

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Dissertação | Revisão Bibliográfica

Epilepsia no Autismo Idiopático

Jean Michel Gonçalves Mendes

Orientador: Prof. Doutora Teresa Temudo

Porto 2014

Estudante

Nome Completo: Jean Michel Gonçalves Mendes

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Nº de aluno: 200803292

Correio eletrónico: michelgmendes@gmail.com

Orientador

Nome Completo: Teresa Maria Pereira Padrão Temudo

Grau académico: Professor Auxiliar Convidado de Pediatria do MIM do ICBAS/HGSA-CHP

Título profissional: Assistente Graduada de Neuropediatria e Pediatria do HGSA-CHP

Afiliação

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

Esta tese foi escrita em conformidade com o novo acordo ortográfico da Língua Portuguesa

Agradecimentos

À Prof. Dra. Teresa Temudo pela orientação desta tese de mestrado, de uma forma clara e assertiva e pela disponibilidade demonstrada para responder às minhas dúvidas;

À Dra. Cláudia Melo, pela orientação e ajuda fundamental na pesquisa da bibliografia necessária;

Ao Sérgio Madureira e ao Dino Luís por todo o apoio durante a elaboração desta dissertação.

A Biomédicas, por todos os momentos, os ensinamentos e os amigos que me proporcionou durante estes 6 anos.

Índice

Resumo	4
Palavras-Chave	4
Abstract	5
Key Words	5
Objetivo	6
Material e Metodologia	6
Introdução Teórica	7
Clínica	7
Diagnóstico	9
Epidemiologia	11
Evolução e Prognóstico	12
Autismo e Epilepsia	12
Prevalência	13
Género	15
Idade de manifestação da epilepsia	16
Défice Intelectual	18
Regressão da Linguagem/Aprendizagem	19
Discussão	22
Conclusão	25
Bibliografia	26
Anexos	30

Resumo

O autismo é uma síndrome caracterizada por alterações qualitativas da interação social, dificuldades na comunicação verbal e não verbal, comportamentos estereotipados, interesses restritos e comportamentos repetitivos, que se manifesta sobretudo na infância. Para além disso, esta síndrome pode acompanhar-se de outros distúrbios, tais como fobias, perturbações de sono ou da alimentação, crises de agressividade ou epilepsia. Este distúrbio pode ocorrer isoladamente (autismo idiopático) ou ser secundário a outras patologias.

Vários estudos científicos revelaram uma relação entre o autismo e a ocorrência de epilepsia, sendo o risco de epilepsia em indivíduos autistas uma associação bem estabelecida. No entanto, apesar de se saber que a frequência de epilepsia é elevada em indivíduos com autismo idiopático, a sua prevalência e os fatores de risco associados permanecem ainda por esclarecer.

Esta revisão tem como objetivo fazer uma análise exaustiva da bibliografia publicada em revistas científicas indexadas, na tentativa de obter resultados significativos que nos permitam estabelecer uma conclusão uniformizada sobre o tema. Para este efeito, foram comparados os dados encontrados sobre a prevalência da epilepsia nas perturbações do espectro autista, a sua associação com o género, idade de aparecimento, o grau de défice intelectual e a existência de regressão da linguagem/aprendizagem na infância.

A prevalência encontrada nas diversas publicações não era unânime, verificando-se um intervalo de 5% a 45%. De entre as restantes variáveis analisadas as mais consensuais como fator de risco de epilepsia nas perturbações do espectro autista foram o grau de défice intelectual e o sexo feminino.

Palavras-Chave

Autismo Idiopático; Perturbação do espectro autista; Epilepsia; Défice intelectual; Regressão da linguagem; Género; Epidemiologia.

Abstract

Autism is a syndrome characterized by dysfunctional social interaction, obstacles in verbal and non-verbal communication, restricted interests, stereotyped and repetitive behaviour whose symptoms manifest especially during childhood. Moreover, this syndrome can be associated with other disturbances such as phobias, sleeping and feeding disorders, aggressive behaviour or epileptic crisis. This disorder may stand either as an independent condition (idiopathic autism), either as a secondary disturb related to other pathologies.

The connection between autism and epilepsy has been revealed by several studies, being the risk of epilepsy in autistic individuals a well-known association. However, even though the prevalence and the risk factors of idiopathic autism remain unclear, it is well known that epileptic episodes are recurrent among autistic individuals.

The aim of this study is to exhaustively review the published bibliography of the indexed scientific magazines, in the attempt of obtaining significant results that allow us to draw a uniformed conclusion about the subject. For this purpose, it was made a comparison of the information about prevalence of epilepsy in autistic disorders, its association with gender, age of appearing, grade of mental retardation and the regression in learning/language during childhood.

The prevalence stated in different bibliography was not unanimous, the values ranged from 5% to 45%. Among the remaining variables being studied, the degree of mental retardation and female gender are the ones that gather a more consensual opinion as risk factors of epilepsy in autistic spectrum disorders.

Key Words

Idiopathic Autism; Autistic Spectrum Disorders; Epilepsy; Mental Retardation; Language Regression; Gender; Epidemiology.

Objetivo

O objetivo primordial desta dissertação é fazer uma revisão exaustiva da bibliografia publicada em revistas científicas indexadas, resumindo os achados mais importantes dos estudos já realizados sobre a epilepsia no autismo. O intuito do trabalho é obter resultados significativos que permitam estabelecer uma conclusão uniformizada, pertinente e clarificadora sobre quais as variáveis associadas à prevalência de epilepsia no autismo.

Material e Metodologia

Inicialmente, esta dissertação aborda de uma forma geral e sistemática o tema do autismo com as respectivas manifestações clínicas, os critérios de diagnóstico, epidemiologia e prognóstico. Para a elaboração desta seção foi utilizada a quarta e quinta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* da Associação Psiquiátrica Americana assim como foram pesquisadas e revistas publicações escritas em inglês, publicadas em bases de dados *online* nomeadamente o *pubmed*, desde 1994.

De seguida, é analisada a relação da epilepsia nas perturbações do espectro do autismo. Para isto, foram revistos estudos retrospectivos, prospetivos e longitudinais sobre o tema, retirando a informação pertinente, publicados também na base de dados *online pubmed*. As palavras-chave utilizadas foram “*Autism spectrum disorder*” e “*Epilepsy*” sendo obtidos um total de 104 artigos científicos de 1967 até à atualidade. Destes, após uma revisão dos títulos e resumos, alguns não foram utilizados por não terem informação relevante para o objetivo desta dissertação ou não se encontrarem disponíveis, resultando em 24 publicações finais utilizadas.

Introdução Teórica

O termo autismo foi inicialmente utilizado pelo psiquiatra Eugene Bleuler em 1911, para descrever um sintoma da esquizofrenia. Mais tarde, Leo Kanner, utilizou o mesmo termo no seu artigo científico “*Autistic Disturbances of Affective Contact*” (1943), no qual ele estabeleceu o autismo infantil como uma entidade diagnosticável(1).

De acordo com a quinta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* da Associação Psiquiátrica Americana (DSM V) (2) a perturbação do espectro do autismo caracteriza-se por um comprometimento persistente na comunicação e interação social em vários contextos. Este comprometimento engloba um défice na reciprocidade social, na comunicação não verbal e na manutenção e compreensão das relações interpessoais. Além dos défices de comunicação social, o diagnóstico de perturbação do espectro do autismo requer a presença de um padrão repetitivo de comportamentos, interesses e atividades.

Apesar dos esforços neste sentido, a etiologia do autismo ainda não está esclarecida. Embora existam já diversas causas biológicas definidas para as perturbações do espectro autista, nenhuma delas é mutuamente exclusiva (3-6). Assim, o termo autismo secundário refere-se ao autismo com uma causa estabelecida, como na síndrome do X frágil e na esclerose tuberosa. Ainda assim, nenhuma destas etiologias é específica do autismo: por um lado existem proporções variáveis de indivíduos com e sem autismo; por outro, o autismo idiopático ou primário abrange indivíduos no qual a etiologia permanece desconhecida (7).

Clínica

As perturbações do espectro autista são perturbações do neurodesenvolvimento heterogêneas caracterizadas por problemas na comunicação verbal e não verbal, dificuldade nas relações sociais, um repertório de interesses restrito e comportamentos repetitivos (8).

Por definição, os sintomas devem estar presente no início da infância (até os 3 anos de idade) podendo, no entanto, não se manifestar na sua totalidade até que a interação social o exija ou mesmo serem atenuados na vida adulta (9, 10).

Nestes indivíduos, a interação social encontra-se claramente afetada. No que diz respeito às relações familiares, apesar das dificuldades, a maioria das crianças autistas interage com os familiares mais próximos, mas geralmente, esta interação ocorre de uma forma desprovida de propósito, sem a alegria e a reciprocidade

esperadas. De realçar que os pais destas crianças por vezes entendem o seu distanciamento como independência, orgulhando-se deste facto. No entanto, a maioria dos pais sente a falta de iniciativa e de capacidade de resposta interativa, tentando solicitar a atenção da criança com mais frequência. Enquanto a maioria das crianças mais novas não demonstra interesse em construir amizades com os seus pares, as crianças mais velhas parecem mais interessadas na interação, apesar de não compreenderem as convenções sociais. Os doentes podem ser afáveis, mas não terem o entusiasmo e reciprocidade expectável; os adolescentes podem tornar-se depressivos e distanciados (6, 9).

O comprometimento do domínio da Comunicação é outra grande marca das perturbações do espectro autista. O défice na comunicação é acentuado e persistente, atingindo tanto as aptidões verbais como as não verbais. Nos indivíduos que falam pode observar-se uma acentuada incapacidade ao iniciar ou manter uma conversa ou mesmo um uso estereotipado ou repetitivo da linguagem. No que concerne o contexto não verbal, ainda no âmbito da comunicação, os doentes autistas têm capacidade diminuída de usar e interpretar comportamentos não verbais, tais como as particularidades do olhar, a expressão facial, os gestos e as posturas corporais (6, 9).

Em crianças normais, o ato de brincar é iniciado antes dos 2 anos de idade. Nas crianças com perturbações do espectro do autismo isto não se verifica. Estas crianças podem ser capazes de manipular ou alinhar brinquedos mas não têm a consciência do que o objeto representa e não se envolvem verdadeiramente na brincadeira (6).

O Comportamento caracteriza-se por padrões restritos, repetitivos e estereotipados, bem como por uma obsessão restrita em partes de objetos ou interesses particulares. A manutenção de rotinas/rituais inflexíveis é característica do autismo e é frequente que estas crianças manifestem desagrado se algum desses rituais for interrompido. Os maneirismos motores ou movimentos repetitivos com envolvimento integral do corpo tais como agitar ou torcer as mãos ou dedos, balançar, caminhar na ponta dos pés (estereotipias), são comuns e parecem ser autoestimulantes, apesar de por vezes serem autoagressivos (mais comumente naqueles em que o autismo se associa a défice intelectual), manifestando-se, habitualmente, na idade pré-escolar (6, 9).

Outras características clínicas frequentes no autismo são a desregulação do ciclo circadiano e as perturbações alimentares. Assim sendo, um número significativo de doentes tem problemas relacionados com o sono, manifestados por uma

diminuição da necessidade de sono e por despertares frequentes durante a noite, o que é muitas vezes problemático para os seus cuidadores (6). Para além disso, podem existir com maior frequência, anormalidades na alimentação como, por exemplo, comer apenas uma gama estreita de alimentos.

As perturbações do espectro autista também se encontram associadas, em muitos casos, a algum grau de défice intelectual, sendo que a severidade do défice se correlaciona com os sintomas do espectro autista. Geralmente, a criatividade encontra-se limitada, no entanto, estas crianças podem ser muito competentes noutros domínios, como por exemplo, na música ou matemática. Para além disso, há um comprometimento do “*insight*” sobre o que os outros pensam, que persiste durante a vida. (6, 11).

Diversos distúrbios psiquiátricos e outras patologias, como a epilepsia, encontram-se com maior frequência nestes doentes do que na população em geral.

Diagnóstico

A avaliação para diagnóstico de perturbação do espectro autista deverá ser feita por uma equipa multidisciplinar com experiência no diagnóstico e tratamento e implica uma observação abrangente e global.

A quinta edição, do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* da Associação Psiquiátrica Americana (DSM-V)(2), inclui algumas mudanças significativas para os critérios de diagnóstico do autismo. Tendo em conta que, em grande parte da literatura consultada para realizar esta revisão, o diagnóstico se regeu pela quarta edição, nesta secção irei apresentar os critérios do DSM-IV, assim como, as principais alterações na nova edição.

Critérios de diagnóstico da perturbação autista na DSM IV

A. Um total de seis (ou mais) itens de [1] [2] e [3], com pelo menos dois de [1], e um de [2] e de [3].

[1] Défice qualitativo na interação social, manifestado pelo menos por duas das seguintes características:

- a. Acentuado défice no uso de múltiplos comportamentos não verbais, tais como contacto ocular, expressão fácil, postura corporal e gestos reguladores da interação social;
- b. Incapacidade para desenvolver relações com os companheiros, adequadas ao nível de desenvolvimento;

- c. Ausência da tendência espontânea para partilhar com os outros prazeres, interesses ou objetivos (por exemplo; não mostrar, trazer ou indicar objetos de interesse);
- d. Falta de reciprocidade social ou emocional;

[2] Défices qualitativos na comunicação, manifestados pelo menos por uma das seguintes características:

- a. Atraso ou ausência total de desenvolvimento da linguagem oral (não acompanhada de tentativas para compensar através de modos alternativos de comunicação, tais como gestos ou mímica);
- b. Nos sujeitos com um discurso adequado, uma acentuada incapacidade na competência para iniciar ou manter uma conversação com os outros;
- c. Uso estereotipado ou repetitivo da linguagem ou linguagem idiossincrática;
- d. Ausência de jogo realista espontâneo, variado, ou de jogo social imitativo adequado ao nível de desenvolvimento;

[3] Padrões de comportamento, interesses e atividades restritos, repetitivos e estereotipados, que se manifestam pelo menos por uma das seguintes características:

- a. Preocupação absorvente por um ou mais padrões estereotipados e restritivos de interesses que resultam anormais, quer na intensidade quer no objetivo;
- b. Adesão, aparentemente inflexível, a rotinas ou rituais específicos, não funcionais;
- c. Maneirismos motores estereotipados e repetitivos (por exemplo, sacudir ou rodar as mãos ou dedos ou movimentos complexos de todo o corpo);
- d. Preocupação persistente com partes de objetos.

B. Atraso ou funcionamento anormal em pelo menos uma das seguintes áreas, com início antes dos três anos de idade: [1] interação social, [2] linguagem usada na comunicação social [3], jogo simbólico ou imaginativo.

C. A perturbação não é melhor explicada pela presença de uma Perturbação de Rett ou Perturbação Desintegrativa da Segunda Infância(9).

A principal grande alteração na edição de 2013 é a eliminação das categorias autismo, síndrome de Asperger, transtorno desintegrativo e transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação, que passaram a ser inseridos num único grupo denominado perturbação do espectro autista. É relativamente fácil reconhecer que uma pessoa pertence ao grupo de perturbação global, porém, nem sempre é possível determinar se o quadro é compatível com autismo ou com um dos restantes distúrbios, visto que, muitas vezes têm os mesmos sintomas, variando apenas no grau de severidade. Assim, um transtorno na forma de espectro único, reflete melhor o estágio de conhecimento sobre a patologia e sua apresentação clínica (2).

O novo DSM-V apresenta-nos apenas duas áreas principais (défice na comunicação social e comportamentos fixos ou repetitivos) que vieram substituir as três categorias presentes nos critérios da edição anterior. Esta alteração deve-se à dificuldade de separar os défices de comunicação dos défices sociais, uma vez que estas duas áreas se sobrepõem de forma significativa. A comunicação é frequentemente utilizada para fins sociais, e os défices de comunicação podem afetar drasticamente o desempenho social. Para além disto, a categoria dos comportamentos fixos ou repetitivos apresenta-nos critérios que não eram usados anteriormente como a hiporreatividade e hiper-reatividade a estímulos sensoriais e incomuns (2). (Ver anexo- ilustração 2)

Outra mudança na nova versão do DSM é a ausência do atraso de linguagem como critério diagnóstico. Para além disto, à data do diagnóstico, as características clínicas deverão ser especificadas a fim de permitir uma descrição clínica mais pormenorizada. Sendo assim, o diagnóstico deverá incluir qualquer condição genética ou médica associada ao quadro e a possível existência/ausência de comprometimento da linguagem ou défice intelectual.

A síndrome de Rett, o mutismo seletivo, a esquizofrenia, a perturbação de movimentos estereotipados, a perturbação de hiperatividade com défice de atenção, o défice intelectual global ou do desenvolvimento intelectual e ainda a perturbação da linguagem e da comunicação são diagnósticos diferenciais a serem considerados aquando da suspeita de perturbação do espectro autista (2).

Epidemiologia

Os estudos epidemiológicos e as prevalências encontradas na literatura refletem a variabilidade dos critérios diagnósticos, verificando-se um aumento da prevalência desde a década de 90. Vários estudos, incluindo o DSM-IV, apontam uma prevalência da perturbação autista de cerca de 2-6 casos por 10000 indivíduos (9, 12-17). Em 2013, o DSM-V afirma que a frequência das perturbações do espectro autista se aproxima de 1% da população (2). Contudo, é importante ter-se precaução na interpretação deste valor, uma vez que não é claro qual o real motivo deste aumento. Tal poder-se-á dever às alterações nos critérios de diagnóstico, à ampliação do conceito, às metodologias de estudo, a um real aumento da prevalência ou, mais provavelmente, a uma combinação de todos os anteriores (2, 18).

Quando nos debruçamos sobre as diferenças entre géneros, é consensual que o sexo masculino é 4 a 5 vezes mais afetado do que o feminino. No entanto, segundo

diversos estudos, o sexo feminino tende a ser mais propenso a acompanhar-se de défice intelectual severo, sendo este muitas vezes mais grave do que no sexo masculino (2, 18, 19).

Evolução e Prognóstico

Em alguns casos, a perturbação do espectro autista tende a melhorar substancialmente quando as crianças começam a adquirir as competências da linguagem e a usá-las para comunicar as suas necessidades. Em contrapartida, o comportamento pode agravar-se na adolescência, o que pode refletir os efeitos das mudanças hormonais, depressão, ou ainda, a dificuldade de atender a um meio social mais complexo e que exige maiores demandas comportamentais (20).

Uma grande parte desta população permanecerá dependente na sua vida adulta. Os raros casos com habilidades sociais mais adequadas, podem encontrar um ambiente apropriado que lhes permita tornarem-se adultos autossuficientes (6). As habilidades sociais raramente tendem a melhorar o suficiente a fim de permitir um casamento bem sucedido. Contudo, pessoas levemente afetadas ocasionalmente casam e têm filhos (21).

Autismo e Epilepsia

A relação entre autismo e epilepsia tem sido, desde há décadas, uma área de interesse científico e apesar da sua estreita relação ter sido reconhecida desde a descrição do primeiro caso de autismo, o mecanismo por detrás desta permanece ainda por esclarecer, assim como as características das crianças que manifestam ambos os distúrbios (22). A compreensão desta associação poderá fornecer pistas importantes para o entendimento das anormalidades subjacentes a estes indivíduos.

A epilepsia é um distúrbio neurológico comum na infância, com uma prevalência estimada em 0.5%-0.7% na população em geral (23), podendo ter um impacto severo no desenvolvimento da criança (24, 25).

Os artigos de revisão sobre a epilepsia destacam a dificuldade de comparar os diversos estudos pois as variações nas taxas de incidência podem não só refletir as diferenças na frequência do distúrbio como também as diferentes definições de epilepsia, a precisão diagnóstica e a população em estudo.

Esta patologia corresponde, tal como as perturbações do espectro autista, a um grupo heterogêneo de distúrbios com múltiplas etiologias, um grande leque de sintomas e associação a dificuldades cognitivas e comportamentais (26).

Em muitos casos as crises podem reverter, contudo noutros continuam e afetam a vida adulta desses indivíduos. Apesar da extensa literatura sobre a incidência da epilepsia na infância, ainda pouco se sabe sobre as possíveis implicações a longo prazo (27).

A coocorrência da perturbação do espectro autista com a epilepsia está já bem estabelecida entre os clínicos e os investigadores que se têm dedicado a este tema (28). No entanto, apesar de se saber que a frequência de epilepsia é elevada em indivíduos com autismo idiopático, a sua prevalência permanece ainda por determinar.

O principal obstáculo que impede o desenvolvimento de opções de tratamento preventivo para doentes com estes distúrbios é, muito provavelmente, o fato de ainda não terem sido identificados os fatores causais envolvidos na maioria das epilepsias ou do autismo, assim como ainda não ter sido determinada a relação entre estas duas patologias. Ainda assim, é consensual que a frequente sobreposição clínica observada nestes pacientes e o conjunto de evidências que apontam para que a presença de um destes distúrbios possa prevenir vulnerabilidade para o outro, sugerem uma suscetibilidade partilhada (29).

A fim de tentar esclarecer algumas destas questões será apresentado de seguida uma revisão dos dados apresentados da literatura publicada em revistas científicas indexadas, sumarizando os achados de cada estudo nos seguintes parâmetros: prevalência da epilepsia nas perturbações do espectro autista, diferenças desta associação entre os géneros, a idade da primeira manifestação de epilepsia, a relação com o grau de défice intelectual e ainda a existência ou não de regressão da linguagem/aprendizagem na infância.

Prevalência

A epilepsia é frequentemente descrita em associação com o autismo em cerca de 30% dos casos(28, 30-32), o que excede a prevalência na população em geral (0.7%-1%) (19). Contudo, Na bibliografia revista, a prevalência estimada tem variado amplamente desde 5% a 45%.

De entre estes estudos, alguns apresentam-nos uma prevalência relativamente mais baixa, entre os 5% e 14% (22, 23, 33-38).

Em 2005, *Kalra V. et al* afirmaram que 10% dos indivíduos que preenchiam a totalidade dos critérios para autismo segundo o DSM-IV tinham epilepsia (36). Dados semelhantes podem ser encontrados no estudo de *Surén P. et al* (34) e no de *Carlsson L.T et al* (37), de 2012 e 2013 respetivamente. O primeiro apresenta um valor de 11,2% e o segundo de 9%. Outro estudo, com o objetivo de descrever comorbilidades em crianças gregas com perturbação do espectro autista (35), detetou crises em cerca de 7% das crianças, valor também encontrado no trabalho efetuado por *Eeghen A.M.V. et al* (22).

Do mesmo modo, *Ming X. et al* (38) com o objetivo de caracterizar distúrbios relacionados em 160 crianças com perturbação do espectro autista, identificaram 22 crianças (14%) com epilepsia.

Segundo *Eriksson M.A. et al* (23), 13 indivíduos num pool de 208 com perturbação do espectro autista desenvolveram epilepsia, sendo que esta proporção aumentou após um follow-up de 2 anos para 18/208 (9%). No entanto, excluindo as crianças na qual a epilepsia fazia parte de um síndrome genética/metabólica conhecida, a prevalência caía para 5%. Este valor, também encontrado num artigo publicado por *Viscidi E.W. et al* (33), é o mais baixo descrito em toda a bibliografia utilizada para esta revisão.

Em contrapartida, outros autores obtiveram percentagens entre os 18% e os 29%. *Bolton P.F. et al* (39) e *Hrdlicka M. et al* (40), demonstram uma prevalência de epilepsia nas perturbações do espectro autista de 22% em ambos os estudos. Em 2011, um estudo longitudinal (41), comparou o número de casos de epilepsia num grupo de crianças com autismo infantil com um grupo controlo, obtendo valores de 24,6% e 1,5% respetivamente. Dados semelhantes foram encontrados por *Parmeggiani A. et al* (8), que dividiu a população alvo de estudo em três grupos: indivíduos sem epilepsia nem anormalidades paroxísticas no eletroencefalograma (EEG), indivíduos sem convulsões mas alterações no EEG e por último, doentes com epilepsia incluindo convulsões febris que correspondiam a 24,9% da amostra.

Em 2007, *Hara.H* elaborou o maior estudo retrospectivo até então (42), focado na relação entre o autismo idiopático e epilepsia verificando-se esta relação em 25% dos casos. É ainda possível observar noutros dois artigos de *Kanemura H.*(43) e *Gabis L. et al* (44) resultados que são compatíveis com este grupo de valores (28,6% em ambos).

Quatro das publicações consultadas afirmam valores de prevalência entre os 33% e os 40% (45-48). Um desses estudos tinha por objetivo comparar se a presença de macrocefalia também era um fator que influencia a relação autismo/epilepsia, obtendo-se uma prevalência de 38% no grupo de indivíduos com perturbação do espectro autista sem macrocefalia e de 52,4% no grupo com macrocefalia (45).

Os valores mais altos encontrados na literatura foram de 41% e 45%. Os indivíduos com perturbação do espectro autista, diagnosticado na infância, foram seguidos por um período de 13 a 22 anos e reavaliados posteriormente por *Billstedt E.* (49). Destes, 41% de uma população de 73 indivíduos com autismo tiveram um episódio de crise epilética no passado ou continuam a ter epilepsia à data do follow-up. Finalmente, o estudo de *Nomura Y.* (10) apresentava 177 casos de autismo idiopático, 80 dos quais com epilepsia associada (45%).

Género

Quando nos debruçamos sobre as diferenças entre géneros nas perturbações do espectro autista, é consensual que o sexo masculino é 4 a 5 vezes mais afetado do que o feminino. No entanto, se avaliarmos a relação do género com indivíduos com epilepsia associada, não foi ainda encontrado um consenso perante os diversos investigadores.

Enquanto alguns autores não encontraram evidências estatísticas que apoiassem um determinado género como fator de risco para epilepsia nos indivíduos com perturbações do espectro autista ou fator de pior prognóstico, outros afirmam que a associação desses distúrbios apresenta maior predileção pelo sexo feminino.

Na amostra dos 108 indivíduos com perturbação do espectro autista do estudo follow-up dirigido por *Danielsson S. et al* (47), 77 eram do sexo masculino, com um ratio sexo masculino/feminino de 2.5:1. Neste estudo, a epilepsia foi mais frequente no sexo feminino (58% contra 32% nos homens), verificando-se um ratio homem/mulher de 1.6:1 divergente do ratio encontrado no grupo sem epilepsia de 4:1.

Bolton P.F. et al (39) concluíram que no total, 18% dos participantes do sexo masculino e 30% do sexo feminino desenvolveram epilepsia, verificando-se uma maior predileção para o sexo feminino com perturbação do espectro autista vir a desenvolver epilepsia. Outro estudo com resultados concordantes com esta hipótese foi publicado por *Eriksson M.A. et al* (23) em que foi diagnosticado epilepsia em 13% das raparigas e 8% dos rapazes.

Em 2013, *Viscidi E.W. et al* (33) conduziram o maior estudo até à data da coocorrência da perturbação do espectro autista com epilepsia. Os participantes foram divididos por quatro grupos: *The 2007 National Survey of Children's Health* (NSCH), *The Autismo Genetic Resource Exchange* (AGRE), *Simons Simplex Collection* (SCC) e *Autism Consortium* (AC), sendo que os três últimos também foram agrupados na análise estatística. A epilepsia foi mais prevalente em mulheres na amostra agrupada, com valores de 7% em comparação com 3,9% em homens. Em todos estes grupos, a prevalência foi maior no sexo feminino, no entanto, esta diferença apenas foi estatisticamente significativa no estudo AGRE. Na amostra do NSCH não foi encontrada nenhuma diferença relevante entre os géneros na prevalência de epilepsia.

Em oposição aos estudos supracitados, *Kanemura H. et al* (43), *Hara H.* (42) e *Parmeggiani A. et al* (8) não obtiveram diferenças entre os géneros estatisticamente relevantes na prevalência de epilepsia associada ao autismo idiopático.

Um estudo longitudinal, elaborado em 2011(41), demonstrou que em 33 das mulheres com perturbação do espectro autista, 10 (30%) foram diagnosticadas com epilepsia e apenas 19 dos 85 homens (22,4%) manifestaram este distúrbio. Estes valores não apresentaram relevância estatística significativa. Outras publicações, como consequências de um reduzido número de casos em estudo, não conseguiram concluir nenhuma predileção estatisticamente significativa por algum dos géneros, apesar de um deles afirmar que as comorbilidades associadas à epilepsia são mais comuns entre o sexo feminino (49, 50).

Idade de manifestação da epilepsia

A epilepsia em indivíduos sem outro distúrbio concomitante manifesta-se em maior frequência nos primeiros anos de vida (51, 52) e geralmente apresenta uma curva bimodal com picos de incidência no início de vida e na vida adulta (53). Enquanto certos estudos não encontraram dados que apoiassem uma maior predileção por algumas idades para a primeira manifestação de epilepsia em indivíduos com perturbação do espectro autista, outros apoiam a existência de dois picos para início das crises: um no início da infância e outro na adolescência.

Num estudo efetuado por *Bolton P.F. et al* (39), a média de idade da primeira manifestação de epilepsia foi 13,3 anos sendo que em 58% dos casos ocorreu após os 10 anos de idade. Em 1997, obtiveram-se resultados semelhantes, em que o número de casos nos quais a epilepsia se manifestou após os 10 anos foi 40 numa

população de 62 autistas com epilepsia (64,5%) (46). Um estudo follow-up de *Kurtz Z. et al* (27), apresenta resultados ligeiramente discordantes. Neste estudo 38% do coorte tiveram epilepsia após os 10 de idade e 82% antes dos 12 anos.

Kurokawa T. et al publicaram um artigo (50) com o intuito de esclarecer as características clínicas de indivíduos com epilepsia e perturbação do espectro autista. Na sua amostra, verificaram que o aparecimento de convulsões variou desde os primeiros meses até aos 23 anos de idade, sendo que em quatro casos ocorreram antes dos 10 anos de idade, em sete casos em adolescentes e um caso após os vinte anos de idade, encontrando-se 67% dos doentes no intervalo entre os 6 e os 17 anos de idade. Deste modo, parece existir um predomínio nos adolescentes para manifestarem a primeira crise epilética.

A idade de início de epilepsia, segundo *Nomura Y. et al* (10), variou desde os sete meses até aos 30 anos de idade. Existiram dois picos, o maior, antes dos 5 anos (42,5%) e outro entre os 10 e os 15 anos (21,3%), o que apoia a hipótese inicialmente apresentada. Se dividirmos a população avaliada neste estudo antes e depois dos 10 anos de idade, verificamos que 55% corresponde ao primeiro grupo e 45% ao segundo.

Os dados de *Danielsson S. et al* (47) indicam que o risco de epilepsia é maior nos primeiros anos de vida e diminui a partir da puberdade. Um terço dos indivíduos manifestou a epilepsia antes dos 2 anos de idade. Contudo, em mais de 10%, este distúrbio apenas se desenvolveu na idade adulta. Visto que uma parte considerável da população em estudo não tinha ainda atingido a adolescência, os resultados obtidos sobre a ocorrência de epilepsia nesta fase da vida não pode ser avaliada.

A idade média de primeira manifestação de epilepsia no autismo idiopático é concordante no estudo de *Sansa G. et al* (54) e de *Mouridsen S.E. et al* (48), sendo de 8,2 anos de idade.

Por outro lado, alguns autores não identificaram a existência dos dois picos de idade nas suas publicações (35, 49). *Ververi A. et al* justificam este facto com uma idade média baixa da amostra e uma estreita faixa etária o que não permitiu avaliar o segundo pico.

Défice Intelectual

Tal como a epilepsia, o défice intelectual é considerado um distúrbio frequentemente associado à perturbação do espectro autista. Apesar da diferença temporal entre os artigos, dos diferentes critérios de diagnóstico e da mudança do conceito de autismo, todos os estudos encontraram uma maior prevalência de autismo em indivíduos com défice intelectual. Em estudos de grande escala com crianças autistas, mais de metade tinham algum grau de défice, definido como um quociente inteligente (QI) inferior a 70.

O défice intelectual é também frequente em crianças com epilepsia, como comprovado em estudos que afirmam que cerca de um quarto (20-27%) das crianças com epilepsia têm algum grau de comprometimento mental (51, 55-57). Esta relação é maior nos casos em que a epilepsia se manifesta mais cedo e em associação com lesões cerebrais.

Numa amostra de 45 indivíduos com epilepsia e perturbação do espectro autista, 27 tinham um défice intelectual severo (QI inferior a 50) e 18 tinham um défice intelectual moderado (QI entre 50 e 69). Analisando de outro ponto de vista, das crianças com défice intelectual severo, 48% desenvolveram epilepsia contrariamente ao grupo com QI superior a 70 que apresentou uma prevalência de apenas 17% (47).

Carlsson L.H. et al (37) também obteve uma prevalência elevada (71%) de défice intelectual numa população de indivíduos com epilepsia e autismo.

Dois dos estudos revistos estratificaram a sua amostra em duas categorias: QI superior ou igual a 70 e inferior a 70 pontos (23, 41). Desta forma, conseguiram obter resultados estatisticamente significativos entre as categorias no que concerne ao risco de vir a ser diagnosticado epilepsia. Enquanto no primeiro estudo 13% das crianças com défice intelectual desenvolveram epilepsia, em contraste com os 5% do outro grupo, no segundo estudo 33,7% do pool com QI inferior a 70 têm epilepsia por oposição aos 8,8% da outra categoria.

Mouridsen S.E. et al (48) conseguiu uma relação significativa entre a epilepsia e o grau de défice intelectual no autismo idiopático. Nenhum dos treze sujeitos com epilepsia tinha um QI superior a 70 ao contrário dos 11 em 27 indivíduos sem epilepsia. Em 2004, outro estudo demonstrou que apenas um terço dos indivíduos com autismo e epilepsia tinham um QI superior a 70 pontos (58).

Segundo *Hrdlicka M. et al* (40) o défice intelectual é mais pronunciado em autistas com epilepsia do que em não epiléticos, sendo que esta se correlaciona com a função mental. Em 56,3% dos indivíduos com défice intelectual profundo, estes também têm epilepsia.

Finalmente, *Viscidi E.W.et al* (33) afirmam que no seu estudo a epilepsia se encontra associada com uma baixa aptidão cognitiva, evidenciada por uma média de QI inferior no grupo dos indivíduos com epilepsia (66.2 vs. 84.9) e uma maior prevalência de epilepsia em crianças autistas e com défice cognitivo (6,2% vs. 1.9%).

Apenas uma publicação não encontrou nenhuma associação entre a epilepsia e o défice intelectual no autismo idiopático (43). Apesar de muitos pacientes com perturbação do espectro autista e epilepsia terem um grau severo de défice intelectual, estes dados não foram significativos a fim de afirmar o défice intelectual como fator de risco para o desenvolvimento futuro de epilepsia.

Regressão da Linguagem/Aprendizagem

Muitas crianças com perturbação do espectro autista exibem um desenvolvimento diferente comparado com crianças normais desde o início da infância. Alguns doentes têm um desenvolvimento normal durante os primeiros meses de vida sofrendo, posteriormente, uma regressão notável no seu desenvolvimento, caracterizada por uma perda de habilidades anteriormente adquiridas e um súbito aparecimento de comportamentos do espectro autista (59-61). Esta regressão ocorre entre os 12 e os 24 meses de idade, e essencialmente antes dos 3 anos de idade (62-64).

Segundo estudos retrospectivos, a ocorrência de regressão dentro das perturbações do espectro autista varia de 13,8% a 50%, dependendo da definição do conceito de regressão e da população visada pelo estudo (65). A regressão pode envolver a perda de capacidades tanto a nível da linguagem, da interação social ou outras áreas e muitas vezes, há perda de vários domínios simultaneamente. A regressão a nível da linguagem é o indicador mais proeminente de regressão nestas crianças, devido em parte ao facto de ser mais facilmente observado pelos cuidadores (66).

A frequência com que a epilepsia e a regressão se encontram associadas ainda não é consensual, em parte, devido ao facto de as crianças não serem avaliadas por um médico à data da regressão. Por se manifestar precocemente, a regressão é associada a uma flutuação normal do desenvolvimento ou não lhe é atribuído qualquer significado (6).

Apesar de apresentar apenas 12 indivíduos com perturbações do espectro do autismo associado a epilepsia, o estudo elaborado por *Kurokawa T. et al* (50) detetou que em 33% dos casos houve regressão da linguagem na infância.

Parmeggiani et al (8), em 2010, evidenciou dados estatisticamente relevantes ao comparar a frequência de regressão autista numa população com epilepsia (33,7%) com uma população controlo (15,7%). *Hrdlicka M. et al* (40) também obteve resultados que demonstraram uma maior frequência de regressão em indivíduos autistas com epilepsia.

Um estudo mais recente, concluiu que crianças com perturbação do espectro autista e história de regressão tinham maior risco de vir a desenvolver epilepsia. As crianças com regressão na linguagem ou outras habilidades desenvolveram epilepsia em 6,7% dos casos ao contrário das crianças que não regrediram que, apenas em 3,6% dos casos apresentaram este distúrbio (33).

Na investigação de *Zhang Y. et al* (65) a prevalência de convulsões febris foi maior em indivíduos com história de regressão autista (20,6%) do que no pool sem regressão (6,6%) sendo estes valores superiores à prevalência na população geral. Em relação à epilepsia, os valores são inferiores, encontrando-se associada a regressão autista em 8,8% casos contra 2,2%.

De maneira oposta, existem estudos que não associam o desenvolvimento de epilepsia com a existência de regressão em indivíduos com perturbação do espectro autista (23, 38, 39, 42).

Tabela I- Características dos artigos científicos no grupo de indivíduos com autismo e epilepsia associada.

Artigo	Nº de casos de autismo	Prevalência de epilepsia	Sexo Feminino	Idade de aparecimento	Casos de déficit intelectual	Regressão do desenvolvimento psicomotor
Kawasaki Y. et al; 1997	158	39%	Ratio M:F: 3:1	>10 anos: 64,5%	---	---
Mouridsen S.E. et al; 1999	39	33%	---	>10anos: 23% <10anos:77%	QI > 70: 0	---
Parmeggiani A. et al; 2002	121	38%	---	---	---	---
Kielinen M. et al; 2004	187	18,2%	---	---	QI<70: 67,6%	---
Hrdlick M. et al; 2004	77	22,1%	---	---	56,3% dos QI<35	56,3%
Gabis L. et al; 2005	56	28,6%	---	---	---	---
Kalra V. et al; 2005	62	10%	---	---	---	---
Danielsson S. et al; 2005	120	38%	Ratio M:F: 1,4:1 58%	<2anos: 33% >18anos: 10%	Deficiência severa: 48%	---
Billstedt E. et al; 2005	73	41%	Sem associação	Sem associação	---	---
Hara H.; 2007	130	25%	Ratio M:F 3,1:1 33%; sem associação	---	56% dos QI<19	Sem associação
Xue M. et al; 2008	160	14%	---	---	---	Sem associação
Parmeggiani A. et al; 2010	345	24,9%	Sem associação	---	61,6%	33,7%
Nomura Y. et al; 2010	177	45%	Ratio M:F: 4:1	<5anos:42,5% 10-15anos: 21,3%	---	---
Kurokawa T. et al;2010	---	---	Ratio M:F: 1,4:1; Sem associação	6-17anos: 67%	83%	33%
Mouridsen S.E. et al; 2011	118	24,6%	Ratio M:F: 1,9:1 30,3%; sem associação	---	QI<70: 33,7%	---
Bolton P. et al; 2011	150	22%	Ratio M:F: 1,4:1; 30%	>10anos: 58% Media: 13,3 anos	---	Sem associação
Surén P. et al; 2012	263	11,2%	---	---	---	---
Ververi A. et al; 2012	222	7%	---	Sem associação	---	---
Zhang Y. et al; 2012	---	---	---	---	---	8,8%
Eriksson M.A. et al; 2013	208	9%	Ratio M:F 3,5:4; 13%	0-6anos	13% dos QI<70	Sem associação
Eeghen A.M.V. et al; 2013	210	7%	---	Média:3	19%	---
Viscidi E.W. et al; 2013	5815	5%	Ratio M:F 2,7:1; 7%	---	6,2% dos QI<70	6,7%
Carlsson L.T et al; 2013	198	9%	---	---	71%	---
Kanemura H.; 2013	21	28,6%	Sem associação	---	Sem associação	---

Discussão

O conhecimento sobre o papel da epilepsia na perturbação do espectro autista ainda é escasso apesar da relação já bem estabelecida e dos esforços dos investigadores nesta área.

A falta de progresso no esclarecimento desta associação e os resultados por vezes díspares resultantes dos diversos estudos, surgem provavelmente devido às limitações metodológicas que têm dificultado o progresso na identificação de fatores de risco. Por um lado, alguns trabalhos publicados incluem indivíduos com síndrome de Rett ou outros distúrbios no mesmo grupo que as perturbações do espectro autista. Por outro lado, os estudos realizados até à data não têm explorado se o risco familiar para o autismo se encontra relacionado com o risco familiar para epilepsia, o que permitiria testar a hipótese de suscetibilidade genética (39).

Alguns dados da literatura sugerem que um QI mais baixo, uma idade mais precoce, o género feminino e outras comorbilidades clínicas aumentam o risco de epilepsia na população com perturbação do espectro autista. Não obstante, no autismo idiopático amostras sem estes fatores de risco continuam a apresentar maiores taxas de epilepsia do que na população em geral, o que sugere que a patofisiologia subjacente ao autismo também aumenta o risco de epilepsia por si só.

A literatura disponível para esta revisão apresenta valores díspares em relação à prevalência de epilepsia nas crianças em estudo. Os dados variam de 5% a 45% e refletem a heterogeneidade das populações no que respeita à idade, género, comorbilidades, défice intelectual ou outras causas possíveis. Para além disto, esta discrepância pode também resultar dos critérios utilizados para o diagnóstico de qualquer um dos distúrbios em estudo (19, 41). Tendo em conta que diversos estudos concluíram que existe um pico na adolescência para o desenvolvimento de epilepsia nas pessoas com perturbação do espectro autista, o tempo de follow-up também é um fator que pode explicar a variabilidade destes valores. É importante também salientar que, apesar do vasto intervalo, qualquer desses valores é superior ao risco de epilepsia na população em geral.

Em relação à idade de início da epilepsia nem todos os estudos são concordantes. Enquanto uns só detetaram um pico na infância, outros afirmam a existência de outro pico durante a adolescência. Mais uma vez, o tempo de follow-up é essencial para determinar estes valores visto que em algumas publicações a população analisada não tinha alcançado a idade do segundo pico descrito. *Nomura*

Y. *et al* (10) concluíram o seu estudo afirmando que a patofisiologia da epilepsia no autismo idiopático difere entre o grupo que manifestou a epilepsia na infância e o grupo que manifestou mais tardiamente. No primeiro caso, a origem da epilepsia poderá ser similar ao da epilepsia nas crianças sem outra perturbação enquanto, no segundo caso, deverá existir um mecanismo fisiopatológico diferente.

Apesar de o sexo masculino ser mais propício cerca de 4 a 5 vezes do que o sexo feminino de vir a desenvolver uma perturbação do espectro autista quando associado a epilepsia as mulheres tendem a ser mais afetadas.

Diversos estudos defendem que o sexo feminino é fator de risco para um individuo com autismo vir a desenvolver epilepsia mas, no entanto, não foi encontrado ainda um consenso perante os diversos investigadores.

Uma meta-análise realizada em 2008 (19) aponta para uma diminuição do ratio sexo masculino:feminino de 3:1 em autistas sem epilepsia para 2:1 em autista com epilepsia o que aponta para um maior risco para o sexo feminino de vir a desenvolver epilepsia. No entanto, estes resultados podem dever-se ao facto de mulheres com autismo tenderem a apresentar maior défice cognitivo: quanto mais severo este défice, menor é o ratio entre os géneros. Infelizmente, esta meta-análise não conseguiu obter a informação necessária a fim de determinar o risco de epilepsia em função do género com um modelo de regressão no défice intelectual.

Todos os estudos encontraram uma maior prevalência de autismo em indivíduos com défice intelectual sendo que quanto maior o grau de comprometimento maior a probabilidade de vir a desenvolver epilepsia. Um QI baixo é considerado o melhor preditor para vir a desenvolver epilepsia em crianças com perturbação do espectro autista.

A meta-análise de *Amiet C. et al* (19) relata que quanto mais severo o défice intelectual mais prevalente é a epilepsia nas crianças com perturbação do espectro autista e que a maior parte desta associação está relacionado com formas moderadas a severas de atraso mental. Apenas um dos estudos teve um resultado oposto, provavelmente devido à idade da amostra, uma vez que, apenas uma das crianças tinha alcançado a puberdade.

Por último, a associação entre a epilepsia e a ocorrência de regressão da linguagem/aprendizagem na infância ainda não é consensual, em parte devido à falta de diagnóstico aquando da manifestação da regressão que muitas vezes é

considerada como sendo uma flutuação do desenvolvimento (6). Em comparação com crianças autistas que não sofreram regressão, esta está associada a um pior prognóstico, que se reflete por resultados cognitivos e adaptativos mais baixos (67-69). Outros estudos em grande escala deverão ser efetuados a fim de se determinar a existência de regressão da linguagem/aprendizagem como um fator de risco para o desenvolvimento de epilepsia.

Conclusão

Quando agrupados, o prognóstico no campo cognitivo, adaptativo e comportamental/emocional das crianças com perturbação do espectro autista com epilepsia, não é favorável. Assim, estes indivíduos requerem um maior suporte durante a sua vida.

De entre os fatores de risco abordados nesta revisão sistemática, os mais consensuais foram o défice intelectual e o sexo feminino. Para além disso, estes dois fatores encontram-se muitas vezes relacionados: os indivíduos do sexo feminino com perturbação do espectro autista tendem a ter um défice mais severo.

Apesar da relação entre autismo e epilepsia se encontrar bem estabelecida, seria importante os profissionais de saúde aprimorarem os seus conhecimentos sobre o tema e sobre os eventuais fatores de risco abordados nesta revisão a fim de melhorar a qualidade de vida destes pacientes e dos seus progenitores. Um controlo das convulsões, um melhor entendimento sobre o comportamento dos sujeitos e a colaboração de uma equipa multidisciplinar são outros cuidados importantes a ter em conta para uma melhoria da qualidade de vida destes doentes.

A descoberta de um mecanismo biológico comum que caracterize tanto a epilepsia como a perturbação do espectro autista representa uma meta essencial a atingir para ajudar a compreender a patofisiologia por detrás destes distúrbios e permitir novas intervenções terapêuticas.

Bibliografia

1. Levisohn PM. The autism-epilepsy connection. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl 9:33-5.
2. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
3. Gillberg C. *The Biology of the autistic syndromes*. 2 ed. London: Mac Keith Press; 1992.
4. Cohen DJ VF. *Autism and pervasive developmental disorders: a handbook*. New York: John Wiley; 1997.
5. Gillberg C, Coleman M. Autism and medical disorders: a review of the literature. *Developmental medicine and child neurology*. 1996;38(3):191-202.
6. Rapin I. Autism. *The New England journal of medicine*. 1997;337(2):97-104.
7. Benvenuto A, Moavero R, Alessandrelli R, Manzi B, Curatolo P. Syndromic autism: causes and pathogenetic pathways. *World journal of pediatrics : WJP*. 2009;5(3):169-76.
8. Parmeggiani A, Barcia G, Posar A, Raimondi E, Santucci M, Scaduto MC. Epilepsy and EEG paroxysmal abnormalities in autism spectrum disorders. *Brain & development*. 2010;32(9):783-9.
9. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4 ed. Washington DC: American Psychiatric Press; 1994.
10. Nomura Y, Nagao Y, Kimura K, Hachimori K, Segawa M. Epilepsy in autism: A pathophysiological consideration. *Brain & development*. 2010;32(10):799-804.
11. Berg AT, Plioplys S. Epilepsy and autism: is there a special relationship? *Epilepsy & behavior : E&B*. 2012;23(3):193-8.
12. Bertrand J, Mars A, Boyle C, Bove F, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P. Prevalence of autism in a United States population: the Brick Township, New Jersey, investigation. *Pediatrics*. 2001;108(5):1155-61.
13. Nicholas JS, Charles JM, Carpenter LA, King LB, Jenner W, Spratt EG. Prevalence and characteristics of children with autism-spectrum disorders. *Annals of epidemiology*. 2008;18(2):130-6.
14. Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. *The American journal of psychiatry*. 2005;162(6):1133-41.
15. Baird G, Simonoff E, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, et al. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet*. 2006;368(9531):210-5.
16. Magnusson P, Saemundsen E. Prevalence of autism in Iceland. *Journal of autism and developmental disorders*. 2001;31(2):153-63.
17. Newschaffer CJ, Falb MD, Gurney JG. National autism prevalence trends from United States special education data. *Pediatrics*. 2005;115(3):e277-82.
18. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric research*. 2009;65(6):591-8.
19. Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, Tordjman S, Baulac M, Lechat P, et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biological psychiatry*. 2008;64(7):577-82.
20. Ballaban-Gil K, Rapin I, Tuchman R, Shinnar S. Longitudinal examination of the behavioral, language, and social changes in a population of adolescents and young adults with autistic disorder. *Pediatric neurology*. 1996;15(3):217-23.
21. Spiker D, Lotspeich L, Kraemer HC, Hallmayer J, McMahon W, Petersen PB, et al. Genetics of autism: characteristics of affected and unaffected children from 37 multiplex families. *American journal of medical genetics*. 1994;54(1):27-35.

22. van Eeghen AM, Pulsifer MB, Merker VL, Neumeyer AM, van Eeghen EE, Thibert RL, et al. Understanding relationships between autism, intelligence, and epilepsy: a cross-disorder approach. *Developmental medicine and child neurology*. 2013;55(2):146-53.
23. Eriksson MA, Westerlund J, Hedvall A, Amark P, Gillberg C, Fernell E. Medical conditions affect the outcome of early intervention in preschool children with autism spectrum disorders. *European child & adolescent psychiatry*. 2013;22(1):23-33.
24. Holdsworth L, Whitmore K. A study of children with epilepsy attending ordinary schools. II: Information and attitudes held by their teachers. *Developmental medicine and child neurology*. 1974;16(6):759-65.
25. Stores G. School-children with epilepsy at risk for learning and behaviour problems. *Developmental medicine and child neurology*. 1978;20(4):502-8.
26. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
27. Kurtz Z, Tookey P, Ross E. Epilepsy in young people: 23 year follow up of the British national child development study. *Bmj*. 1998;316(7128):339-42.
28. Canitano R. Epilepsy in autism spectrum disorders. *European child & adolescent psychiatry*. 2007;16(1):61-6.
29. Gilby KL, O'Brien TJ. Epilepsy, autism, and neurodevelopment: kindling a shared vulnerability? *Epilepsy & behavior : E&B*. 2013;26(3):370-4.
30. Tuchman R, Cuccaro M, Alessandri M. Autism and epilepsy: historical perspective. *Brain & development*. 2010;32(9):709-18.
31. Maski KP, Jeste SS, Spence SJ. Common neurological co-morbidities in autism spectrum disorders. *Current opinion in pediatrics*. 2011;23(6):609-15.
32. Rapin I, Katzman R. Neurobiology of autism. *Annals of neurology*. 1998;43(1):7-14.
33. Viscidi EW, Triche EW, Pescosolido MF, McLean RL, Joseph RM, Spence SJ, et al. Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PloS one*. 2013;8(7):e67797.
34. 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(1):e152-8.
35. Ververi A, Vargiami E, Papadopoulou V, Tryfonas D, Zafeiriou DI. Clinical and laboratory data in a sample of Greek children with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 2012;42(7):1470-6.
36. Kalra V, Seth R, Sapra S. Autism -- experiences in a tertiary care hospital. *Indian journal of pediatrics*. 2005;72(3):227-30.
37. Carlsson LH, Norrelgen F, Kjellmer L, Westerlund J, Gillberg C, Fernell E. Coexisting disorders and problems in preschool children with autism spectrum disorders. *TheScientificWorldJournal*. 2013;2013:213979.
38. Xue M, Brimacombe M, Chaaban J, Zimmerman-Bier B, Wagner GC. Autism spectrum disorders: concurrent clinical disorders. *Journal of child neurology*. 2008;23(1):6-13.
39. Bolton PF, Carcani-Rathwell I, Hutton J, Goode S, Howlin P, Rutter M. Epilepsy in autism: features and correlates. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2011;198(4):289-94.
40. Hrdlicka M, Komarek V, Propper L, Kulisek R, Zumrova A, Faladova L, et al. Not EEG abnormalities but epilepsy is associated with autistic regression and mental functioning in childhood autism. *European child & adolescent psychiatry*. 2004;13(4):209-13.
41. Mouridsen SE, Rich B, Isager T. A longitudinal study of epilepsy and other central nervous system diseases in individuals with and without a history of infantile autism. *Brain & development*. 2011;33(5):361-6.
42. Hara H. Autism and epilepsy: a retrospective follow-up study. *Brain & development*. 2007;29(8):486-90.

43. Kanemura H, Sano F, Tando T, Sugita K, Aihara M. Can EEG characteristics predict development of epilepsy in autistic children? *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2013;17(3):232-7.
44. Gabis L, Pomeroy J, Andriola MR. Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy & behavior : E&B*. 2005;7(4):652-6.
45. Parmeggiani A, Posar A, Giovanardi-Rossi P, Andermann F, Zifkin B. Autism, macrocrania and epilepsy: how are they linked? *Brain & development*. 2002;24(5):296-9.
46. Kawasaki Y, Yokota K, Shinomiya M, Shimizu Y, Niwa S. Brief report: electroencephalographic paroxysmal activities in the frontal area emerged in middle childhood and during adolescence in a follow-up study of autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 1997;27(5):605-20.
47. Danielsson S, Gillberg IC, Billstedt E, Gillberg C, Olsson I. Epilepsy in young adults with autism: a prospective population-based follow-up study of 120 individuals diagnosed in childhood. *Epilepsia*. 2005;46(6):918-23.
48. Mouridsen SE, Rich B, Isager T. Epilepsy in disintegrative psychosis and infantile autism: a long-term validation study. *Developmental medicine and child neurology*. 1999;41(2):110-4.
49. Billstedt E, Gillberg IC, Gillberg C. Autism after adolescence: population-based 13- to 22-year follow-up study of 120 individuals with autism diagnosed in childhood. *Journal of autism and developmental disorders*. 2005;35(3):351-60.
50. Kurokawa T, Yokomizo Y, Lee S, Kusuda T. Clinical features of epilepsy with pervasive developmental disorder. *Brain & development*. 2010;32(9):764-8.
51. Ellenberg JH, Hirtz DG, Nelson KB. Age at onset of seizures in young children. *Annals of neurology*. 1984;15(2):127-34.
52. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia*. 1994;35 Suppl 2:S1-6.
53. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453-68.
54. Sansa G, Carlson C, Doyle W, Weiner HL, Bluvstein J, Barr W, et al. Medically refractory epilepsy in autism. *Epilepsia*. 2011;52(6):1071-5.
55. Camfield C, Camfield P. Preventable and unpreventable causes of childhood-onset epilepsy plus mental retardation. *Pediatrics*. 2007;120(1):e52-5.
56. Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, DiMario F, Westerveld M, et al. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia*. 2008;49(4):608-14.
57. Geerts A, Brouwer O, van Donselaar C, Stroink H, Peters B, Peeters E, et al. Health perception and socioeconomic status following childhood-onset epilepsy: the Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia*. 2011;52(12):2192-202.
58. Kielinen M, Rantala H, Timonen E, Linna SL, Moilanen I. Associated medical disorders and disabilities in children with autistic disorder: a population-based study. *Autism : the international journal of research and practice*. 2004;8(1):49-60.
59. Werner E, Dawson G. Validation of the phenomenon of autistic regression using home videotapes. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(8):889-95.
60. Maestro S, Muratori F, Cesari A, Pecini C, Apicella F, Stern D. A view to regressive autism through home movies. Is early development really normal? *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2006;113(1):68-72.
61. Turner LM, Stone WL, Pozdol SL, Coonrod EE. Follow-up of children with autism spectrum disorders from age 2 to age 9. *Autism : the international journal of research and practice*. 2006;10(3):243-65.
62. Rogers SJ. Developmental regression in autism spectrum disorders. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*. 2004;10(2):139-43.

63. Rogers SJ, DiLalla DL. Age of symptom onset in young children with pervasive developmental disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1990;29(6):863-72.
64. Baird G, Charman T, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, et al. Regression, developmental trajectory and associated problems in disorders in the autism spectrum: the SNAP study. *Journal of autism and developmental disorders*. 2008;38(10):1827-36.
65. Zhang Y, Xu Q, Liu J, Li SC, Xu X. Risk factors for autistic regression: results of an ambispective cohort study. *Journal of child neurology*. 2012;27(8):975-81.
66. Meilleur AA, Fombonne E. Regression of language and non-language skills in pervasive developmental disorders. *Journal of intellectual disability research : JIDR*. 2009;53(2):115-24.
67. Bernabei P, Cerquiglini A, Cortesi F, D'Ardia C. Regression versus no regression in the autistic disorder: developmental trajectories. *Journal of autism and developmental disorders*. 2007;37(3):580-8.
68. Hansen RL, Ozonoff S, Krakowiak P, Angkustsiri K, Jones C, Deprey LJ, et al. Regression in autism: prevalence and associated factors in the CHARGE Study. *Ambulatory pediatrics : the official journal of the Ambulatory Pediatric Association*. 2008;8(1):25-31.
69. Luyster R, Richler J, Risi S, Hsu WL, Dawson G, Bernier R, et al. Early regression in social communication in autism spectrum disorders: a CPEA Study. *Developmental neuropsychology*. 2005;27(3):311-36.

Anexos

■ Diagnostic criteria for 299.00 Autistic Disorder

- A. A total of six (or more) items from (1), (2), and (3), with at least two from (1), and one each from (2) and (3):
- (1) qualitative impairment in social interaction, as manifested by at least two of the following:
 - (a) marked impairment in the use of multiple nonverbal behaviors such as eye-to-eye gaze, facial expression, body postures, and gestures to regulate social interaction
 - (b) failure to develop peer relationships appropriate to developmental level
 - (c) a lack of spontaneous seeking to share enjoyment, interests, or achievements with other people (e.g., by a lack of showing, bringing, or pointing out objects of interest)
 - (d) lack of social or emotional reciprocity
 - (2) qualitative impairments in communication as manifested by at least one of the following:
 - (a) delay in, or total lack of, the development of spoken language (not accompanied by an attempt to compensate through alternative modes of communication such as gesture or mime)
 - (b) in individuals with adequate speech, marked impairment in the ability to initiate or sustain a conversation with others
 - (c) stereotyped and repetitive use of language or idiosyncratic language
 - (d) lack of varied, spontaneous make-believe play or social imitative play appropriate to developmental level

(continued)

- (3) restricted repetitive and stereotyped patterns of behavior, interests, and activities, as manifested by at least one of the following:
 - (a) encompassing preoccupation with one or more stereotyped and restricted patterns of interest that is abnormal either in intensity or focus
 - (b) apparently inflexible adherence to specific, nonfunctional routines or rituals
 - (c) stereotyped and repetitive motor mannerisms (e.g., hand or finger flapping or twisting, or complex whole-body movements)
 - (d) persistent preoccupation with parts of objects
- B. Delays or abnormal functioning in at least one of the following areas, with onset prior to age 3 years: (1) social interaction, (2) language as used in social communication, or (3) symbolic or imaginative play.
- C. The disturbance is not better accounted for by Rett's Disorder or Childhood Disintegrative Disorder.

Ilustração 1 - Critérios de diagnóstico de perturbação do espectro autista adaptado de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4th edition

Autism Spectrum Disorder

Diagnostic Criteria

299.00 (F84.0)

- A. Persistent deficits in social communication and social interaction across multiple contexts, as manifested by the following, currently or by history (examples are illustrative, not exhaustive; see text):
1. Deficits in social-emotional reciprocity, ranging, for example, from abnormal social approach and failure of normal back-and-forth conversation; to reduced sharing of interests, emotions, or affect; to failure to initiate or respond to social interactions.
 2. Deficits in nonverbal communicative behaviors used for social interaction, ranging, for example, from poorly integrated verbal and nonverbal communication; to abnormalities in eye contact and body language or deficits in understanding and use of gestures; to a total lack of facial expressions and nonverbal communication.
 3. Deficits in developing, maintaining, and understanding relationships, ranging, for example, from difficulties adjusting behavior to suit various social contexts; to difficulties in sharing imaginative play or in making friends; to absence of interest in peers.
- Specify current severity:*
Severity is based on social communication impairments and restricted, repetitive patterns of behavior (see Table 2).
- B. Restricted, repetitive patterns of behavior, interests, or activities, as manifested by at least two of the following, currently or by history (examples are illustrative, not exhaustive; see text):
1. Stereotyped or repetitive motor movements, use of objects, or speech (e.g., simple motor stereotypies, lining up toys or flipping objects, echolalia, idiosyncratic phrases).
 2. Insistence on sameness, inflexible adherence to routines, or ritualized patterns of verbal or nonverbal behavior (e.g., extreme distress at small changes, difficulties with transitions, rigid thinking patterns, greeting rituals, need to take same route or eat same food every day).
 3. Highly restricted, fixated interests that are abnormal in intensity or focus (e.g., strong attachment to or preoccupation with unusual objects, excessively circumscribed or perseverative interests).
 4. Hyper- or hyporeactivity to sensory input or unusual interest in sensory aspects of the environment (e.g., apparent indifference to pain/temperature, adverse response to specific sounds or textures, excessive smelling or touching of objects, visual fascination with lights or movement).
- Specify current severity:*
Severity is based on social communication impairments and restricted, repetitive patterns of behavior (see Table 2).
- C. Symptoms must be present in the early developmental period (but may not become fully manifest until social demands exceed limited capacities, or may be masked by learned strategies in later life).
- D. Symptoms cause clinically significant impairment in social, occupational, or other important areas of current functioning.

- E. These disturbances are not better explained by intellectual disability (intellectual developmental disorder) or global developmental delay. Intellectual disability and autism spectrum disorder frequently co-occur; to make comorbid diagnoses of autism spectrum disorder and intellectual disability, social communication should be below that expected for general developmental level.

Note: Individuals with a well-established DSM-IV diagnosis of autistic disorder, Asperger's disorder, or pervasive developmental disorder not otherwise specified should be given the diagnosis of autism spectrum disorder. Individuals who have marked deficits in social communication, but whose symptoms do not otherwise meet criteria for autism spectrum disorder, should be evaluated for social (pragmatic) communication disorder.

Specify if:

With or without accompanying intellectual impairment

With or without accompanying language impairment

Associated with a known medical or genetic condition or environmental factor (Coding note: Use additional code to identify the associated medical or genetic condition.)

Associated with another neurodevelopmental, mental, or behavioral disorder (Coding note: Use additional code[s] to identify the associated neurodevelopmental, mental, or behavioral disorder[s].)

With catatonia (refer to the criteria for catatonia associated with another mental disorder, pp. 119–120, for definition) (Coding note: Use additional code 293.89 [F06.1] catatonia associated with autism spectrum disorder to indicate the presence of the comorbid catatonia.)

Ilustração 2- Critérios de diagnóstico de perturbação do espectro autista
 adaptado de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5th edition*