMC Pediatrics*, 10, 11.
42. Zuckerman, K. E., Hill, A. P., Guion, K., Voltolina, L., & Fombonne, E. (2014). Overweight and obesity: Prevalence and correlates in a large clinical sample of children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(7), 1708–1719.
43. Mannion, A., & Leader, G. (2013). Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Literature Review. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*, 7(12), 1663–1671.
44. Barbara O. McElhanon, Courtney McCracken, Saul Karpen and William G. Sharp (2014) Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis *Pediatrics*;133;872;
45. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ III, et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics*. 2010;125
46. Maenner MJ, Arneson CL, Levy SE, Kirby RS, Nicholas JS, Durkin MS. Brief report: association between behavioral features and gastrointestinal problems among children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2012;42(7):1520–1525

- 47.** Peeters B, Noens I, Philips EM, Kuppens S, Benninga MA. Autism spectrum disorders in children with functional defecation disorders. *J Pediatr.* 2013;163(3):873–878