



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

# A Abordagem Terapêutica na Perturbação do Espectro do Autismo

**Inês Martins Carvoeiras**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:  
**Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro**

2024





Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

# A Abordagem Terapêutica na Perturbação do Espectro do Autismo

**Inês Martins Carvoeiras**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:  
**Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro**

2024



# A Abordagem Terapêutica na Perturbação do Espectro do Autismo

## Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

(Inês Martins Carvoeiras)

**Copyright© 2024** Inês Martins Carvoeiras

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.



## Resumo

A Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) é uma perturbação complexa do neurodesenvolvimento, que se caracteriza por défices na comunicação e na interação social e por comportamentos restritivos e repetitivos, que afetam de forma significativa a qualidade de vida dos indivíduos. De igual modo, é comum a presença de comorbilidades, sendo as mais frequentes, a Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção, Ansiedade, Perturbação Obsessiva-compulsiva, Depressão, Alterações Comportamentais, Labilidade Emocional e Alterações do Sono.

Até à data, a sua etiologia exata permanece desconhecida, sendo, no entanto, sugerido que esta perturbação seja resultado de uma interação complexa entre diversos fatores, principalmente, fatores genéticos e ambientais.

Durante as últimas décadas, a literatura tem vindo a apontar para uma mudança alarmante no padrão epidemiológico da PEA, sendo observado globalmente um aumento da sua prevalência desde o século XXI.

Posto isto, e dado que atualmente não existe cura para a PEA, o tratamento centra-se no controlo das manifestações clínicas, através de terapia que envolvam componentes terapêuticas e educativas, que assentem no treino de autonomia e de socialização, e no tratamento das comorbilidades mediante o uso de estimulantes do sistema nervoso central, antipsicóticos atípicos, antiepiléticos, antidepressivos e agonistas do recetor da melatonina.

**Palavras-chave:** Doença do Neurodesenvolvimento; Perturbação do Espectro do Autismo; Comorbilidade; Tratamento.



## **Abstract**

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental disorder characterized by deficits in communication and in social interaction, and restrictive and repetitive behaviors that significantly affect the quality of life of individuals. Likewise, the presence of comorbidities is common, the most frequent being Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Anxiety, Obsessive-Compulsive Disorder, Depression, Behavioral Changes, Emotional Lability and Sleep Changes.

To date, its exact etiology remains unknown, although it has been suggested that this disorder is the result of a complex interaction between various factors, mainly genetic and environmental.

Over the last few decades, the literature has pointed to an alarming change in the epidemiological pattern of ASD, with an increase in its prevalence being observed globally since the 21st century.

Therefore, and given that there is currently no cure for ASD, treatment focuses on controlling clinical manifestations through therapy involving therapeutic and educational components based on autonomy and socialization training, and treating comorbidities through the use of central nervous system stimulants, atypical antipsychotics, antiepileptics, antidepressants and melatonin receptor agonists.

**Keywords:** Neurodevelopmental Disease; Autism Spectrum Disorder; Comorbidities; Treatment.

# Índice

<b>Resumo</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>vii</b>
<b>Índice</b> .....	<b>viii</b>
<b>Índice de figuras</b> .....	<b>iii</b>
<b>Índice de quadros</b> .....	<b>iii</b>
<b>Lista de abreviaturas e acrónimos</b> .....	<b>iv</b>
<b>1 Introdução</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Epidemiologia</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Fatores de Risco</b> .....	<b>6</b>
<b>3.1 Fatores genéticos</b> .....	<b>8</b>
3.1.1 Hereditariedade .....	8
3.1.2 Sexo Masculino .....	10
3.1.3 Genética .....	10
<b>3.2 Fatores ambientais</b> .....	<b>11</b>
3.2.1 Idade Parental Avançada .....	12
3.2.2 Baixa ingestão de determinados nutrientes .....	12
3.2.3 Complicações relacionadas com a gravidez e parto .....	13
3.2.4 Exposição a determinados medicamentos .....	14
3.2.5 Exposição a determinadas substâncias .....	14
<b>4 Manifestações Clínicas</b> .....	<b>15</b>
<b>4.1 Tríade de sintomas</b> .....	<b>15</b>
4.1.1 Défice na Comunicação .....	15
4.1.2 Défice na Interação Social .....	16
4.1.3 Presença de Comportamentos Repetitivos e Restritos .....	17
<b>4.2 Evolução clínica de acordo com a idade</b> .....	<b>17</b>
<b>4.3 Comorbilidades</b> .....	<b>19</b>

4.3.1	Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção .....	21
4.3.2	Ansiedade.....	21
4.3.3	Perturbação Obsessiva-compulsiva .....	22
4.3.4	Depressão .....	23
4.3.5	Alterações comportamentais e Labilidade Emocional.....	23
4.3.6	Problemas do Sono.....	23
<b>5</b>	<b><i>Diagnóstico</i></b> .....	<b>25</b>
<b>5.1</b>	<b>DSM-5</b> .....	<b>27</b>
<b>5.2</b>	<b>CID 11</b> .....	<b>28</b>
<b>6</b>	<b><i>Abordagem Terapêutica</i></b> .....	<b>30</b>
<b>6.1</b>	<b>Terapêutica Não Farmacológica</b> .....	<b>30</b>
6.1.1	Análise Comportamental Aplicada .....	31
<b>6.2</b>	<b>Terapêutica Farmacológica</b> .....	<b>32</b>
6.2.1	Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção .....	33
6.2.1.1	Estimulantes do Sistema Nervoso Central .....	33
6.2.1.1.1	Metilfenidato.....	33
6.2.1.1.1	Atomoxetina .....	34
6.2.1.1.2	Lisdexanfetamina .....	35
6.2.1.2	Antihipertensores .....	36
6.2.1.2.1	Guanfacina .....	36
6.2.2	Alterações do comportamento graves e Labilidade Emocional.....	37
6.2.2.1	Antipsicóticos .....	37
6.2.2.1.1	Risperidona .....	37
6.2.2.1.2	Aripiprazol .....	38
6.2.2.1.3	Haloperidol.....	39
6.2.2.2	Antiepiléticos e anticonvulsivantes.....	40
6.2.2.2.1	Ácido Valpróico .....	40
6.2.3	Ansiedade, Depressão, POC.....	41
6.2.3.1	Antidepressivos, Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina ...	41
6.2.3.1.1	Sertralina .....	41
6.2.3.1.2	Fluoxetina .....	42
6.2.3.1.3	Fluvoxamina .....	43
6.2.4	Problemas do Sono.....	44
6.2.4.1	Agonistas do Recetor da Melatonina.....	44

6.2.4.1.1 Melatonina.....	44
<b>7 Papel do Farmacêutico .....</b>	<b>45</b>
<b>8 Conclusão .....</b>	<b>47</b>
<b>9 Referências Bibliográficas .....</b>	<b>48</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>60</b>

## Índice de figuras

<b>Figura 3.1</b> - Modelo representativo da etiologia da PEA .....	6
<b>Figura 3.2</b> - Risco relativo conforme o grau de parentesco com o indivíduo com PEA .....	9
<b>Figura 3.3</b> - Prevalência da exposição a fatores pré e pós natal consoante a presença ou não de PEA em grupos de irmãos discordantes.....	13
<b>Figura 4.1</b> - Prevalência de comorbilidades consoante a presença de PEA, nos irmãos discordantes para o diagnóstico de PEA .....	19
<b>Figura 4.2</b> - Influência da presença de comorbilidades nos casos de PEA e nos irmãos não-afetados.....	20
<b>Figura 7.1</b> - Proposta de Procedimento para o Farmacêutico no suporte ao utente com PEA.....	46

## **Índice de quadros**

**Quadro 5.1** - Níveis de gravidade para a PEA presentes no DSM-5 .....28

**Quadro 5.2** - Códigos de diagnóstico para a PEA presentes no CID 11 .....29

## **Lista de abreviaturas e acrónimos**

**ABA** – Análise Comportamental Aplicada

**CID 11** – Classificação Internacional de Doenças, 11ª edição

**CNV** – Variação do Número de Cópias

**DC:0-5** – Manual de Classificação Diagnóstica das Perturbações de Saúde Mental e do Desenvolvimento da Infância

**DSM-5** – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição

**M-CHAT-R** – *Modified Checklist for Autism in Toddlers-Revised*

**PDI** – Perturbação do Desenvolvimento Intelectual

**PEA** – Perturbação do Espectro do Autismo

**PHDA** – Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

**PLF** – Perturbação da Linguagem Funcional

**POC** – Perturbação Obsessiva-Compulsiva

**SNP** – Polimorfismo de Nucleótido Único

**SNV** – Variações de Nucleótido Único



## 1 Introdução

A perturbação do espectro do autismo (PEA) é uma perturbação complexa do neurodesenvolvimento, de etiologia multifatorial e com um início precoce na infância (1).

O termo "autismo" foi pela primeira vez introduzido por Leo Kanner em 1943, como um rotulo diagnóstico, para descrever uma síndrome específica observada em crianças pequenas, caracterizada pelo início precoce, sintomatologia particular e dificuldades nas relações sociais e emocionais (2).

Posteriormente, esse termo evoluiu para a designação PEA, foi introduzida em 2013 pela Associação Americana de Psiquiatras, que englobou as antigas quatro perturbações do espectro do autismo, na categoria de perturbação do desenvolvimento, que eram: o transtorno autista, a síndrome de Asperger, a perturbação invasiva do desenvolvimento sem outra especificação e a perturbação desintegrativa da infância (3,4).

É caracterizada pela presença de dificuldades na comunicação, na interação social e pela presença de comportamentos repetitivos e/ou interesses marcados por objetos ou temas específicos, sendo estes os sinais "core" da PEA (3,5). Deste modo, trata-se de um distúrbio que afeta bastante tanto o funcionamento do indivíduo como da família, uma vez que o autismo pode estar também associado a outros problemas de saúde como por exemplo distúrbios do sono, convulsões, défice de atenção, hiperatividade, depressão, doença bipolar, psicoses e esquizofrenia, entre outras comorbilidades (6,7).

Apesar de até à presente data, a etiologia associada à PEA permanecer desconhecida, tem sido sugerido que esta perturbação seja o resultado de uma interação complexa entre diversos fatores, principalmente de natureza genética e ambiental(8).

O diagnóstico é feito, principalmente, com base na entrevista clínica, na avaliação do desenvolvimento e na avaliação do comportamento. Para tal, as manifestações clínicas do indivíduo são comparadas com um conjunto de sinais e sintomas presentes nos critérios de diagnóstico dos sistemas de classificação, que especificam se os mesmos são suficientes para ser realizado o diagnóstico (1,9).

Os sistemas de classificação que podem ser utilizados no diagnóstico são o Manual de Classificação Diagnóstica das Perturbações de Saúde Mental e do Desenvolvimento da Infância (DC:0-5), Classificação Internacional de Doenças (CID 11) e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) (1,9).

Contudo, é difícil estabelecer o diagnóstico da PEA uma vez que não só não existem outros testes que permitam confirmar o mesmo, como também a gravidade e frequência dos sintomas variam dentro do espectro, entre indivíduos, e podem agravar com a idade. Além disso, dado os sintomas serem tão semelhantes aos de outras doenças do neurodesenvolvimento ou de outras comorbilidades, torna ainda mais difícil a distinção da PEA de outros possíveis diagnósticos (6,9,10).

Atualmente, estima-se que, a nível mundial, cerca de 1 em cada 100 crianças seja diagnosticada com PEA, o que revelou um aumento preocupante, e estima-se que no futuro a prevalência continue a aumentar (11).

A PEA não tem cura, logo a abordagem terapêutica individualizada deve assentar na intervenção não farmacológica, de natureza psicossocial, como 1ª linha, devendo apenas ser prescrita terapêutica farmacológica para o tratamento de comorbilidades psiquiátricas, comportamentais e neurológicas, uma vez que a mesma não é efetiva no tratamento dos sinais "core"(9,12,13).

Deste modo, apesar das dificuldades, quando mais cedo for detetado e efetuado o diagnóstico, mais rapidamente se iniciam as intervenções necessárias, o que permite melhorar o prognóstico, otimizar o

neurodesenvolvimento da criança e do jovem, promovendo o seu bem-estar individual e aumentar a independência na idade adulta(6,12,14).

Neste sentido, a presente dissertação visa realizar uma revisão bibliográfica acerca da PEA, abrangendo inicialmente, de forma sistematizada, a sua caracterização, epidemiologia, fatores de risco associados, diagnóstico clínico, manifestações clínicas, comorbilidades e terapêutica disponível, nomeadamente a terapêutica não farmacológica e a terapêutica farmacológica.

Sendo a PEA uma perturbação cuja etiologia não é ainda conhecida e as comorbilidades serem o único alvo possível de tratamento farmacológico, será dado particular destaque aos principais fatores de risco associados, bem como às principais comorbilidades presentes na PEA e ao respetivo tratamento farmacológico.

Para tal, a informação que consta no presente trabalho resulta de uma pesquisa bibliográfica de artigos, maioritariamente realizada nos motores de busca Pubmed e Elsevier, através da conjugação das seguintes palavras-chave: "*Autism spectrum disease*", "*autism*", "*epidemiology*", "*risk factors*", "*diagnosis*", "*behavior*", "*comorbidities*", "*treatment*", "*therapies*", "*pharmacological*", "*pharmacotherapy*", "*antipsychotics*", "*antiepileptics*", "*antidepressants*", "*melatonin*", entre outras. Paralelamente, foram consultados alguns websites, nomeadamente, das instituições *Organização Mundial de Saúde (OMS)*, *Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED)*, *National Health Service (NHS)*, *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* e *Food and Drug Administration (FDA)*.

## 2 Epidemiologia

Os primeiros estudos a serem realizados sobre a prevalência do autismo tiveram início entre as décadas de 1960 e 1970, na Europa e nos Estados Unidos da América. Embora não refletissem com precisão a realidade da prevalência, esses estudos evidenciaram a diferença associada ao sexo (15–17).

Os estudos epidemiológicos foram, mais tarde, ampliados para outros países e regiões, embora a maioria ainda se concentre no norte da Europa e Estados Unidos da América, tendo sido notório um aumento significativo na prevalência global da doença desde o início do século XXI (17).

A epidemiologia da PEA em Portugal não é bem conhecida, havendo uma evidente escassez de estudos epidemiológicos que avaliem, de forma precisa, o panorama nacional atual. De acordo com um dos poucos estudos encontrados na literatura portuguesa, realizado em 2000, a prevalência estimada foi de 1/1000, sendo mais elevada nas regiões do Centro e de Lisboa e Vale do Tejo, mais baixa no Norte e no Algarve, e com um valor intermédio no Alentejo (9,12,18).

A nível europeu, os estudos epidemiológicos revelam uma ampla gama de estimativas de prevalência, variando entre 3/1000 e 11,6/1000, com uma média de 6,2/1000 crianças. No entanto, a maioria dos estudos disponíveis é proveniente de países do norte da Europa, enquanto há uma quantidade menor de dados de países como França, Alemanha, Portugal e Israel (9,12,19).

Atualmente, estima-se que, a nível mundial, cerca de 1 em cada 100 crianças apresenta PEA, representando cerca de 1% da população, o que revela que a prevalência está a aumentar globalmente e que este aumento se prolongue no futuro (11). Por outro lado, verificou-se que em 2020, cerca de 1 em cada 36 crianças com 8 anos de idade foi diagnosticada com PEA nos Estados Unidos da América (20).

Sugere-se que este aumento no número de casos esteja associado a um conjunto de fatores, como o aumento da consciencialização da comunidade em relação à PEA e o progresso na identificação de novos casos, devido à expansão e ao aperfeiçoamento dos critérios de diagnóstico.

Esses fatores permitiram uma melhor deteção e exatidão no diagnóstico, o que levou, conseqüentemente, ao aumento da prevalência em relação ao passado (11,12).

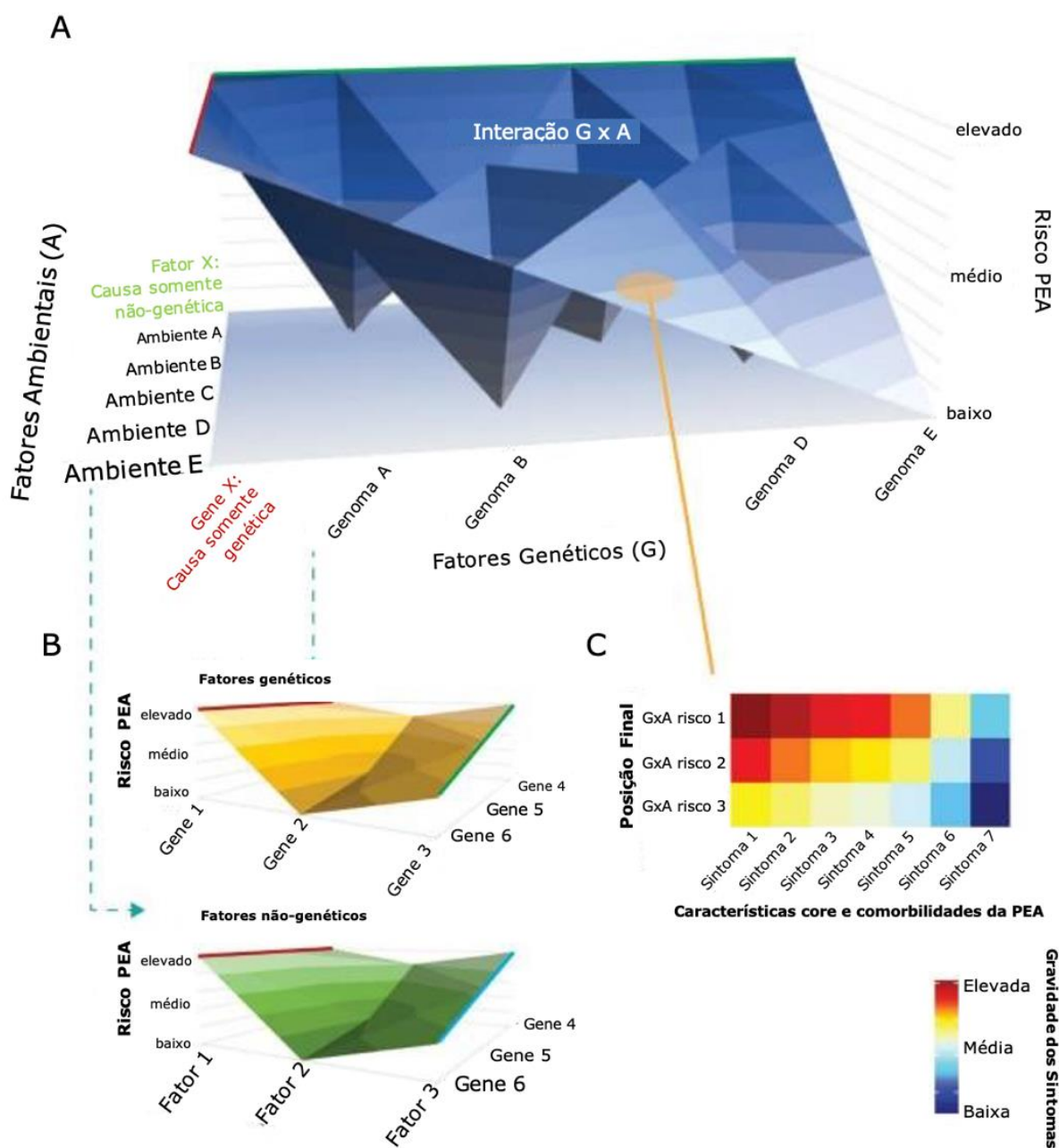
No entanto, esta estimativa representa apenas um valor médio, visto que existe alguma variabilidade entre os estudos em relação à prevalência. Essa diferença entre os estudos resulta, principalmente, do fato de a prevalência ainda ser desconhecida em muitos países de baixo ou médio rendimento, dos critérios de diagnóstico serem subjetivos e, por vezes, inadequados, além da metodologia utilizada variar entre os estudos realizados (12,17,21).

Através de uma análise dos estudos epidemiológicos existentes, confirmou-se a existência de uma relação clara entre os países com rendimentos e Índice de Desenvolvimento Humano mais altos apresentarem prevalências mais elevadas. Esta disparidade pode estar associada ao baixo acesso a diagnósticos apropriados, à falta de conhecimento por parte dos pais e dos profissionais de saúde sobre o autismo, à escassez de recursos e ao difícil acesso a cuidados de saúde (17,22).

Relativamente à distribuição dos casos por sexo, verificou-se uma preponderância do sexo masculino, com uma prevalência três a quatro vezes superior à do sexo feminino, nos grupos de indivíduos com autismo (11,23,24). A origem desta diferença de distribuição do número de casos ser maior no sexo masculino ainda não foi descoberta, porém, pensa-se que pode ser explicada pelo possível papel protetor associado ao sexo feminino, o que indica que seria necessária uma carga etiológica maior para que as mulheres manifestassem o mesmo grau de gravidade das manifestações clínicas que os homens (25,26).

### 3 Fatores de Risco

Atualmente, ainda não são conhecidas as causas que levam ao desenvolvimento do autismo (27). No entanto, a maioria dos estudos sugere que a etiologia da PEA seja multifatorial estando associada a uma complexa interação entre diversos fatores que afetam o cérebro em desenvolvimento (Figura 3.1) (8,27).



**Figura 3.1** - Modelo representativo da etiologia da PEA.

**A.** A PEA é causada por fatores genéticos ou ambientais ou ainda pela combinação destes. Para alguns indivíduos, a PEA resulta exclusivamente da presença de mutação(ões) genética(s) (linha vermelha). Por outro lado, a exposição a um determinado ambiente pode causar PEA independente da origem genética em alguns indivíduos (linha verde). No entanto, na maioria dos casos, o genoma de um indivíduo, em combinação com a exposição a fatores ambientais, determina o risco de PEA. Por exemplo, embora uma pessoa com genoma A possa estar com risco reduzido no ambiente A, a mesma pessoa pode ter um risco mais elevado no ambiente E. **B.** Cada genoma e cada ambiente é uma combinação de muitos fatores genéticos (imagem superior) e fatores não genéticos (imagem inferior), respetivamente. Deste modo, o risco elevado, conferido pelo genoma, para o desenvolvimento de PEA pode ser determinado por uma única mutação (linha vermelha), por uma combinação de variantes genéticas, onde as mesmas podem agir de uma forma cumulativa (linha verde) ou ainda por interação mais complexa entre as mesmas. Por exemplo, o gene 3 associado à PEA pode resultar num risco reduzido se for combinado com o gene 6, mas o risco aumenta na presença do gene 5, ou seja, múltiplas variantes poderão aumentar o risco de desenvolver PEA, contudo as variantes genéticas específicas também podem diminuir o risco geral. Da mesma forma, a presença de um fator ambiental específico pode ser um fator desencadeante, suficientemente forte para atuar independentemente de outros fatores ambientais (linha vermelha). Porém, num grande número de casos, a combinação de fatores ambientais determina o risco global resultante de uma relação cumulativa ou mais complexa entre fatores não genéticos. **C.** Caso o risco de desenvolver PEA ultrapasse um limite, os fatores genéticos, os fatores ambientais e sua interação determinarão a gravidade dos sintomas da PEA e a presença e gravidade das comorbilidades, o que resulta na heterogeneidade característica da PEA. Adaptado de (27)

Esta interação aumenta a probabilidade de desenvolvimento de autismo, resultando principalmente da interação entre os fatores genéticos e os fatores ambientais (3,7,28).

Inicialmente, foi sugerido que cerca de 80 a 90% dos casos de PEA eram causados por fatores genéticos, com uma contribuição muito reduzida dos fatores ambientais. Mais tarde, porém, foi relatado que 40 a 50% da variância é justificada pelos fatores ambientais, sendo esta associação, entre ambos os fatores, comprovada por estudos de gémeos (29).

Embora estudos recentes continuem a relatar novos fatores correlacionados ao risco de desenvolvimento de PEA, ainda não foram estabelecidas relações causais. Nesse sentido estão a ser realizados estudos para aprofundar o conhecimento sobre os potenciais mecanismos etiológicos da PEA (3).

### 3.1 Fatores genéticos

Os fatores genéticos são um fator de risco já bem estabelecido, estando associados a cerca de 10-15% dos casos de PEA, conferindo ao autismo um caráter de elevada hereditariedade (4,27).

Após a definição de autismo realizada por Kanner, começaram a ser conduzidos estudos com o objetivo de descobrir a etiologia (30). Deste modo, a influência dos fatores genéticos foi fortemente comprovada, desde cedo, por estudos com gêmeos e famílias realizados ao longo do tempo (27,31).

Os estudos de gêmeos são preferencialmente utilizados para a determinação da intensidade da contribuição genética para o desenvolvimento de PEA, porém não permitem compreender o modo de transmissão genética, sendo para esses casos utilizados os estudos de famílias (32).

#### 3.1.1 Hereditariedade

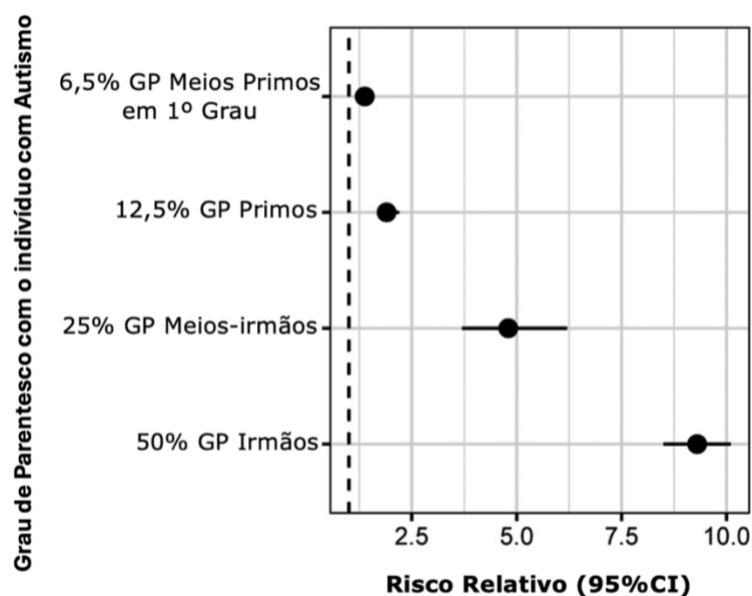
Nas décadas de 1960 e 1970, foi inicialmente sugerido que os fatores genéticos tinham pouca probabilidade de exercer influência no desenvolvimento do autismo, uma vez que a taxa de ocorrência em irmãos, no valor de 2%, era considerada muito baixa (31,32). Contudo, apesar de ser reduzida, concluiu-se que era significativamente maior do que o esperado, quando comparada com os números da população geral (32).

Deste modo, em 1977 foi desenvolvido um estudo com gêmeos no qual foi observada uma incidência de cerca de 50% nos irmãos, o que evidencia a influência dos fatores genéticos na etiologia do autismo (30). Foi descoberto que os gêmeos monozigóticos tinham maior probabilidade de partilhar um diagnóstico de PEA do que gêmeos dizigóticos (30,33).

Os estudos efetuados mais tarde comprovaram as descobertas anteriores, indicando uma taxa de concordância para gêmeos

monozigóticos de 70-90% e para gémeos dizigóticos de 10-20% (2,27,31).

A taxa de recorrência de PEA numa criança, quando já existe um diagnóstico na família, podia ser tão alta quanto 25 a 30%, em comparação com crianças em que não havia diagnóstico familiar (2). Por fim, foi também referido que o risco de desenvolvimento de PEA era proporcional à percentagem do genoma partilhado com o irmão ou familiar afetado (figura 3.2) (33). No entanto, até o início do século XXI, os genes envolvidos na doença ainda eram desconhecidos (30).



**Figura 3.2** - Risco relativo conforme o grau de parentesco com o indivíduo com PEA. Adaptado de (33)

Atualmente, a PEA é reconhecida como uma das doenças do neurodesenvolvimento mais hereditáveis, com uma estimativa de herdabilidade entre 50% e 95% nos Estados Unidos da América e na Europa (7,31).

### 3.1.2 Sexo Masculino

A PEA afeta cerca de quatro vezes mais os indivíduos do sexo masculino do que do sexo feminino, sendo este um dos fatores etiológicos mais bem estabelecidos (8,11).

Deste modo, a diferença entre os dois sexos pode ser explicada por um papel protetor associado ao sexo feminino, o que indica que seria necessária uma carga etiológica maior para que as mulheres manifestassem o mesmo grau de intensidade que os homens (25,26).

No entanto, apesar de ainda não ser possível obter uma explicação para o facto da prevalência de PEA ser mais elevada no sexo masculino, vários estudos estão a ser desenvolvidos, como o objetivo de encontrar uma justificação para esta associação, sendo os polimorfismos de nucleótido único (SNPs, do inglês *single nucleotide polymorphism*) e a microdeleção SHANK algumas das hipóteses possíveis (7,31).

### 3.1.3 Genética

Desde o século XXI, os estudos genéticos, principalmente os estudos de associação do genoma completo (GWAS), permitiram a descoberta de centenas de genes e regiões cromossómicas (*loci*) diferentes no genoma humano potencialmente associados à PEA (2,4).

Os avanços na área da genética, nomeadamente na testagem e avaliação, utilizados na descoberta de relações de causalidade em indivíduos com PEA, permitiram a identificação de uma etiologia específica em cerca de 40% dos indivíduos com a doença (2,7). Atualmente, embora os estudos sejam realizados maioritariamente na área da genética, já existem alguns a serem desenvolvidos na área da epigenética e da genómica associada à neurobiologia (8,31).

Deste modo, foram identificadas variações genéticas raras, incluindo mutações herdadas e *de novo*, variações do número de cópias (CNVs),

variações de nucleótido único (SNVs) e SNPs, relacionadas com a PEA em cerca de 20 a 25% de crianças e adultos (27,31,33).

Apesar dos CNVs associados à PEA serem raros, estes apresentam uma prevalência de 3% para os que são herdados e de 4-10% para deleções ou duplicações *de novo* nos indivíduos afetados (33). Estes dados são fundamentais para a compreensão da genética associada à doença e identificação de indivíduos que podem ser geneticamente suscetíveis ao desenvolvimento de PEA(34).

Os *hotspots* que são mais frequentemente abordados como estando fortemente associados à PEA são os *loci* 1q21.1, 3q29, 7q11.23, 15q11.2-13, 16q11.2 e o 22q11.2, no entanto prevê-se que possam estar envolvidos até 234 *loci*(4,33).

No caso das síndromes de um gene único, as que são mais associadas ao desenvolvimento de PEA são a síndrome do cromossoma X frágil, o complexo da esclerose tuberosa, síndrome do tumor hamartoma PTEN, síndrome de Rett, entre outras (2,34).

### 3.2 Fatores ambientais

Embora os fatores genéticos desempenhem um papel claro na etiologia da PEA, os fatores hereditários estão associados a cerca de 80 a 90% dos casos (29,30). No entanto, estudos recentes indicaram que cerca de 40 a 50% da variância na PEA pode ser explicada por fatores ambientais (29,35).

Deste modo, o risco genético pode ser influenciado por fatores ambientais que podem atuar nas fases pré-natal, perinatal e pós-natal em alguns casos, através de diversos fatores (3,8,34).

### 3.2.1 Idade Parental Avançada

A idade parental avançada, igual ou superior a 35 anos na altura do nascimento, é um dos fatores mais consistentemente identificado como estando associado a um maior risco de desenvolvimento de PEA (27,31,34).

Além disso, estudos recentes referem um efeito sinérgico da idade dos pais, isto é, o risco é maior quando ambos se encontram na faixa etária mais velha e o efeito aumenta com o aumento da diferença de idades (31,34).

Os estudos realizados em modelos humanos e animais relatam que o risco aumentado está associado, no caso dos homens, a uma taxa elevada de mutações *de novo*, enquanto nas mulheres se deve não só a modificações genéticas ou cromossómicas, como também a uma alta prevalência de doenças crónicas e a um ambiente uterino menos favorável (34).

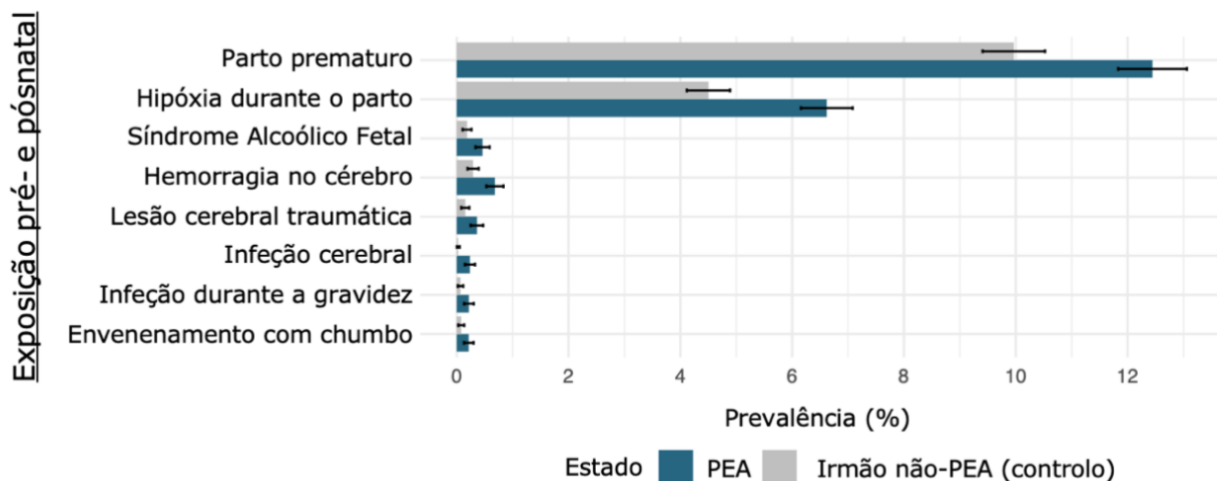
Desde modo, demonstraram que um aumento de 10 anos na idade parental resulta nos homens num aumento de 18% do risco de PEA e 21% nas mulheres (35).

### 3.2.2 Baixa ingestão de determinados nutrientes

O estado nutricional da grávida tem um papel fundamental para que ocorra um desenvolvimento normal do cérebro do bebé. Assim sendo, os micronutrientes como o ácido fólico, zinco, ferro, vitamina D e ómega-3 podem levar a um comprometimento do neurodesenvolvimento da criança, caso exista um défice ou excesso durante a gravidez (27).

### 3.2.3 Complicações relacionadas com a gravidez e parto

Em relação ao período perinatal, existem inúmeros fatores descritos como possíveis fatores de risco, no entanto apresentam uma elevada variabilidade nos estudos efetuados, o que não permite fazer uma verdadeira determinação da sua relação de causalidade (Figura 3.3) (3,31).



**Figura 3.3** - Prevalência da exposição a fatores pré e pós natal consoante a presença ou não de PEA em grupos de irmãos discordantes. Adaptado de (43)

Alguns dos fatores estão associados à gestação como é o caso das infeções e ativação imune materna, das doenças autoimunes, da diabetes gestacional e da obesidade materna (3,33).

Por outro lado, também existem fatores associados ao parto e ao recém-nascido que são, nomeadamente, apresentação anormal do feto, apresentação pélvica, complicações no cordão umbilical, stress fetal, gestação multifetal, sangramento uterino, parto por cesariana, complicações durante o parto que levem a situações de asfixia, recém-nascidos pequenos para a idade gestacional e de baixo peso na altura do nascimento, malformações congénitas, hiperbilirrubinémia e parto prematuro que podem estar associados a casos de PEA(27,35).

### 3.2.4 Exposição a determinados medicamentos

O uso de medicamentos durante a gravidez, especialmente os utilizados no tratamento da depressão e da epilepsia, têm sido bastante associados ao aumento do risco de desenvolvimento de PEA (3,27).

Assim sendo, os fármacos que são descritos como tendo maior influência no risco de PEA são o ácido valpróico, os antidepressivos da classe dos inibidores da recaptação de serotonina e alguns estudos ainda mencionam os antiasmáticos da classe dos agonistas dos recetores  $\beta$ -2 adrenérgicos (27,34,35).

### 3.2.5 Exposição a determinadas substâncias

A exposição a determinados fatores químicos e tóxicos em fases críticas do desenvolvimento pode afetar o desenvolvimento neuronal e comportamental, contribuindo para o aumento do risco de PEA (34).

Estes fatores englobam a poluição do ar (poluentes presentes no ar, óxidos de nitrogénio, ozono e partículas em suspensão com diâmetro inferior a 2,5  $\mu$ m e a 10 $\mu$ m), pesticidas (inseticidas organofosforados e clorpirifos), ftalatos e materiais pesados como o mercúrio, chumbo, cobre, selénio e crómio (8,34,35).

Além disso, a exposição a substâncias como o tabaco, o álcool, e a cocaína também tem sido avaliada através de vários estudos (34). No entanto, verificou-se novamente uma variabilidade nos resultados em relação à associação entre o uso destas substâncias e o aumento do risco do desenvolvimento de PEA(31,34,35).

## 4 Manifestações Clínicas

As manifestações da PEA têm início, na maioria dos casos, entre os 12 e os 24 meses de vida, altura em que se começam a notar alterações, principalmente, no desenvolvimento e comportamento da criança (36–38).

O aparecimento das manifestações do autismo surge, geralmente, de forma leve e gradual, por vezes, não sendo detetado até à idade escolar (4). No entanto, estas diferem de indivíduo para indivíduo e são variáveis ao longo do tempo (18,39).

Os sinais de PEA constituem uma tríade sintomática “core” que integra os critérios de diagnóstico. A tríade é composta por: défice na comunicação, défice na integração social e presença de comportamentos repetitivos e restritos (18,40).

No entanto, é comum a existência de uma hiper- ou hipossensibilidade sensorial, presente em cerca de 96% das crianças com PEA, que pode abranger vários domínios, nomeadamente o cheiro, o sabor, a audição, o toque, a textura, a temperatura, a luz ou a aparência (14,41,42).

Por fim, cerca de 74% dos indivíduos com PEA apresentam pelo menos uma comorbilidade, exibindo ou não manifestações e sintomas atípicos e que, em muitos casos, dificulta o diagnóstico tanto da PEA, como das próprias comorbilidades (43).

### 4.1 Tríade de sintomas

#### 4.1.1 Défice na Comunicação

Os défices na comunicação podem afetar tanto a comunicação verbal como a não verbal, apresentando uma gravidade variável, desde uma ausência total de comunicação até uma linguagem fluente (40,44). De um

modo geral, cerca de 3 em 4 crianças com PEA demonstram dificuldades na comunicação aos 5 anos de idade, podendo ser desde ligeiras a graves (44).

Uma das áreas que é frequentemente afetada é a variação do tom e do timbre, o que resulta, na maioria dos casos, num discurso monótono, sem entoação ou, por vezes, em dificuldades de ajuste do tom podendo falar demasiado alto, baixo ou sem emoção (40,44). Por outro lado, os indivíduos com PEA apresentam dificuldades na compreensão de questões complexas e da pragmática social, como por exemplo o uso de discurso pedante ou a presença de dificuldades na perceção de linguagem figurativa, humor ou ainda de metáforas (18,44).

Além disso, também é comum a existência de dificuldade com a comunicação não verbal nomeadamente o contacto visual, de gestos, movimentos ou expressões que não se adequam ao que está a ser dito e o uso de palavras criadas por eles próprios entre outros (42,44).

#### 4.1.2 Défice na Interação Social

A interação social é uma competência essencial, que permite o desenvolvimento da comunicação, o estabelecimento de contacto social e a criação de relações interpessoais (45).

No entanto, as dificuldades no domínio da interação social estão sempre presentes na PEA, apesar de terem um grau de gravidade variável, e estão fortemente associadas às dificuldades na comunicação (40).

Deste modo, os principais problemas associados ao défice na interação social são a aversão ao contacto físico, a dificuldade na partilha do prazer e dos interesses com terceiros, na perceção dos pontos de vista e na compreensão das ações das outras pessoas, em estabelecer relações de amizade ou entre colegas, etc. Consequentemente, estes fatores levam ao seu isolamento e à ignorância da existência dos outros(42,45,46).

### 4.1.3 Presença de Comportamentos Repetitivos e Restritos

Este último grupo caracteriza-se pela existência de um ou mais padrões de interesses comportamentais que são anormais por serem repetitivos e estereotipados ou demasiados intensos ou invulgares, sem espaço para mudança (40,47).

Estas alterações no comportamento ocorrem, habitualmente, durante as fases iniciais do desenvolvimento o que pode afetar a aquisição de competências essenciais para a vida e, mais tarde, a qualidade de vida, resultando numa possível sobrecarga para a família (47).

Por um lado, podem demonstrar interesses persistentes com objetos ou partes deles sem a sua utilização funcional ou simbólica, como por exemplo rearranjar os objetos numa ordem específica e ficarem tristes ou irritados, caso essa ordem seja alterada, abrir e fechar portas, apagar e acender luzes, cheirar objetos. Também podem demonstrar alguma obsessão por temas específicos como sinais e regras de trânsito, símbolos, bandeiras, horários, dias especiais, dinossauros, a galáxia, entre outros (14,40,42).

Além disso, é muito comum a presença de comportamentos motores estereotipados, como o abanar das mãos e os braços, o balançar do corpo, piscar dos olhos, o abanar da cabeça e o rodopiar sobre si mesmos, a repetição de determinados comportamentos, como o caso da ecolalia, a adesão rigorosa a determinadas rotinas, existindo intransigência em relação à alteração das mesmas podendo resultar em ansiedade, stress ou irritação (14,40,42).

## 4.2 Evolução clínica de acordo com a idade

As manifestações clínicas da PEA raramente têm início a partir dos 30 meses e surgem, inicialmente, de forma gradual, como atrasos nas etapas do desenvolvimento e ausência de comportamentos típicos,

nomeadamente, atenção e interesse social diminuídos e dificuldades na utilização de comportamentos não verbais, comunicativos e imitativos, adequados à idade (14,48).

Existem dois padrões descritos em alguns estudos sobre a evolução inicial das manifestações. No mais comum, os sinais são, geralmente, detetados antes do primeiro ou segundo ano de idade, embora as diferenças observadas não sejam específicas, ou seja, não permitem diferenciar crianças com PEA das crianças com atrasos no desenvolvimento. Assim sendo, essa dificuldade de diferenciação pode resultar num diagnóstico mais tardio, na altura em que a criança entra para a escola primária (5,49).

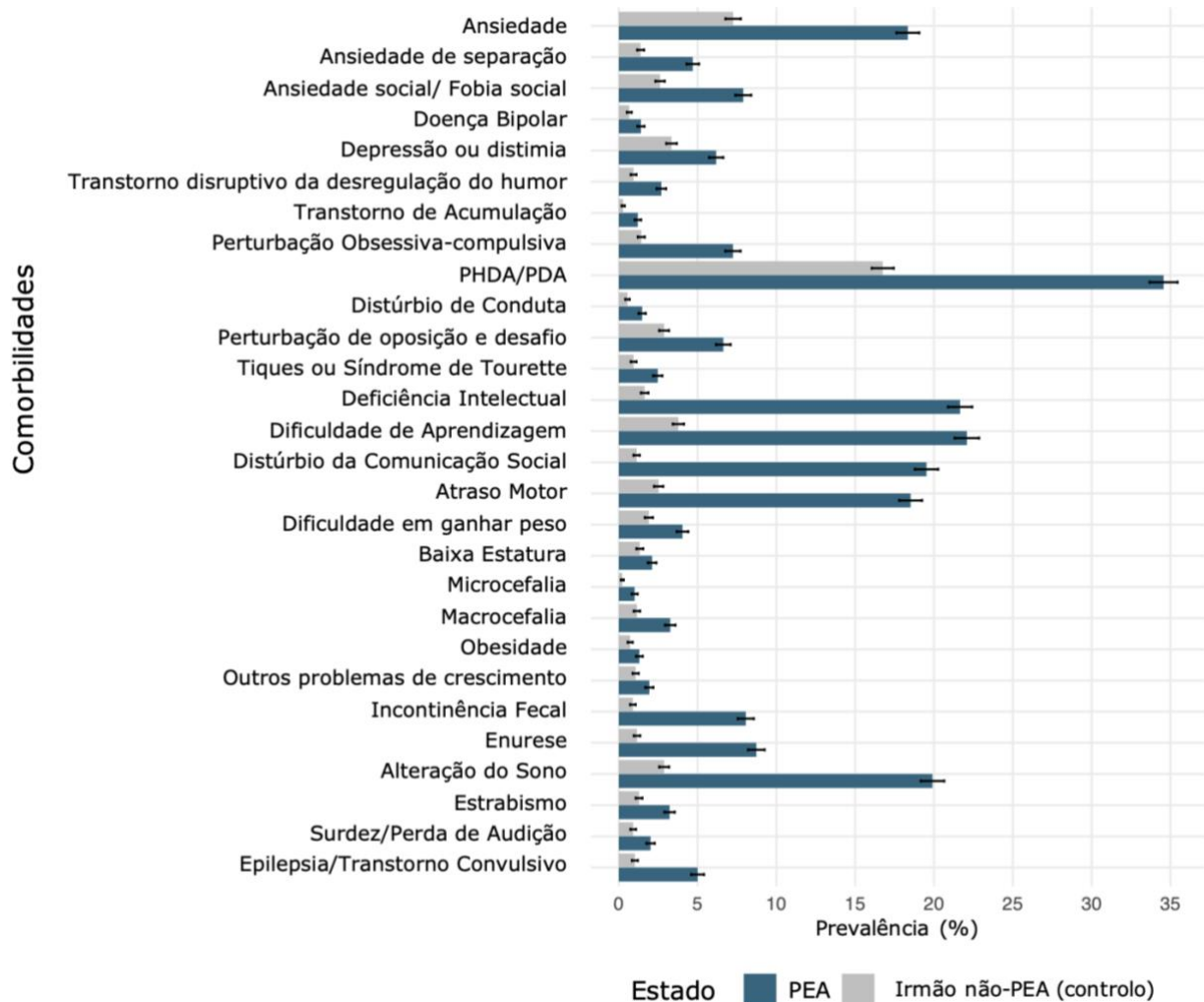
Por outro lado, existe um outro padrão caracterizado por um período de desenvolvimento normal, porém sinais tornam-se evidentes quando deixa de existir progressão no desenvolvimento. Em seguida verifica-se um período de estase ou um período de regressão onde ocorre a perda, de forma gradual ou abrupta, de competências anteriormente adquiridas (50–52).

Deste modo, em 2023, foi estimado que cerca de 11 a 58% da população com PEA experienciavam um agravamento dos sintomas ao longo do tempo (53), apesar de estudos anteriores apresentarem percentagens inferiores, cerca de 8 a 29% (54–57).

Embora esta tendência para o agravamento varie ao longo do tempo e de indivíduo para indivíduo, é comum a ocorrência de comorbilidades, principalmente, comportamentais e psiquiátricas, uma vez que indivíduos com PEA apresentam uma maior probabilidade de as desenvolver em relação à população (39,43). Geralmente, o aumento da gravidade das manifestações clínicas está associado a um aumento da severidade dos problemas relacionados com as comorbilidades, e vice-versa, o que dificulta a diferenciação dos sintomas relacionados com cada patologia, e porventura resulte num atraso no diagnóstico (27,39).

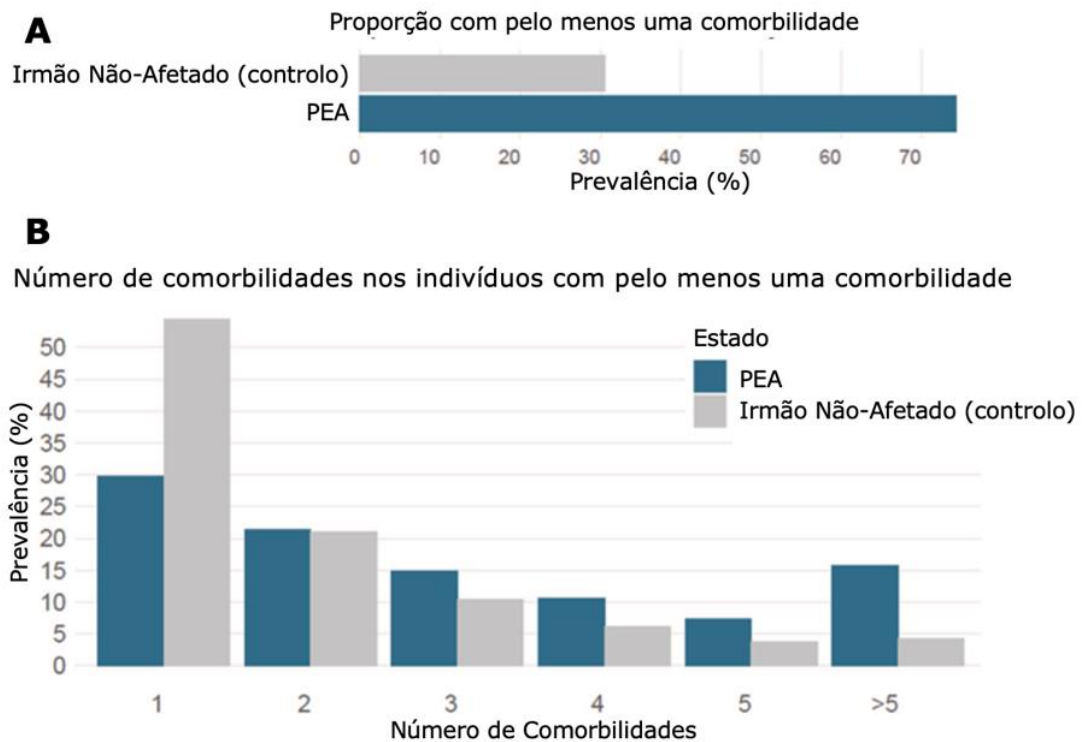
### 4.3 Comorbilidades

A ocorrência de comorbilidades é muito prevalente em indivíduos com PEA, sendo que cerca de 74% tem pelo menos uma comorbilidade (Figura 4.1) (43,58).



**Figura 4.1** - Prevalência de comorbilidades consoante a presença de PEA, nos irmãos discordantes para o diagnóstico de PEA. Adaptado de (43)

Por outro lado, quase metade dos indivíduos com PEA cumpre os critérios para o diagnóstico de mais do que uma comorbilidade psiquiátrica (Figura 4.2) (43,59,60).



**Figura 4.2** - Influência da presença de comorbilidades nos casos de PEA e nos irmãos não-afetados. Adaptado de (43). **A.** Prevalência de indivíduos com pelo menos 1 comorbilidade consoante a presença ou não de PEA. **B.** Distribuição do número de comorbilidades, consoante a presença ou não de PEA, nos indivíduos com pelo menos com pelo menos 1 comorbilidade

Deste modo, as comorbilidades mais comuns, passíveis de poderem ser medicadas, são a Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA) e a Ansiedade, podendo estar presentes em cerca de 40 a 50% dos indivíduos (43,59–61). No entanto, também é frequente problemas como a depressão, a presença de perturbações obsessivas-compulsivas, irritação, agressão e comportamentos de autoagressão, alterações do sono, entre outras (7,27,43).

#### 4.3.1 Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

A PHDA é caracterizada por um padrão contínuo de desatenção e impulsividade, com ou sem hiperatividade, que afeta a qualidade de vida do indivíduo e a sua produtividade. Esta é também uma doença do neurodesenvolvimento e apresenta uma prevalência de aproximadamente 5% (62), comparativamente à PEA que é de 1% (11), sendo que é bastante comum ambas as patologias estarem associadas, estando presente em cerca de 35% nos indivíduos com PEA (43).

Deste modo, em comparação com indivíduos com um desenvolvimento “normal”, a PHDA e a PEA apresentam limitações e aspetos neurológicos e comportamentais bastantes semelhantes (7,27).

Porém existem algumas diferenças, uma vez que, na PHDA, as crianças raramente apresentam sintomas específicos da PEA, enquanto as crianças com PEA apresentam frequentemente sintomas da PHDA apesar de apresentarem uma atenção focada mais forte, em comparação com a população geral, e a filtragem da atenção não se encontra comprometida (63,64).

Por outro lado, os diagnósticos de ambas são estabelecidos em diferentes idades, isto é, a PEA pode ser identificada até aos 2 ou 3 anos de idade, já a PHDA só é diagnosticada mais tarde, por volta dos 12 anos (64,65).

#### 4.3.2 Ansiedade

A ansiedade é também uma das comorbilidades mais comuns, afetando cerca de 11 a 84% da população diagnosticada com PEA (66) e pode ser entendida como uma preocupação ou expectativa de uma futura ameaça, sendo essa real ou imaginária (7).

No entanto, alguns estudos defendem que a estimativa da prevalência de ansiedade associada à PEA pode estar a ser sobrestimada, uma vez que

os sintomas da PEA são, por vezes, confundidos com a ansiedade, ou subestimada, já que os verdadeiros sintomas da ansiedade podem ser descartados como se fossem da PEA (67).

As perturbações de ansiedade mais frequentes associadas são as fobias específicas, a ansiedade generalizada, a ansiedade social, a ansiedade de separação e a perturbação obsessiva-compulsiva (POC) (66,68). Porém, estes podem resultar, posteriormente, noutras comorbilidades como a agitação psicomotora, irritação, autoagressão e alterações do sono (69).

#### 4.3.3 Perturbação Obsessiva-compulsiva

A POC é uma perturbação psiquiátrica bastante comum na população, apresentando uma prevalência de cerca de 1 a 3% (70–72) e é caracterizada por obsessões e compulsões que a pessoa se sente impedida de realizar e que conseqüentemente prejudicam a sua qualidade de vida.

Deste modo, as obsessões consistem em pensamentos ou imagens, repetitivos, intrusivos e involuntários, enquanto as compulsões consistem em rituais, ou comportamentos repetitivos.

A estimativa da prevalência da POC, em indivíduos com PEA, é de 4,9% a 37,2% nas crianças e adolescentes e de 7% a 24% nos adultos (68,73).

Apesar de ambas as perturbações apresentarem comportamentos repetitivos, as duas diferem uma da outra na medida em que na POC, as obsessões são pensamentos persistentes e incómodos e as compulsões são ações realizadas como forma de compensar esses pensamentos incómodos de modo a reduzir a ansiedade. Já os comportamentos repetitivos nas PEA podem variar de vários modos (tipo, intensidade e complexidade) e focam-se mais na repetição de ações e não tanto na obsessão (73).

#### 4.3.4 Depressão

A depressão é uma doença bastante comum nos jovens, afetando cerca de 35,1% da população (74) e caracteriza-se pela tristeza, pelo isolamento, pela irritação, pela perda de interesse, falta de autoestima, entre outros.

No entanto, os indivíduos com PEA têm uma maior probabilidade para desenvolvimento de depressão, contudo, como ambas as perturbações apresentam manifestações clínicas semelhantes, os diagnósticos muitas vezes são confundidos (75,76)

#### 4.3.5 Alterações comportamentais e Labilidade Emocional

Na PEA, cerca de 30 a 90% dos indivíduos apresentam problemas comportamentais (77), nomeadamente, níveis elevados de irritabilidade, agressão física contra outras pessoas ou contra eles próprios e destruição de bens (7,78).

As agressões contra outras pessoas podem incluir ameaçar, arranhar, bater ou pontapear, já a autoagressão pode incluir arranhar ou esfregar, puxar o cabelo, morder as mãos, bater com a cabeça e bater na cara (7,78).

Estas manifestações podem ser pontuais ou contínuas, espontâneas ou repetitivas e podem ocorrer sem motivo aparente ou ocorrem devido a uma causa específica ou em resposta a alguma situação (7).

#### 4.3.6 Problemas do Sono

Os problemas relacionados com o sono, nomeadamente as insónias, são bastante frequentes na PEA, verificando-se uma prevalência de cerca de 40 a 80% nas crianças e adolescentes (79,80).

A manifestações mais comuns estão relacionadas com o sono de movimento rápido do olho (REM) e incluem insónia, diminuição do período

de sono, aumento do sono do tipo indiferenciado, dificuldade em iniciar ou manter o sono, baixa qualidade do sono, ansiedade relacionada com o sono, entre outras (80,81).

Porém, estas dificuldades em manter o sono podem levar a uma diminuição da qualidade de vida do indivíduo, bem como da sua família, e a um aumento dos problemas comportamentais, como a agressão, hiperatividade e ansiedade (80–82). Estas alterações devem-se ao facto do sono ser um importante regulador comportamental e emocional (80).

## 5 Diagnóstico

A PEA é uma perturbação bastante complexa no que diz respeito às manifestações clínicas, uma vez que é caracterizada por sintomas, gravidade e fenótipos heterogéneos e que apresentam uma evolução gradual com a idade (10).

Os primeiros sinais de PEA que conduzem os pais a procurar ajuda são os atrasos na fala, os problemas comportamentais e dificuldade em estar recetivo à interação social, sendo a PEA diagnosticada, geralmente, entre os 18 e os 24 meses de vida (14,22,83).

No entanto, a identificação da PEA é difícil e bastante complexa, visto que está muitas vezes associada a outras perturbações do neurodesenvolvimento e a comorbilidades que mimetizam as manifestações clínicas da PEA, o que pode levar, conseqüentemente a uma confusão no diagnóstico (10,84).

Desse modo, tem havido um desenvolvimento de ferramentas que auxiliam o diagnóstico sob a forma de entrevistas, escalas de observação e listas semiológicas. Porém, a validade e estabilidade do diagnóstico vai depender da experiência do médico e do seu conhecimento sobre a patologia, nomeadamente sobre as variantes normais e as especificidades do desenvolvimento e comportamento, o modo como estas variam ao longo do tempo, como também ter a capacidade de fazer um diagnóstico diferencial em relação às comorbilidades (18).

Assim sendo, uma das ferramentas que foi desenvolvida é o *Modified Checklist for Autism in Toddlers-Revised* (M-CHAT-R) (Anexo I) (85) e tem como objetivo fazer o despiste precoce de autismo. Pode ser utilizado numa consulta de rotina, por especialistas ou outros profissionais para avaliar o risco de PEA (9,22,84), visto que demonstrou uma sensibilidade de cerca de 78% e uma especificidade de 0,98 (86). Esta ferramenta consiste num breve questionário relativo ao desenvolvimento e comportamento, seguido de uma entrevista de seguimento e pode ser aplicado em crianças entre os 16 e os 30 meses de vida (84,85). O questionário é composto por 20

perguntas que são respondidas pelos pais e são cotadas com base num algoritmo, que indica a necessidade da criança ser encaminhada para avaliação de diagnóstico e sinalizada para intervenção precoce (85).

Atualmente, não existem quaisquer exames laboratoriais (bioquímicos, genéticos, eletrofisiológicos, de imagem ou outros) que permitam ou sequer sugiram o diagnóstico de PEA. Por isso, o diagnóstico tem que ser clínico, baseado na entrevista clínica onde procedem a uma recolha da semiologia e marcadores do neurodesenvolvimento atuais, bem como de toda a história clínica detalhada (9,27).

Assim sendo, os sinais e sintomas descritos são posteriormente agrupados em áreas semiológicas e comparados com os critérios presentes no sistema de classificação, igualmente agrupados em áreas semiológicas. Estes especificam a presença ou ausência de determinados sintomas para que o diagnóstico seja adequado e, conforme o resultado, permitem atribuir um código a cada patologia (1,9).

Os critérios oficiais que podem ser utilizados para o diagnóstico da PEA são o Manual de Classificação Diagnóstica das Perturbações de Saúde Mental e do Desenvolvimento da Infância (DC:0-5), Classificação Internacional de Doenças (CID 11) e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) (1,9).

Contudo, a utilização destes está dependente da idade do indivíduo, ao qual vai ser aplicado o sistema de classificação. Se a criança tiver uma idade inferior ou igual a 5, podem ser aplicados os três, porém se a idade for superior, apenas podem ser utilizados o DSM-5 ou a CID 11, sendo estes ou mais utilizados na prática (9).

## 5.1 DSM-5

O DSM-5 corresponde à 5ª edição de um livro publicado pela Associação Americana de Psiquiatras, onde se encontram definições claras e muito pormenorizadas de doenças relacionadas com a saúde mental e com o cérebro. Este consiste numa classificação de transtornos mentais e critérios associados, tendo sido elaborado de forma a facilitar o estabelecimento de diagnósticos mais confiáveis desses transtornos.

Dada a impossibilidade de fazer uma descrição completa dos processos que estão na base da maioria dos transtornos mentais, o DSM-5 fornece a descrição mais completa do modo como as perturbações se manifestam e como podem ser reconhecidas, de forma a estar harmonizada com a CID 11.

Neste sistema de classificação, as manifestações clínicas da PEA, cujo código atribuído é o F84.0, encontram-se divididas em duas áreas semiológicas. Sendo uma delas o défice na comunicação social e na interação social em múltiplos contextos, que se manifesta pela presença de défices na reciprocidade socioemocional, nos comportamentos comunicativos não verbais usados para a interação social e pelas dificuldades para desenvolver, manter e compreender relacionamentos.

Por outro lado, a outra área semiológica corresponde aos padrões restritivos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades, onde estão incluídos os movimentos motores e o uso de objetos ou fala estereotipados ou repetitivos, a insistência nas mesmas coisas com adesão inflexível a rotinas ou padrões ritualizados de comportamento, os interesses fixos altamente restritivos que são anormais em intensidade ou foco e, por fim, a hiper- ou hiporreatividade a estímulos sensoriais ou interesse incomum por aspetos sensoriais do ambiente.

Nesta área é necessário que os indivíduos manifestem pelo menos dois dos comportamentos referidos.

Por fim, neste sistema de critérios, a PEA pode ser classificada em 3 níveis consoante a gravidade, em que o nível 1 corresponde a manifestação que exige apoio, o nível 2 que exige apoio substancial e o nível 3 que exige apoio muito substancial (Quadro 5.1) (87).

**Quadro 5.1** - Níveis de gravidade para a PEA presentes no DSM-5. Adaptado de (87)

Nível de Gravidade	Comunicação social	Comportamentos restritivos e repetitivos
Nível 3 - "Exigindo apoio muito substancial"	Défices graves nas competências de comunicação social verbal e não-verbal causam graves deficiências no funcionamento, iniciação muito limitada de interações sociais e resposta mínima às atitudes sociais dos outros. Por exemplo, uma pessoa com poucas palavras de discurso inteligível que raramente inicia uma interação e, quando o faz, faz abordagens invulgares para satisfazer apenas necessidades e responde apenas a abordagens sociais muito diretas.	Inflexibilidade de comportamento, extrema dificuldade em lidar com a mudança ou outros comportamentos restritos/repetitivos que interferem acentuadamente com o funcionamento em todas as esferas. Grande angústia/dificuldade em mudar de foco ou ação.
Nível 2 - "Exigindo apoio substancial"	Défices acentuados nas capacidades de comunicação social verbal e não-verbal; deficiências sociais aparentes mesmo com apoios; iniciação limitada de interações sociais; e respostas reduzidas ou anormais a aberturas sociais dos outros. Por exemplo, uma pessoa que fala frases simples, cuja interação se limita a interesses especiais restritos, e que tem uma comunicação não-verbal marcadamente estranha	A inflexibilidade do comportamento, a dificuldade em lidar com a mudança ou outros comportamentos restritos/repetitivos aparecem com frequência suficiente para serem óbvios para o observador casual e interferem com o funcionamento numa variedade de contextos. Angústia e/ou dificuldade em mudar de foco ou ação.
Nível 1 - "Exigindo apoio"	Na ausência de apoio, os défices na comunicação social causam prejuízos notáveis. Dificuldade em iniciar interações sociais e exemplos claros de respostas atípicas ou mal sucedidas às solicitações sociais dos outros. Pode parecer que o interesse pelas interações sociais diminuiu. Por exemplo, uma pessoa que é capaz de dizer frases completas e de se envolver na comunicação, mas cuja conversação com os outros falha e cujas tentativas de fazer amigos são estranhas e tipicamente mal sucedidas.	A inflexibilidade do comportamento causa uma interferência significativa no funcionamento num ou mais contextos. Dificuldade em alternar entre atividades. Problemas de organização e planeamento dificultam a independência

## 5.2 CID 11

A CID 11 corresponde à 11ª revisão da Classificação Internacional de Doenças efetuada em 2019 pela Organização Mundial de Saúde (1).

Neste sistema, o código atribuído à PEA é o 6A02 e para que esta seja diagnosticada é necessária a presença de três características essenciais no comportamento do indivíduo a ser estudado (88).

Deste modo, é essencial a ocorrência de défice persistente na capacidade de iniciar e manter a interação social recíproca e a comunicação

social, a presença de uma série de padrões de comportamento, interesses ou atividades restritos, repetitivos e inflexíveis que são claramente atípicos ou excessivos para a idade e o contexto sociocultural do indivíduo, incluindo as respostas atípica aos estímulos sensoriais, e por último os sintomas devem resultar num prejuízo significativo a nível pessoal, familiar, social, educativo, profissional, entre outros (88).

A CID 11 divide a PEA em sete tipos consoante a presença de dois parâmetros sendo estes a perturbação do desenvolvimento intelectual (PDI) e a perturbação da linguagem funcional (PLF).

Deste modo, a PEA pode ser classificada como sendo sem PDI e com ligeira ou nenhuma PLF (6A02.0), sem PDI e com PLF (6A02.2), com PDI e com ligeira ou nenhuma PLF (6A02.1), com PDI e com PLF (6A02.3) ou com PDI e com ausência total ou quase total de LF (6A02.5) (Quadro 5.2) (89).

**Quadro 5.2** - Códigos de diagnóstico da PEA presentes no CID 11. Adaptado de (92)

	Com ligeira ou nenhuma perturbação da linguagem funcional	Com perturbação da linguagem funcional	Com ausência total, ou quase total, de linguagem funcional
Sem perturbação do desenvolvimento intelectual	6A02.0	6A02.2	-
Com perturbação do desenvolvimento intelectual	6A02.1	6A02.3	6A02.5

Por fim, também pode ser classificada como PEA com especificação (6A02.Y), quando os parâmetros não se aplicam, e como PEA sem especificação, quando não são conhecidos os parâmetros (6A02.Z) (89).

## 6 Abordagem Terapêutica

Atualmente, a PEA não tem cura, contudo existem opções terapêuticas que permitem melhorar a qualidade de vida do indivíduo. Assim sendo, a abordagem terapêutica da PEA é geralmente multidisciplinar e deve ser individualizada e adequada à situação clínica e ao contexto individual (9).

Na PEA, como 1º linha de tratamento existem as intervenções não farmacológicas, que permitem abrandar os sintomas que interferem com o funcionamento diário e com a qualidade de vida, melhorando as capacidades de adaptação (14,90).

No entanto, apesar de não serem eficazes nas manifestações clínicas core, também existem algumas opções farmacológicas que podem ser utilizadas no tratamento das comorbidades e dos sintomas relacionados com as mesmas (13).

### 6.1 Terapêutica Não Farmacológica

As intervenções não farmacológicas consistem numa abordagem multidisciplinar que permitem uma evolução positiva das manifestações clínicas e uma diminuição da sua gravidade, nomeadamente no funcionamento cognitivo, a interação social, das competências comunicativas entre outras (45).

Estas devem incluir uma componente terapêutica através de terapia ocupacional de integração sensorial, da terapia da fala e da intervenção da psicologia clínica que abrange as terapias cognitivo-comportamentais (9).

Por outro lado, também devem incluir uma componente pedagógica através da inclusão educativa em centros de apoio à aprendizagem para a educação de alunos com PEA, de ensino especial, reabilitação e psicologia educacional.

No entanto, a partir da idade escolar, os modelos de intervenção devem começar a assentar no treino de autonomia e de socialização em contexto ambiental e comunitário (9).

As intervenções não farmacológicas devem ter início o mais cedo possível, uma vez que têm maior efeito quanto mais jovem for o indivíduo, tanto no comportamento como no desenvolvimento (91,92). A importância de estas serem implementadas precocemente foi referida por um estudo que demonstrou que a diferença de apenas um ano de idade no início das intervenções não farmacológicas tem influência no efeito do “*outcome*” do tratamento, o que pode ser explicado pelo facto de, durante o desenvolvimento do cérebro, existirem períodos sensíveis, nos quais certos estímulos podem provocar efeitos duradouros no cérebro e no comportamento (93).

Assim sendo, como o cérebro, durante esta fase, torna-se mais sensível aos estímulos sensoriais a que é exposto, este período é o ideal para se iniciarem as intervenções de modo a ter efeitos mais eficazes e duradouros (45,93).

### 6.1.1 Análise Comportamental Aplicada

A análise comportamental aplicada (ABA) é uma prática que utiliza os princípios psicológicos da teoria da aprendizagem na tentativa de modificar os comportamentos que se verificam habitualmente nos indivíduos diagnosticados com PEA (94,95).

Esta foi desenvolvida por Ole Ivar Lovaas e baseia-se nos princípios da teoria do condicionamento operante de Burrhus Frederic Skinner durante a década de 1970, com o objetivo de ajudar a tratar crianças diagnosticadas com PEA (ou “autismo” na altura), isto é, com o objetivo de alterar os seus comportamentos na tentativa de melhorar as suas interações sociais (96).

A teoria do condicionamento operante, ou condicionamento instrumental, é uma teoria de aprendizagem em que o comportamento é influenciado pelas suas consequências, isto é, o comportamento que é reforçado (recompensado) será provavelmente repetido, e o comportamento que é punido ocorrerá com menos frequência(96).

Deste modo, os princípios fundamentais da análise comportamental e da ABA defendem que, ao examinar e alterar elementos de um ambiente, o comportamento muda de forma correspondente. Para isso, é necessário avaliar os acontecimentos e as variáveis que estão associadas a um comportamento de forma a identificar o que está a causá-lo ou, pelo contrário, a impedir que um comportamento ocorra (95).

Na ABA é utilizado um modelo de abordagem ABC que engloba o comportamento (B), os seus antecedentes (A) e as respetivas consequências (C). As intervenções classificam-se, posteriormente, consoante a fase em que são aplicadas, existindo estratégias de antecedentes, estratégias comportamentais ou instrucionais e estratégias de consequências (95).

Assim sendo, estas estratégias podem ser agrupadas em terapias mais generalizadas como por exemplo Treino por tentativas discretas (DTT), Tratamento de Resposta Pivotal (PRT), o Início Antecipado do Modelo Denver (ESDM), Tratamento e Educação de Crianças com Autismo ou com Deficiências de comunicação (TEACCH), entre muitas outras.

## 6.2 Terapêutica Farmacológica

A falta de evidências consistentes sobre o tratamento da PEA, tem tornado difícil a identificação de quais os medicamentos que são mais indicados para o tratamento. Deste modo, os fármacos são escolhidos com base na sua eficácia para tratar sintomas específicos, em detrimento de uma terapêutica dirigida à doença.

Assim sendo, a terapêutica farmacológica na PEA é utilizada, unicamente, no tratamento de comorbilidades psiquiátricas e de problemas comportamentais, uma vez que não é eficaz nos tratamentos de manifestações clínicas core (9,13,97).

Porém, apesar de serem vários os fármacos utilizados na terapêutica da PEA, na maioria deles não é conhecido o modo como estes interferem especificamente na resolução das várias manifestações clínicas associadas às comorbilidades, sendo apenas conhecido o mecanismo de ação base do fármaco.

## 6.2.1 Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

### 6.2.1.1 Estimulantes do Sistema Nervoso Central

#### 6.2.1.1.1 Metilfenidato

O Metilfenidato é um fármaco que pertence à classe dos estimulantes do sistema nervoso central inespecíficos e está indicado no tratamento para a PHDA em crianças com idade igual ou superior a 6 anos e adultos (98,99).

Porém, dada a sua eficácia no tratamento da PHDA, este é também usado no tratamento da PHDA em indivíduos com PEA (98,100), tendo demonstrado melhorias significativas, relativamente à hiperatividade, desatenção e impulsividade, quando comparado com o placebo, mas sem impacto na irritabilidade, isolamento social, estereotipias e perturbações do discurso (101).

Por outro lado, um estudo demonstrou a existência de benefícios, associados à terapêutica com metilfenidato, nas áreas da comunicação social, autorregulação emocional e atenção, em crianças com PEA e hiperatividade (102).

Embora o metilfenidato esteja associado a uma melhoria das manifestações clínicas, a evidência aponta que a sua eficácia é menos

pronunciada em doentes com PEA em comparação com crianças que têm PHDA (103).

Atualmente, não é conhecido o mecanismo de ação do fármaco na PHDA em crianças com PEA, no entanto pensa-se que o metilfenidato bloqueia a recaptação da noradrenalina e da dopamina para o neurónio pré-sináptico e aumenta a libertação destas monoaminas no espaço extraneuronal. Este é uma mistura racémica composta pelos isómeros d e l, sendo que o isómero d é farmacologicamente mais ativo do que o isómero l (99).

A dose inicial recomendada é de 5 mg, se a idade for inferior a 12 anos, ou de 10 mg, se for superior a 12 anos, sendo ambas tomadas uma a duas vezes por dia. Esta está sujeita a uma titulação individual de modo a obter a dose mínima eficaz e a não exceder a dose máxima diária de 60mg (9,13,98).

Os efeitos adversos mais frequentes nos indivíduos com PEA são a perda de apetite, desconforto abdominal e dor de cabeça, sendo apenas temporários, com a duração de apenas dias ou semanas (98,104).

#### 6.2.1.1.1 Atomoxetina

A Atomoxetina está indicada no tratamento da PHDA em crianças a partir dos 6 anos de idade, adolescentes e adultos, pertencente ao grupo dos estimulantes do sistema nervoso central, contudo não é nem um psicostimulante nem um derivado da anfetamina (9,100,105).

No entanto, dada a sua eficácia no tratamento da PHDA, surgiu interesse em averiguar os seus potenciais efeitos no controlo das comorbilidades associadas à PEA.

Assim sendo, têm sido realizados alguns estudos com esse objetivo, onde apesar de demonstrarem melhorias na hiperatividade e impulsividade, verificaram-se algumas diferenças na sua eficácia relativamente à desatenção (106–108). Existindo, porém, um estudo que demonstrou a

inexistência de resposta positiva durante o tratamento com Atomoxetina (107,109).

O mecanismo de ação ainda não é bem conhecido, sendo, possivelmente, um inibidor potente e altamente seletivo do transportador pré-sináptico da noradrenalina, sem afetar diretamente os transportadores da serotonina ou da dopamina, apesar de ter uma afinidade mínima com outros neurotransmissores, transportadores ou recetores (105).

A Atomoxetina pode ser administrada com uma dose inicial única de 0,5 mg/kg/dia, com titulação individual, até a uma dose diária máxima de 100mg, no entanto, a mesma pode ser dividida, de forma uniforme, em duas tomas caso os doentes não consigam atingir uma resposta clínica satisfatória, em termos de tolerabilidade ou eficácia (13,105).

Os efeitos adversos mais comuns são a dor abdominal, náuseas e vômitos, diminuição do apetite, dores de cabeça, agitação e irritabilidade (105,110).

#### 6.2.1.1.2 Lisdexanfetamina

A Lisdexanfetamina é um fármaco indicado no tratamento da PHDA em crianças com idade igual ou superior a 6 anos e adultos, quando a resposta ao tratamento anterior com o metilfenidato é considerada clinicamente inadequada (13,111).

Dada a sua eficácia no tratamento da PHDA, este fármaco tem vindo também a ser uma opção no tratamento da PHDA no indivíduo com PEA, no entanto, têm sido realizados muito poucos estudos nesse sentido.

A Lisdexanfetamina é uma anfetamina, ou seja, é uma amina simpaticomimética não catecolamina com atividade estimulante do SNC, no entanto, o modo de ação terapêutica das anfetaminas na PHDA não está totalmente estabelecido. Pensa-se ser devido à sua capacidade para bloquear a recaptção da noradrenalina e dopamina no neurónio pré-

sináptico e aumentar a libertação destas monoaminas para o espaço extraneuronal (111).

A dose inicial recomendada é de 30 mg tomada uma vez por dia, podendo ser aumentada semanalmente em intervalos de 20mg de modo a obter a dose eficaz mais baixa e a não ultrapassar a dose máxima recomendada de 70 mg/dia (13).

Os efeitos adversos mais frequentes são a diminuição do peso e do apetite, irritabilidade, insónia, dor abdominal e palpitações (111,112).

### 6.2.1.2 Antihipertensores

#### 6.2.1.2.1 Guanfacina

A Guanfacina é um antihipertensor, sendo, no entanto, utilizado no tratamento da PHDA em crianças e adolescentes com idade compreendida entre os 6 e os 17 anos de idade, nos quais os estimulantes não são adequados ou não tolerados, ou nos casos em que foi demonstrada ineficácia (113).

No entanto, a Guanfacina tem sido também utilizada no tratamento da PHDA na PEA (100), onde alguns estudos sugerem uma maior eficácia deste fármaco, relativamente ao placebo, na melhoria dos sinais da PHDA (114).

Apesar do uso no tratamento da PHDA, um estudo demonstrou que a associação da Guanfacina com a Lisdexanfetamina era benéfica no tratamento da agitação e labilidade emocional em indivíduos com PEA (115).

Contudo, a evidência sobre este fármaco e a sua utilização em doentes com PEA ainda é largamente limitada, sendo necessários mais estudos neste sentido.

A Guanfacina é um agonista seletivo dos recetores adrenérgicos alfa 2A, uma vez que possui uma afinidade 15-20 vezes mais elevada para este subtipo de recetores do que para os subtipos alfa2B ou alfa2C (100,113).

Os efeitos mais frequentemente associados são a sedação, a sonolência, o cansaço, a dor abdominal, a hipotensão e o aumento de peso (113,114).

A dose inicial recomendada é de 1mg por dia, devendo ser efetuada uma titulação individual da dose, correspondendo a um aumento gradual de 1mg semanalmente (113).

## 6.2.2 Alterações do comportamento graves e Labilidade Emocional

### 6.2.2.1 Antipsicóticos

#### 6.2.2.1.1 Risperidona

A Risperidona é um antipsicótico atípico e é o único aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos, para o tratamento sintomático de curta duração (até 6 semanas) de agressão persistente em perturbação de conduta, em crianças com idade superior a 5 anos e adolescentes com função intelectual abaixo da média ou atraso mental, diagnosticado de acordo com os critérios DSM-5, nos quais a gravidade da agressividade ou outras perturbações de comportamento requerem tratamento farmacológico (100,116).

Deste modo, em 2007, foi publicada uma revisão sistemática onde foi referida a eficácia da Risperidona na melhoria de sinais como a irritabilidade, o isolamento social, a automutilação, a hiperatividade e alterações modestas nos comportamentos estereotipados e no discurso inapropriado em indivíduos com PEA (117).

Este é um antagonista seletivo monoaminérgico, que apresenta elevada afinidade para os recetores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> e dopaminérgicos D<sub>2</sub>. Porém também se liga aos recetores alfa<sub>1</sub>-adrenérgicos e, com uma afinidade mais baixa, aos recetores histaminérgicos H<sub>1</sub> e alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos, não apresentando nenhuma afinidade para os recetores colinérgicos (116).

No entanto, também foi demonstrada a eficácia da Risperidona na diminuição dos problemas de sono em indivíduos com PEA com idade igual ou superior a 5 anos (118). A diminuição dos problemas de sono deve-se ao facto da Risperidona ter uma grande afinidade para os recetores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> do tipo A e do tipo C, que estão envolvidos no controlo da qualidade do sono (119).

A Risperidona está associada ao ganho de peso, sedação e à presença de hiperprolactinemia, que se traduz em amenorreia e galactorreia. No entanto, o efeito adverso mais frequente é a ocorrência de sintomas extrapiramidais, nomeadamente tremores, inquietação motora e rigidez (116,120).

A dose inicial recomendada está dependente do peso, ou seja, para doentes com menos de 50 kg de peso, recomenda-se uma dose inicial de 0,25 mg, enquanto para indivíduos com peso superior a 50 kg recomenda-se uma dose inicial de 0,5 mg por dia. Esta dose pode ser ajustada individualmente com aumentos de 0,5 mg diariamente, de forma a atingir a dose mínima eficaz (13,116).

Contudo, um ponto importante a considerar é a escassez de evidência disponível sobre o uso da Risperidona no tratamento prolongado de indivíduos com PEA, dado esta ser uma condição crónica e a duração ideal do tratamento ainda não ter sido determinada (121).

#### 6.2.2.1.2 Aripiprazol

O Aripiprazol é um atípicos atípico e está indicado no tratamento da irritabilidade na PEA em crianças entre os 6 e os 17 anos, no entanto essa indicação apenas está aprovada pela FDA (100,122).

Em 2012, foi publicada uma revisão sistemática relativamente ao uso do Aripiprazol no tratamento da PEA, que descreveu a existência de alguma eficácia em relação à irritabilidade, hiperatividade e isolamento social e um

benefício modesto relativamente aos comportamentos estereotipados e discurso inapropriado (117,123).

O mecanismo de ação é ainda desconhecido, porém foi proposto que a eficácia do Aripiprazol é mediada através da combinação de agonismo parcial nos recetores dopaminérgicos D2 e serotoninérgicos 5-HT1A e antagonismo nos recetores serotoninérgicos 5-HT2A. O Aripiprazol também exibiu ação noutros recetores para além dos descritos o que pode explicar outros efeitos clínicos associados ao fármaco (122,124).

A dose inicial no tratamento de doentes pediátricos entre os 6 e 17 anos de idade com irritabilidade associada à perturbação autista é de 2 mg/dia, devendo ser efetuada uma titulação individual, não ultrapassando a dose máxima diária de 15 mg/dia (124).

As reações adversas mais frequentemente reportadas foram a perda de peso, aumento do apetite, hipersecreção salivar, sedação e tremores (123,124).

#### 6.2.2.1.3 Haloperidol

O Haloperidol é um antipsicótico típico e está aprovado para o tratamento da agressividade grave e persistente em crianças e adolescentes com idade entre os 6 e 17 anos com autismo ou perturbações globais do desenvolvimento, quando outros tratamentos falharam ou quando os mesmos não são tolerados (36,125,126).

Este demonstrou ter um impacto significativo na diminuição da irritabilidade em crianças com PEA (127), assim como na melhoria de várias manifestações clínicas, nomeadamente a agressividade, a hiperatividade, a labilidade do humor, o isolamento social, os comportamentos estereotipados, entre outros (123,125,128). Contudo, verificou-se que o Aripiprazol apresenta uma eficácia inferior à da risperidona (117)

Este é um potente antagonista dos recetores da dopamina tipo 2 a nível central, e nas doses recomendadas tem uma baixa atividade alfa-1-

adrenérgica, não possuindo atividade anti-histamínica ou anticolinérgica (125).

As doses recomendadas de Haloperidol são de 0,5 a 3 mg/dia em crianças com idade entre os 6 e 11 anos e de 0,5 a 5mg/dia em adolescentes com idade entre os 12 e 17 anos, administradas por via oral, preferencialmente em doses divididas em duas ou três tomas diárias (125).

Os efeitos adversos mais comuns são a presença de discinesias e sintomas extrapiramidais (36,125,126).

#### 6.2.2.2 Antiepiléticos e anticonvulsivantes

##### 6.2.2.2.1 Ácido Valpróico

O Ácido Valpróico apesar de apenas estar aprovado para o tratamento da epilepsia e na doença bipolar, tem demonstrado eficácia no tratamento da labilidade emocional e agressão em crianças e adolescentes com PEA (13,100,129).

Assim sendo, alguns estudos efetuados comprovaram que o Ácido Valpróico não só contribui no tratamento da agressividade na população adulta com PEA, (130) como também demonstrou eficácia na agressividade e irritabilidade em crianças com PEA (129,131). Contudo, houve um estudo que não conseguiu reproduzir a eficácia do Ácido Valpróico na agressividade, na população mais jovem com PEA (132).

O mecanismo de ação do Ácido Valpróico ainda não é completamente conhecido, porém está comprovada a sua capacidade para potenciar a ação inibitória do ácido gama-aminobutírico (GABA), aumentando as concentrações no sistema nervoso central, desempenhando um papel importante quer na atividade antiepilética, quer na atividade de estabilização do humor (129,133).

O ganho de peso, as náuseas e os tremores foram alguns dos efeitos adversos mais descritos (13,129,133). No entanto, é necessária a

monitorização das concentrações plasmáticas, uma vez que foi comprovado que valores plasmáticos terapêuticos estão associados a uma melhor resposta (13,129).

Apesar do Ácido Valpróico ter eficácia comprovada para o tratamento em indivíduos com PEA, as doses iniciais recomendadas variam entre os vários artigos publicados não havendo um consenso em relação às mesmas.

### 6.2.3 Ansiedade, Depressão, POC

#### 6.2.3.1 Antidepressivos, Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

##### 6.2.3.1.1 Sertralina

A Sertralina está aprovada para o tratamento de episódios depressivos *major* e sua prevenção, na perturbação de pânico, com ou sem agorafobia, na POC em adultos e doentes pediátricos com idade entre os 6 e os 17 anos de idade, na perturbação de ansiedade social e na perturbação de stress pós-traumático (134).

Deste modo, tem demonstrado ser eficaz no tratamento das comorbilidades características da PEA(13,100,134).

No entanto, foi realizado um estudo onde um dos objetivos foi avaliar a eficácia da Sertralina em crianças e adolescentes com PEA. Esta demonstrou ser eficaz na redução da gravidade dos sinais de ansiedade em crianças e adolescentes com PEA, ansiedade generalizada, ansiedade de separação e fobia social (135).

É um inibidor potente e específico da recaptação neuronal da serotonina, o que resulta na potenciação dos seus efeitos, e apresenta um efeito muito fraco na recaptação neuronal da noradrenalina e dopamina. No entanto, não tem nenhuma afinidade para os recetores muscarínicos (colinérgicos), serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos, gabaérgicos ou benzodiazepínicos (136).

Os efeitos mais comuns associados à Sertralina são as tonturas, cefaleia, sonolência, insónia, acufenos e labilidade do humor (134,136,137).

A dose inicial recomendada é de 25 mg por dia com titulação individual, sendo o intervalo de dose mais comum entre os 50 e os 75 mg, no entanto pode ser aumentada tendo em conta a dose diária máxima de 200 mg (9,13,137).

#### 6.2.3.1.2 Fluoxetina

A Fluoxetina é utilizada na PEA devido à eficácia demonstrada no tratamento de episódios depressivos *major* moderados a graves em crianças com 8 ou mais anos de idade e adultos, na POC e nas perturbações alimentares (13,138,139).

Esta demonstrou, em alguns estudos, ser eficaz na redução dos sintomas na população mais jovem diagnosticada com PEA, principalmente em situações de ansiedade generalizada e fobia social (140).

Também é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina e supõe-se que seja esse fator o responsável pelo seu mecanismo de ação, já que não tem praticamente afinidade para outros recetores tais como alfa1-, alfa2- e beta-adrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos<sup>1</sup>, muscarínicos e recetores GABA (139).

A dose inicial de Fluoxetina é de 10 mg por dia em crianças com idade superior a 8 anos e adolescentes, podendo ser feitos ajustes de dose com cuidado de modo a manter o doente na dose mínima eficaz. Nos adultos, a dose vai depender da patologia a tratar. No caso da depressão *major* e na POC a dose recomendada é de 20 mg/dia, enquanto nos distúrbios alimentares é de 60 mg/dia, sendo igualmente realizada titulação individual, não ultrapassando a dose máxima recomendada de 60 mg (139,141).

Os efeitos adversos mais frequentes incluem a dor de cabeça, insónia e náuseas (141,142).

#### 6.2.3.1.3 Fluvoxamina

A Fluvoxamina está indicada no tratamento de episódios depressivos *major* e na POC em adultos, tendo demonstrado eficácia no tratamento de indivíduos adultos com PEA (142).

Assim sendo, nos estudos realizados, esta demonstrou ser bastante eficaz no tratamento de crianças e adolescentes com fobia social, POC, ansiedade de separação ou ainda com ansiedade generalizada (143,144).

O mecanismo de ação da Fluvoxamina está associado à inibição seletiva da recaptção da serotonina, tendo sido demonstrada que a sua interferência com os processos noradrenérgicos é mínima e que a sua capacidade de ligação aos recetores alfa adrenérgicos, beta-adrenérgicos, histaminérgicos, muscaríno-colinérgicos, dopaminérgicos ou serotoninérgicos é desprezível (142).

Os efeitos adversos mais frequentes são a agitação, dificuldade em dormir, dores de cabeça, alteração no apetite e desconforto abdominal (141,142).

A dose inicial recomendada é de 50 mg ou 100 mg devendo ser ajustada por titulação individual, sem ultrapassar a dose máxima de 300 mg por dia (145).

## 6.2.4 Problemas do Sono

### 6.2.4.1 Agonistas do Recetor da Melatonina

#### 6.2.4.1.1 Melatonina

A Melatonina é uma neurohormona endógena, produzida predominantemente pela glândula pineal durante a noite, e que regula o ritmo circadiano, sendo por este motivo utilizada no tratamento de perturbações do sono.

Assim sendo, a Melatonina apresenta várias indicações terapêuticas consoante a dose, onde a dose de 1 mg e de 5 mg está indicada para o tratamento de crianças e adolescentes com idades entre os 2 e 18 anos com PEA (145).

Deste modo, vários são os estudos que demonstraram a influência que esta tem na eficiência do sono (tempo que permanece a dormir/tempo em que se encontra deitado), na sua duração (aumento de cerca de 60 minutos), na latência do início do sono (redução de cerca de 60 minutos) e diminuição da frequência de despertares noturnos (146–148).

Os efeitos associados à Melatonina são possivelmente resultantes da sua atividade nos recetores de melatonina (MT1, MT2 e MT3) contribuindo para as suas propriedades promotoras do sono, uma vez que estes recetores (principalmente o MT1 e o MT2) estão envolvidos na regulação dos ritmos circadianos e na regulação do sono (145).

As reações adversas mais frequentes são a sonolência, a fadiga, alterações do humor, cefaleias e a labilidade do humor (145).

A dose inicial recomendada é de 2 mg por dia podendo ser aumentada caso se verifique uma resposta inadequada, não ultrapassando a dose máxima de 10 mg por dia (118,145).

## 7 Papel do Farmacêutico

A PEA é uma perturbação bastante complexa e confusa, tanto a nível da compreensão da patologia como dos tratamentos disponíveis existentes e que demonstram eficácia.

Deste modo, um estudo realizado aos farmacêuticos no estado do Mississippi, nos Estados Unidos da América, revelou que cerca de menos de 47% dos participantes referiram ter confiança em prestar aconselhamento de qualidade aos pais de crianças com PEA relativamente às terapêuticas recomendadas e ao seu perfil de reações adversas (149). Também se verificou que cerca de 90% dos farmacêuticos consideraram que seria benéfico a existência de formação contínua sobre a PEA, sendo esta importante, visto que foi relatada que a falta de confiança comprometia a qualidade do atendimento (149).

Por outro lado, uma das manifestações clínicas “core” da PEA corresponde à presença de dificuldades na interação social, competência fulcral e necessária para a realização de um atendimento em Farmácia Comunitária. Esta competência, também foi referida nesse estudo, onde os farmacêuticos referiram a falta de confiança durante a interação com os utentes com PEA e respetivos familiares.

Contudo, vários são os estudos que demonstram a importância da interação regular dos farmacêuticos com os utentes, tendo esta o potencial de melhorar a adesão à terapêutica, reduzir os efeitos adversos da utilização de medicamentos, conduzir a melhores “outcomes” e contribuir para um sistema de saúde com uma boa relação custo-eficácia.

Assim sendo, apesar do farmacêutico não estar presente nas equipas multidisciplinares responsáveis pelo acompanhamento do doente com PEA, é essencial a sua presença nas mesmas.

Neste sentido, a abordagem do farmacêutico a um indivíduo com PEA pode ser realizada em vários níveis, devendo esta ser adaptada às necessidades específicas do mesmo (Figura 7.1).

## 1 Avaliar o histórico clínico e interagir com o utente

### Avaliar medicação

-**PHDA:** estimulantes e agonistas alfa-adrenérgicos

### -Alterações

**Comportamentais:** antipsicóticos e antiepiléticos

-**Ansiedade e depressão:** ISRS (Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina)

-**Problemas do sono:** melatonina

### Fazer perguntas e registar

-**Sintomas?** PHDA, alterações do comportamento, labilidade emocional, ansiedade, depressão, distúrbios do sono

-**Outros medicamentos?** (Medicamentos de venda livre, tratamentos de medicina alternativa)

-**Tratamentos não farmacológicos?** Intervenção comportamentais e/ou de comunicação, terapia da fala, ...

-**Nível de autonomia? Preferências de comunicação?**



## 2 Estratégias de comunicação

-Considerar a preferência do paciente de se comunicar sozinho ou com o cuidador

-Avaliar como o paciente se comunica

-Usar o nome do paciente, fazer frases simples, repetir palavras-chave

-Evitar linguagem figurativa e dependência de linguagem corporal

## 3 Avaliar o espaço disponível

Consulta no espaço privado da farmácia

Considerar a criação de horários amigáveis para PEA (Perturbação do Espectro do Autismo), reduzindo estímulos visuais e auditivos (por exemplo, durante horários menos movimentados)

Considerar oferecer consulta por telefone e serviço de entrega

**Figura 7.1** - Proposta de Procedimento para o Farmacêutico no suporte ao utente com PEA. Adaptado de (150).

## 8 Conclusão

A PEA é uma perturbação complexa do neurodesenvolvimento, com uma grande variação em termos das manifestações clínicas entre indivíduos e ao longo da idade e que afeta significativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados, bem como das suas famílias.

Apesar da PEA ser uma temática bastante discutida, são visíveis as dificuldades inerentes ao diagnóstico precoce e à intervenção terapêutica, como também as lacunas existentes nas abordagens atuais.

Deste modo, a crescente consciencialização sobre o autismo tem levado a importantes avanços nas diversas áreas que têm proporcionado novas perspetivas, principalmente, sobre os fatores de risco associados, mas também sobre o tratamento da PEA. Ou seja, estes avanços permitiram reconhecer a PEA como sendo uma patologia de origem multifatorial que envolve fatores genéticos, epigenéticos e ambientais.

No entanto, persiste a necessidade de estudos que investiguem de forma mais profunda esta perturbação, uma vez que as causas exatas e os mecanismos subjacentes permanecem em grande parte desconhecidos.

A diversidade das manifestações clínicas e a variabilidade nas respostas ao tratamento reforçam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar e individualizada, que leve em consideração as particularidades da situação clínica de cada pessoa com PEA.

Atualmente, ainda não existe uma cura para o autismo, sendo que os tratamentos farmacológicos disponíveis visam abordar sintomas específicos associados às comorbilidades em vez de tratar os sintomas core. Assim sendo, é essencial o desenvolvimento de intervenções terapêuticas eficazes e individualizadas, principalmente de intervenções farmacológicas visto que as opções são muito limitadas e estão associadas a alguns efeitos adversos, que constituem muitas vezes um dos principais motivos de abandono do tratamento.

## 9 Referências Bibliográficas

1. Joon P, Kumar A, Parle M. What is autism? *Pharmacol Rep.* **2021**; 73(5):1255–1264.
2. Genovese A, Butler M.G. Clinical assessment, genetics, and treatment approaches in autism spectrum disorder (ASD). *Int J Mol.* **2020**;21(13):4726.
3. Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Transl Pediatr.* **2020**; 9(Suppl 1):S55-S65
4. Ribeiro I.P, Freitas M, Oliva-Teles N. As Perturbações do Espectro do Autismo – Avanços da Biologia Molecular. *Nascer e Crescer.* **2013**;22(1):19–24.
5. Lord C, Brugha T.S, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, *et al.* Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primers.* **2020**;6(1):5.
6. Hyman SL, Levy SE, Myers SM, Kuo DZ, Apkon CS, Davidson LF, *et al.* Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics.* **2020**; 145(1):e20193447.
7. Genovese A, Butler MG. The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations. *Genes (Basel).* **2023**;14(3):677.
8. Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci.* **2012**;14(3):281–292.
9. Direção-Geral da Saúde. Norma no 002/2019 - Abordagem Diagnóstica e Intervenção na Perturbação do Espetro do Autismo em Idade Pediátrica e no Adulto. Lisboa: Direção Geral da Saúde; **2019**.
10. Hus Y, Segal O. Challenges Surrounding the Diagnosis of Autism in Children. *Neuropsychiatr Dis Treat.* **2021**;17:3509–3529.
11. Zeidan J, Fombonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, *et al.* Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res.* **2022**; 15(5):778–790.
12. Direção-Geral da Saúde. Manual de Atividade Física Adaptada para Pessoas com Perturbação do Espetro do Autismo. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; **2023**.
13. Turner M. The role of drugs in the treatment of autism. *Aust Prescr.* **2020**; 43(6):185–190.
14. Okoye C, Obialo-Ibeawuchi CM, Obajeun OA, Sarwar S, Tawfik C, Waleed MS, *et al.* Early Diagnosis of Autism Spectrum Disorder: A Review and Analysis of the Risks and Benefits. *Cureus.* **2023**; 15(8): e43226.

15. Fombonne E. The epidemiology of autism: a review. *Psychol Med.* **1999**; 29(4):769-786.
16. National Academies of Sciences E and Medicine. Prevalence of Autism Spectrum Disorder. In: Mental disorders and disabilities among low-income children. Washinton, DC: The National Academies Press. 2015:241-266.
17. Talantseva O.I, Romanova R.S, Shurdova E.M, Dolgorukova T.A, Sologub P.S, Titova O.S, *et al.* The global prevalence of autism spectrum disorder: A three-level meta-analysis. *Front Psychiatry.* **2023**;14:1071181.
18. Oliveira, G. Epidemiologia do Autismo em Portugal. Um Estudo de Prevalência da Perturbação do Espectro do Autismo e de Caracterização de uma Amostra Populacional de Idade Escolar. [Dissertação]. Coimbra: Universidade de Coimbra; **2005**.
19. Elsabbagh M, Divan G, Koh Y, Kim Y.S, Kauchali S, Marcín C, *et al.* Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. *Autism Res.* **2012**;5(3):160–179.
20. Maenner M.J, Warren Z, Williams A.R, Amoakohene E, Bakian A.V, Bilder D.A, *et al.* Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR Surveill Summ.* **2023**;72(2):1–14.
21. Málaga I, Lago R.B, Hedrera-Fernández A, Álvarez-Álvarez N, Oreña-Ansonera V, Baeza-Velasco M. Prevalencia de los trastornos del espectro autista en niños en Estados Unidos, Europa y España: coincidencias y discrepancias. *Medicina (buenos Aires).* **2019**. 79 (1,supl.1):4-9.
22. Matos M.B, Bara T.S, Cordeiro M.L. Autism Spectrum Disorder Diagnoses: A Comparison of Countries with Different Income Levels. *Clin Epidemiol.* **2022**; 14:959–969.
23. Chiarotti F, Venerosi A. Epidemiology of autism spectrum disorders: A review of worldwide prevalence estimates since 2014. *Brain Sci.* **2020**; 10(5): 274.
24. Loomes R, Hull L, Mandy W.P.L. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* **2017**;56(6):466-474.
25. Werling D.M, Geschwind D.H. Sex differences in autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol.* **2013**;26(2):146–153.
26. Zhuang H, Liang Z, Ma G, Qureshi A, Ran X, Feng C, *et al.* Autism spectrum disorder: pathogenesis, biomarker, and intervention therapy. *MedComm.* **2024**; 5(3):e497.
27. Sauer A.K, Stanton J.E, Hans S, Grabrucker A.M. Autism Spectrum Disorders: Etiology and Pathology. Em: Grabrucker A.M, editor.

- Autism Spectrum Disorders. Brisbane (AU): Exon Publications. **2021**:1–16.
28. Wang L, Wang B, Wu C, Wang J, Sun M. Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy. *Int J Mol Sci.* **2023**;24(3):1819.
  29. Almandil N.B, Alkuroud D.N, Abdulazeez S, Alsulaiman A, Elaissari A, Francis Borgio J.F. Environmental and Genetic Factors in Autism Spectrum Disorders: Special Emphasis on Data from Arabian Studies. *Int J Environ Res Public Health.* **2019**;16(4):658.
  30. Rylaarsdam L, Guemez-Gamboa A. Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder. *Front Cell Neurosci.* **2019**;13:385.
  31. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin M.D, Ladd-Acosta C, Lee B.K, *et al.* The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health.* **2017**;20:38:81-102.
  32. Bolton P, Rutter M. Genetic influences in autism. *International Review of Psychiatry.* **1990**;2(1):67–80.
  33. Havdahl A, Niarchou M, Starnawska A, Uddin M, Van Der Merwe C, Warriar V. Genetic contributions to autism spectrum disorder. *Psychol Med.* **2021**; 51(13):2260-2273.
  34. Gialloreti LE, Mazzone L, Benvenuto A, Fasano A, Alcon AG, Kraneveld A, *et al.* Risk and protective environmental factors associated with autism spectrum disorder: Evidence-based principles and recommendations. *J Clin Med.* **2019**;8(2):217.
  35. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism.* **2017**;8:13.
  36. Fuentes J, Hervás A, Howlin P. ESCAP practice guidance for autism: a summary of evidence-based recommendations for diagnosis and treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* **2021**;30(6):961–984.
  37. Bryson S.E, Zwaigenbaum L, Roberts W. The early detection of autism in clinical practice. *Paediatr Child Health.* **2004**;9(4):219–221.
  38. Salgado-Cacho J.M, Moreno-Jiménez M del P, de Diego-Otero Y. Detection of Early Warning Signs in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Children (Basel).* **2021**;8(2):164.
  39. Waizbard-Bartov E, Fein D, Lord C, Amaral D.G. Autism severity and its relationship to disability. *Autism Res.* **2023**;16(4):685-696.
  40. Cashin A, Sci D.A., Barker P. The triad of impairment in autism revisited. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs.* **2009**;22(4):189–93.
  41. Marco E.J, Hinkley L.B.N, Hill S.S, Nagarajan S.S. Sensory processing in autism: A review of neurophysiologic findings. *Pediatr Res.* **2011**;69(5 Pt 2),48R–54R.

42. National Institute of Mental Health. Autism Spectrum Disorder (NIH Publication No.22-MH-8084). U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. 2022. Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/sites/default/files/documents/health/publications/autism-spectrum-disorder/22-MH-8084-Autism-Spectrum-Disorder.pdf> (Acedido em março de 2024).
43. Khachadourian V, Mahjani B, Sandin S, Kolevzon A, Buxbaum J.D, Reichenberg A, *et al.* Comorbidities in autism spectrum disorder and their etiologies. *Transl Psychiatry*. **2023**;13(1):71.
44. Vogindroukas I, Stankova M, Chelas E.N, Proedrou A. Language and Speech Characteristics in Autism. *Neuropsychiatr Dis Treat*. **2022**;18:2367-2377.
45. Kodak T, Bergmann S. Autism Spectrum Disorder: Characteristics, Associated Behaviors, and Early Intervention. *Pediatr Clin North Am*. **2020**;67(3):525-535.
46. Kasari C, Patterson S. Interventions addressing social impairment in autism. *Curr Psychiatry Rep*. **2012**;14(6):713–725.
47. Tian J, Gao X, Yang L. Repetitive Restricted Behaviors in Autism Spectrum Disorder: From Mechanism to Development of Therapeutics. *Front Neurosci*. **2022**; 16: 780407.
48. Webb S.J, Jones E.J.H. Early Identification of Autism: Early Characteristics, Onset of Symptoms, and Diagnostic Stability. *Infants Young Child*. **2009**;22(2):100–118.
49. Ozonoff S, Heung K, Byrd R, Hansen R, Hertz-Picciotto I. The onset of autism: Patterns of symptom emergence in the first years of life. *Autism Res*. **2008**; 1(6): 320–328.
50. Tuchman R.F, Rapin I. Regression in Pervasive Developmental Disorders: Seizures and Epileptiform Electroencephalogram Correlates. *Pediatrics*. **1997**;99(4):560-566.
51. Kobayashi R, Murata T. Setback phenomenon in autism and long-term prognosis. *Acta Psychiatr Scand*. **1998**;98(4):296–303.
52. Boterberg S, Charman T, Marschik P.B, Bölte S, Roeyers H. Regression in autism spectrum disorder: A critical overview of retrospective findings and recommendations for future research. *Neurosci Biobehav Rev*. **2019**;102:24-55.
53. Waizbard-Bartov E, Miller M. Does the severity of autism symptoms change over time? A review of the evidence, impacts, and gaps in current knowledge. *Clin Psychol Rev*. **2023**;99:102230.
54. Gotham K, Pickles A, Lord C. Trajectories of autism severity in children using standardized ADOS scores. *Pediatrics*. **2012**;130(5):e1278-84.

55. Kim SH, Macari S, Koller J, Chawarska K. Examining the phenotypic heterogeneity of early autism spectrum disorder: subtypes and short-term outcomes. *J Child Psychol Psychiatry*. **2016**;57(1):93–102.
56. Pellicano E, Cribb S, Kenny L. Patterns of Continuity and Change in the Psychosocial Outcomes of Young Autistic People: a Mixed-Methods Study. *J Abnorm Child Psychol*. **2020**;48(2):301–313.
57. Waizbard-Bartov E, Ferrer E, Young GS, Heath B, Rogers S, Wu Nordahl C, *et al*. Trajectories of Autism Symptom Severity Change During Early Childhood. *J Autism Dev Disord*. **2021**;51(1):227–242.
58. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: Prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. **2008**;47(8):921–929.
59. Giovedì S, Corradi A, Fassio A, Benfenati F. Involvement of synaptic genes in the pathogenesis of autism spectrum disorders: the case of synapsins. *Front Pediatr*. **2014**;2:94.
60. Kagan-Kushnir T, Roberts S.W, Snead O.C. Screening electroencephalograms in autism spectrum disorders: evidence-based guideline. *J Child Neurol*. **2005**;20(3):197–206.
61. Carbone P.S, Behl D.D, Azor V, Murphy N.A. The medical home for children with autism spectrum disorders: parent and pediatrician perspectives. *J Autism Dev Disord*. **2010**;40(3):317–24.
62. Polanczyk G, de Lima M.S, Horta B.L, Biederman J, Rohde L.A. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *Am J Psychiatry*. **2007**;164(6):942–948.
63. Ghamdi K, AlMusailhi J. Attention-deficit Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder: Towards Better Diagnosis and Management. *Med Arch*. **2024**;78(2):159.
64. Hours C, Recasens C, Baleyte JM. ASD and ADHD Comorbidity: What Are We Talking About?. *Front Psychiatry*. **2022**;13:837424.
65. Kieling C, Kieling RR, Rohde LA, Frick PJ, Moffitt T, Nigg JT, *et al*. The Age at Onset of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry*. **2010**;167(1):14–16.
66. White S.W, Oswald D, Ollendick T, Scahill L. Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Clin Psychol Rev*. **2009**;29(3):216–229.
67. Kerns C.M, Kendall P.C. The presentation and classification of anxiety in autism spectrum disorder. *Clin Psychol Sci Prac*. **2012**;19(4):323–347.

68. van Steensel F.J.A, Bögels S.M, Perrin S. Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: a meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev.* **2011**;14(3):302–317.
69. Zaboski B.A, Storch E.A. Comorbid autism spectrum disorder and anxiety disorders: a brief review. *Future Neurol.* **2018**;13(1):31–37.
70. Angst J, Gamma A, Endrass J, Goodwin R, Ajdacic V, Eich D, *et al.* Obsessive-compulsive severity spectrum in the community: prevalence, comorbidity, and course. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* **2004**;254(3):156–164.
71. Goodman W.K, Grice D.E, Lapidus K.A.B, Coffey B.J. Obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* **2014**;37(3):257–67.
72. Ruscio A.M, Stein D.J, Chiu W.T, Kessler R.C. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry.* **2010**;15(1):53–63.
73. Dell’Osso L, Nardi B, Bonelli C, Amatori G, Pereyra MA, Massimetti E, *et al.* Autistic Traits as Predictors of Increased Obsessive–Compulsive Disorder Severity: The Role of Inflexibility and Communication Impairment. *Brain Sci.* **2024**;14(1):64.
74. Cai H, Jin Y, Liu R, Zhang Q, Su Z, Ungvari GS, *et al.* Global prevalence of depression in older adults: A systematic review and meta-analysis of epidemiological surveys. *Asian J Psychiatr.* **2023**;80:103417.
75. DeFilippis M. Depression in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Children.* **2018**;5(9):112.
76. van Heijst B.F, Deserno M.K, Rhebergen D, Geurts H.M. Autism and depression are connected: A report of two complimentary network studies. *Autism.* **2020**;24(3):680–692.
77. Lundqvist L,O. Prevalence and risk markers of behavior problems among adults with intellectual disabilities: A total population study in Örebro County, Sweden. *Res Dev Disabil.* **2013**;34(4):1346–1356.
78. Edelson SM. Understanding Challenging Behaviors in Autism Spectrum Disorder: A Multi-Component, Interdisciplinary Model. *J Pers Med.* **2022**;12(7):1127.
79. Lindor E, Sivaratnam C, May T, Stefanac N, Howells K, Rinehart N. Problem Behavior in Autism Spectrum Disorder: Considering Core Symptom Severity and Accompanying Sleep Disturbance. *Front Psychiatry.* **2019**;10:487.
80. Xavier S.D. The relationship between autism spectrum disorder and sleep. *Sleep Sci.* **2021**;14(3):193–195.
81. Devnani P, Hegde A. Autism and sleep disorders. *J Pediatr Neurosci.* **2015**;10(4):304.

82. Cohen S, Conduit R, Lockley S.W, Rajaratnam S.M, Cornish K.M. The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): a review. *J Neurodev Disord*. **2014**;6(1):44.
83. Singhi P, Malhi P. Early Diagnosis of Autism Spectrum Disorder: What the Pediatricians Should Know. *Indian J Pediatr*. **2023**;90(4):364-368.
84. Kleinman J.M, Robins D.L, Ventola P.E, Pandey J, Boorstein H.C, Esser E.L, *et al*. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: A Follow-up Study Investigating the Early Detection of Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. **2008**;38(5):827-839.
85. Robins D.L, Fein D, Barton M.L, Green J.A. Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised (M-CHAT-R/F). **2009**. Disponível em: <http://www.mchatscreen.com>.
86. Santos C.L dos, Barreto I.I, Floriano I, Tristão L.S, Silvinato A, Bernardo W.M. Screening and diagnostic tools for autism spectrum disorder: Systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. **2024**;79:100323.
87. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5.a ed. Arlington: American Psychiatric Association; **2013**.
88. Greaves-Lord K, Skuse D, Mandy W. Innovations of the ICD-11 in the Field of Autism Spectrum Disorder: A Psychological Approach. *Clin Psychology Eur*. **2022**;4(Spec Issue):e10005.
89. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11). **2019** [citado 14 de Setembro de 2024]. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11>. Licensed for Creative Commons Attribution-NoDerivatives 3.0 IGO licence (CC BY-ND 3.0 IGO).
90. Farmer C, Thurm A, Grant P. Pharmacotherapy for the Core Symptoms in Autistic Disorder: *Current Status of the Research*. *Drugs*. **2013**;73(4):303-314.
91. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, *et al*. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics*. **2010**;125(1):e17-23.
92. Haglund N, Dahlgren S.O, Gustafsson P, Råstam M, Källén K, Dahlgren S.O. Early Screening for Autism in Child Health Care Services. *Austin J Autism & Relat Disabil*. **2017**;3(1):1038.
93. Maksimović S, Marisavljević M, Stanojević N, Ćirović M, Punišić S, Adamović T, *et al*. Importance of Early Intervention in Reducing Autistic Symptoms and Speech-Language Deficits in Children with Autism Spectrum Disorder. *Children (Basel)*. **2023**;10(1):122.

94. Gitimoghaddam M, Chichkine N, McArthur L, Sangha SS, Symington V. Applied Behavior Analysis in Children and Youth with Autism Spectrum Disorders: A Scoping Review. *Perspect Behav Sci.* **2022**;45(3):521–57.
95. Fisher, H.R., Pierre, C.L., Minshawi, N.F., Fodstad, J.C. Applied Behavior Analysis and Related Treatments. Em: Rieske, R.D. Handbook of Interdisciplinary Treatments for Autism Spectrum Disorder. Autism and Child Psychopathology Series. Indianapolis: Cham, Springer; **2019**:111-29.
96. Staddon J.E.R, Cerutti D.T. Operant conditioning. *Annu Rev Psychol.* **2003**;54:115–44.
97. Gannon S, Osser D.N. The psychopharmacology algorithm project at the Harvard South Shore Program: An algorithm for core symptoms of autism spectrum disorder in adults. *Psychiatry Res.* **2020**;287:112900.
98. Sturman N, Deckx L, van Driel ML. Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* **2017**;11(11):CD011144.J
99. ansen-Cilag Farmacêutica Lda. Concerta 18 mg comprimidos de libertação prolongada : resumo das características do medicamento (aprovado em 02-11-2022 pelo INFARMED). Porto Salvo: Janssen-Cilag Farmacêutica Lda; **2022**.
100. Wong C.M, Aljunied M, Chan D.K.L, Cheong J.M.Y, Chew B, Chin CH, *et al.* 2023 clinical practice guidelines on autism spectrum disorder in children and adolescents in Singapore. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore.* **2024**;53(4):541–52.
101. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry.* **2005**;62(11):1266-1274.
102. Jahromi L.B, Kasari C.L, McCracken J.T, Lee L.S.Y, Aman M.G, McDougle C.J, *et al.* Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. *Journal of autism and developmental disorders.* **2009**;39(3):395–404.
103. Sung M, Chin C.H, Lim C.G, Liew H.S.A, Lim C.S, Kashala E, *et al.* What's in the pipeline? Drugs in development for autism spectrum disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* **2014**;10:371-381.
104. Ventura P, de Giambattista C, Spagnoletta L, Trerotoli P, Cavone M, Di Gioia A, *et al.* Methylphenidate in Autism Spectrum Disorder: A Long-Term Follow up Naturalistic Study. *J Clin Med.* **2020**;9(8):2566.
105. Generis Farmacêutica SA. Atomoxetina Generis 10mg, 18mg, 25mg, 40mg, 60mg e 80mg cápsulas: resumo das características do

- medicamento (aprovado 13-11-2023 pelo INFARMED). Amadora: Generis Farmacêutica AS; **2023**.
106. Peñagarikano O. New Therapeutic Options for Autism Spectrum Disorder: Experimental Evidences. *Experimental neurobiology*. **2015**;24(4):301–11.
  107. Ghanizadeh A. Atomoxetine for treating ADHD symptoms in autism: a systematic review. *J Atten Disord*. **2013**;17(8):635-640.
  108. Arnold L.E, Aman M.G, Cook A.M, Witwer A.N., Hall K. L., Thompson S., Ramadan Y. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. **2006**;45(10):1196-1205.
  109. Charnsil C. Efficacy of atomoxetine in children with severe autistic disorders and symptoms of ADHD: an open-label study. *J Atten Disord*. **2011**;15(8):684-689.
  110. Eugene Arnold L, Children with Hyperactivity & ASD Research Treatment Study (CHARTS) Consortium. Atomoxetine reduces ADHD symptoms in children with autism spectrum disorder. *Evid Based Ment Health*. **2012**;15(4):96.
  111. Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch. Elvance 30, 50 e 70 mg cápsulas: resumo das características do medicamento (aprovado 10-01-2024 pelo INFARMED). Dublin: Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch; **2024**.
  112. Goodman D.W. Lisdexamfetamine dimesylate (vyvanse), a prodrug stimulant for attention-deficit/hyperactivity disorder. *P T*. **2010**;35(5):273–287.
  113. European Medicines Agency. Intuniv 1mg, 2mg, 3mg e 4mg comprimidos de libertação prolongada. In: Anexo I-Resumo das Características do Medicamento. London; **2024**. [citado 16 de Setembro de 2024]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/intuniv-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/intuniv-epar-product-information_en.pdf).
  114. Jahagirdar D, Mahood Q; Authors. Guanfacine for Autism Spectrum Disorder, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, and/or Oppositional Defiance Disorder: Rapid Review. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **2022**.
  115. Del Sol Calderon P, Izquierdo de la Puente A, García Moreno M, Fernández Fernandez R. Lisdexamfetamine in combination with guanfacine as an effective treatment in the management of behavioral disturbances in patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Autism Spectrum Disorder (ASD). Case report. *Eur Psychiatry*. **2023**;66(S1):S739–40.
  116. Janssen Farmacêutica Portugal Lda. Risperdal 0,5mg, 1mg, 2mg, 3mg e 4mg comprimido revestido por película: resumo das

- características com medicamento (aprovado a 19-08-2022 pelo INFARMED). Porto Salvo: Janssen Farmacêutica Portugal Lda; **2022**.
117. Baribeau D.A, Anagnostou E. An update on medication management of behavioral disorders in autism. *Curr Psychiatry Rep.* **2014**;16(3):437.
  118. Xiong M, Li F, Liu Z, Xie X, Shen H, Li W, *et al.* Efficacy of Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Neuropediatrics.* **2023**;54(3):167–73.
  119. Thomas-Brown P.G.L, Martin J.S, Sewell C.A, Abel W.D, Gossell-Williams M.D. Risperidone Provides Better Improvement of Sleep Disturbances Than Haloperidol Therapy in Schizophrenia Patients With Cannabis-Positive Urinalysis. *Front Pharmacol.* **2018**;9:769.
  120. Alladi C.G, Mohan A, Shewade D.G, Rajkumar R.P, Adithan S, Subramanian K. Risperidone-Induced Adverse Drug Reactions and Role of DRD2 (-141 C Ins/Del) and 5HTR2C (-759 C>T) Genetic Polymorphisms in Patients with Schizophrenia. *J Pharmacol Pharmacother.* **2017**;8(1):28–32.
  121. Jesner O.S, Aref-Adib M, Coren E. Risperidone for autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* **2007**; (1):CD005040.
  122. Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V. Highlights of Prescribing Information: Abilify (aripiprazole) tablets, orally disintegrating tablets, oral solution and injection for intramuscular use only (aprovado em 2002 pela FDA). Rockville: Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V; **2002**.
  123. Hirsch L.E, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev.* **2016**; (6):CD009043.
  124. European Medicines Agency. Abilify 5mg, 10mg, 15mg e 30mg comprimidos. Em: Anexo I-Resumo das Características do Medicamento [Internet]. London; **2022** [citado 16 de Setembro de 2024]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/abilify-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/abilify-epar-product-information_pt.pdf).
  125. Janssen Farmacêutica Portugal Lda. Haldol 1mg, 5mg, 10mg comprimidos e 2mg/mL solução oral: resumo das características com medicamento (aprovado a 22-10-2020 pelo INFARMED). Porto Salvo; **2020**.
  126. LeClerc S, Easley D. Pharmacological therapies for autism spectrum disorder: a review. *P T.* **2015**;40(6):389-397.
  127. Fung L.K, Mahajan R, Nozzolillo A, Bernal P, Krasner A, Jo B, *et al.* Pharmacologic Treatment of Severe Irritability and Problem Behaviors in Autism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics.* **2016**;137 Suppl 2:S124-S135.

128. Malone R.P, Gratz S.S, Delaney M.A, Hyman S,B. Advances in drug treatments for children and adolescents with autism and other pervasive developmental disorders. *CNS Drugs*. **2005**;19(11):923-934.
129. Hollander E, Dolgoff-Kaspar R, Cartwright C, Rawitt R, Novotny S. An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*. **2001**;62(7):530-534.
130. Huband N, Ferriter M, Nathan R, Jones H. Antiepileptics for aggression and associated impulsivity. *Cochrane Database Syst Rev*. **2010**;(2):CD003499.
131. Hollander E, Dolgoff-Kaspar R, Cartwright C, Rawitt R, Novotny S. An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*. **2001**;62(7):530-534.
132. Hellings J.A, Weckbaugh M, Nickel E.J, Cain, S. E, Zarcone, J. R, Reese, R. M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. **2005**;15(4):682-692.
133. Sanofi – Produtos Farmacêuticos L. Depakine 40mg/mL xarope: resumo das características com medicamento (aprovado a 14-06-2023 pelo INFARMED). Porto Salvo: Sanofi – Produtos Farmacêuticos L; **2023**.
134. Upjohn EESV. Zoloft 50mg e 100mg comprimido revestido por película e 20mg/mL concentrado para solução oral: resumo das características com medicamento (aprovado a 30-04-2023 pelo INFARMED). Capelle aan den IJssel: Upjohn EESV; **2023**.
135. Compton S.N, Walkup J.T, Albano A.M, Piacentini, J. C, Birmaher, B., Sherrill, J. T, et al. Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study (CAMS): rationale, design, and methods. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. **2010**;4:1.
136. Potter L.A, Scholze D.A, Biag H.M.B, Schneider A, Chen Y, Nguyen D. V, et al. A Randomized Controlled Trial of Sertraline in Young Children With Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry*. **2019**;10:810.
137. Steingard R.J, Zimnitzky B, DeMaso D.R, Bauman M.L, Bucci J.P. Sertraline treatment of transition-associated anxiety and agitation in children with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. **1997**;7(1):9-15.
138. Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. **2013**;(8):CD004677.
139. Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos Lda. Prozac 20mg cápsulas: resumo das características com medicamento (aprovado a 12-01-

- 2021 pelo INFARMED). Lisboa: Lilly Portugal - Produtos Farmacéuticos Lda; **2021**.
140. Birmaher B, Axelson D.A, Monk K, Kalas, C., Clark, D. B, Ehmann, M, *et al.* Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. **2003**;42(4):415-423.
141. Nadeau J, Sulkowski M.L, Ung D, Wood J.J, Lewin A.B, Murphy T.K, *et al.* Treatment of comorbid anxiety and autism spectrum disorders. *Neuropsychiatry*. **2011**;1(6):567-78.
142. BGP Products ULda. Dumyrox 50 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características com medicamento (aprovado a 10-06-2021 pelo INFARMED). Lisboa: BGP Products ULd; **2021**.
143. The Research Unit On Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. The Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. *N Engl J Med*. **2001**;344(17):1279-1285.
144. Irons J. Fluvoxamine in the treatment of anxiety disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. **2005**;1(4):289-299.
145. European Medicines Agency. Anexo I-Resumo das Características do Medicamento. Em: Slenyto 1mg e 5mg comprimidos de libertação prolongada [Internet]. London: EMA; **2024** [citado 16 de Setembro de 2024]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/slenyto-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/slenyto-epar-product-information_en.pdf).
146. Doyen C, Mighiu D, Kaye K, Colineaux, C, Beaumanoir, C, Mouraëff, Y, *et al.* Melatonin in children with autistic spectrum disorders: recent and practical data. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. **2011**;20(5):231-239.
147. Rossignol D.A, Frye R.E. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. **2011**;53(9):783-792.
148. Damiani J.M, Sweet B.V, Sohoni P. Melatonin: an option for managing sleep disorders in children with autism spectrum disorder. *Am J Health Syst Pharm*. **2014**;71(2):95-101.
149. Khanna R, Jariwala K. Awareness and knowledge of autism among pharmacists. *Res Social Adm Pharm*. **2012**;8(5):464-471.
150. Kadi R, Gayed F, Kauzman P, Amam Ali Z, Dmitriev I, Mikhael V, *et al.* Autism spectrum disorder: Practice guidelines for pharmacists. *Can Pharm J (Ott)*. **2024**;157(2):58-65.

# Anexos

## Anexo I – Modified Checklist for Autism(85)

### **Questionário M-CHAT-R para Despiste Precoce de Autismo com Entrevista de Seguimento (M-CHAT-R/F)**

O M-CHAT-R) é um breve questionário referente ao desenvolvimento e comportamento utilizado em crianças dos 16 aos 30 meses, com o objetivo de rastrear as perturbações do espectro do autismo (PEA). Pode ser aplicado tanto numa avaliação periódica de rotina (cuidados primários de saúde), como por profissionais especializados em casos de suspeita. Como na maioria dos testes de rastreio poderá existir um grande número de falsos positivos, indicando que nem todas as crianças que cotam neste questionário irão ser diagnosticadas com esta perturbação. No entanto estes resultados podem apontar para a existência de outras anomalias do desenvolvimento, sendo por isso necessária a avaliação por profissionais dessa área.

O Questionário M-CHAT-R para Despiste Precoce de Autismo, com Entrevista de Seguimento (M-CHAT-R/F é um instrumento de despiste de 2 etapas respondido pelos pais para avaliar o risco de uma Perturbação do Espectro do Autismo (PEA). O M-CHAT-R/F está disponível para download gratuito para fins clínicos, de investigação e educativos.

### **Instruções de Uso**

O M-CHAT-R pode ser aplicado e cotado como parte de uma consulta de rotina e também pode ser usado por especialistas ou outros profissionais para avaliar o risco de PEA. O principal objetivo do M-CHAT-R é maximizar a sensibilidade, ou seja, detetar o maior número possível de casos de PEA. Assim sendo, há uma elevada taxa de falsos positivos, o que significa que nem todas as crianças que obtêm uma cotação de risco serão diagnosticadas com PEA. Para resolver este aspeto, criámos a Entrevista de Seguimento (M-CHAT-R/F). Os utilizadores devem estar conscientes que mesmo com a Entrevista de Seguimento, um número significativo de crianças que cotam positivo no M-CHAT-R não serão diagnosticados com PEA; no entanto, estas crianças apresentam um risco elevado para outras perturbações do desenvolvimento, pelo que a avaliação é justificada para qualquer criança com resultado positivo. O M-CHAT-R pode ser cotado em menos de dois minutos. As instruções de cotação podem ser obtidas por download no site <http://www.mchatscreen.com>. Os documentos associados estarão também disponíveis para download.

### **Algoritmo de Cotação**

Para todos os itens, exceto 2, 5, e 12, a resposta "não" indica risco de PEA; para os itens 2, 5, e 12, "sim" indica risco elevado de PEA. O seguinte algoritmo maximiza as propriedades psicométricas do M-CHAT-R:

**BAIXO RISCO: Cotação total é de 0-2;** se a criança tiver menos de 24 meses, repetir o M-CHAT-R aos 24 meses. Não é necessária nenhuma outra medida, a não ser que a vigilância indique risco de PEA.

**RISCO MODERADO: Cotação total é 3-7;** administrar a Entrevista de Seguimento (segunda etapa do M-CHAT-R/F) para conseguir informação adicional sobre as respostas de risco. Se a cotação do M-CHAT-R/F continuar a ser igual ou superior a 2, a criança cota positivo no despiste. Medidas necessárias: encaminhar a criança para avaliação de diagnóstico e possível sinalização para intervenção precoce. Se a cotação da Entrevista de Seguimento for 0-1, a criança cota negativo. Nenhuma outra medida é necessária, a não ser que a vigilância indique risco de PEA. A criança deverá voltar a fazer o despiste posteriormente.

**ALTO RISCO: Cotação total é de 8-20;** é aceitável prescindir da Entrevista de Seguimento e encaminhar a criança para avaliação de diagnóstico e possível sinalização para intervenção precoce.

## M-CHAT-R™

Por favor, responda a estas questões acerca da sua criança. Lembre-se de como é que a sua criança se comporta habitualmente. Se o comportamento tiver sido observado algumas vezes, mas ela habitualmente não o faz, então por favor responda não. Por favor responda sim ou não para cada questão. Muito obrigado.

1. Se você apontar para qualquer coisa do outro lado da sala, a criança olha para o que está a apontar ? (Por exemplo: se você aponta para um brinquedo ou um animal, a criança olha para o brinquedo ou animal?)	Sim	Não
2. Já alguma vez se interrogou se a sua criança poderia ser surda?	Sim	Não
3. A sua criança brinca ao faz-de-conta? (Por exemplo, fingindo que está a beber de um copo vazio, a falar ao telefone ou a fingir que dá a papa a uma boneca ou a um peluche?)	Sim	Não
4. A sua criança gosta de trepar para as coisas? (Por exemplo: mobília, escorregas no recreio ou escadas?)	Sim	Não
5. A sua criança faz movimentos invulgares com os dedos perto dos olhos? (Por exemplo, abana os dedos perto dos olhos)	Sim	Não
6. A sua criança aponta com um dedo para pedir algo ou para conseguir ajuda? (Por exemplo, apontar para um alimento ou brinquedo que está fora do seu alcance)	Sim	Não
7. A sua criança aponta com um dedo para mostrar-lhe algo interessante? (Por exemplo, apontar para um avião no céu ou um camião grande na estrada)	Sim	Não
8. A sua criança está interessada noutras crianças? (Por exemplo, a sua criança observa outras crianças, sorri para elas ou aproxima-se delas?)	Sim	Não
9. A sua criança mostra-lhe coisas trazendo-as até si ou levantando-as para que as veja – não para obter ajuda, mas apenas para as partilhar? (Por exemplo, mostrar uma flor, um peluche ou um camião de brincar)	Sim	Não
10. A sua criança responde quando a chama pelo nome? (Por exemplo, olha, fala ou balbucia, ou pára o que está a fazer quando a chama pelo seu nome)	Sim	Não
11. Quando sorri para a sua criança, ela sorri de volta para si?	Sim	Não
12. A sua criança fica incomodada com os ruídos do quotidiano? (Por exemplo, a sua criança grita ou chora para ruídos como aspirador ou música alta?)	Sim	Não
13. A sua criança já anda?	Sim	Não
14. A sua criança olha-o nos olhos quando você fala com ela, brinca com ela ou veste-a?	Sim	Não
15. A sua criança tenta imitar aquilo que você faz? (Por exemplo, acena adeus, bate palmas ou faz sons engraçados quando você os faz?)	Sim	Não
16. Se você virar a sua cabeça para olhar para alguma coisa, a sua criança olha em volta para ver o que é que você está a olhar?	Sim	Não
17. A sua criança tenta que você olhe para ela? (Por exemplo, a sua criança olha para si para um elogio ou diz-lhe “olha” ou “olha para mim”?)	Sim	Não
18. A sua criança compreende quando você lhe diz para fazer alguma coisa? (Por exemplo, se você não apontar, ela consegue compreender “põe o livro na cadeira” ou “traz-me o cobertor”?)	Sim	Não
19. Quando acontece alguma coisa nova, a sua criança olha para a sua cara para ver a sua reação? (Por exemplo, se ela ouve um ruído estranho ou engraçado, ou vê um brinquedo novo, ela olha para a sua cara?)	Sim	Não
20. A sua criança gosta de atividades com movimento? (Por exemplo, ser embalada ou balancada no seu joelho?)	Sim	Não

M-CHAT-Revised (Robins, Fein, & Barton, 2009)  
Traduzido e Adaptado por Carla Cintrão Almeida

carlacintraoalmeida@gmail.com  
carla.almeida@pin.com.pt