

Tatiane Cristina Ribeiro

**Epidemiologia do transtorno do espectro do autismo: rastreamento e
prevalência na população**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutora em Ciências

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Vanoni
Polanczyk

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original
está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2022

Tatiane Cristina Ribeiro

**Epidemiologia do transtorno do espectro do autismo: rastreamento e
prevalência na população**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutora em Ciências

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Vanoni
Polanczyk

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original
está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ribeiro, Tatiane Cristina
Epidemiologia do transtorno do espectro do
autismo : rastreamento e prevalência na população /
Tatiane Cristina Ribeiro. -- São Paulo, 2022.
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.
Orientador: Guilherme Vanoni Polanczyk.

Descritores: 1.Transtorno do espectro autista
2.Transtorno autístico 3.Criança 4.Adolescente
5.Prevalência 6.Metanálise 7.Childhood autism
spectrum test 8.Teoria de resposta ao item

USP/FM/DBD-073/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Ao meu marido, Paulo Roberto, que me apoiou com muito carinho, me incentivou nessa jornada e entendeu minha ausência por um longo período. Obrigada por estar ao meu lado e cuidar de mim.

À minha pequena filha, Maria Luísa, que, apesar de pequena, entendia que a mamãe estava estudando e, por isso, não podia brincar.

Ao meu pai, Jorge Ribeiro, que sempre me inspirou a estudar. Obrigada por me educar, por todo o incentivo, modelo e por me encorajar sempre. Você fez toda a diferença em minha vida. Obrigada por existir.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Guilherme Polanczyk pela confiança, ensinamento e discussão, que proporcionaram uma importante investigação científica.

Ao Luis Farhat, que me ensinou, foi muito paciente e atencioso nos momentos mais difíceis. Que bom que você compartilhou comigo esse caminho!

À minha querida mãe, por me ensinar a ser uma pessoa melhor e ensinar a ir com calma na vida. Por dar modelo de dignidade e por todo o esforço em cuidar de mim. Obrigada por existir.

Às minhas irmãs e meus irmãos, por entenderem e me apoiarem nessa longa jornada. Desculpem-me pelas ausências. Amo vocês.

À minha sobrinha que tanto amo, que ajudou a dar atenção à minha filha (sua afilhada) nos momentos de maior sufoco. Obrigada por me escutar nos momentos de desespero.

À minha querida amiga Ana Soledade, que me deu apoio durante a escrita e emocionalmente – e revisou, deu sugestões, me tranquilizou e sempre dizia “Calma, vai dar certo!”.

Às minhas amigas que me deram suporte emocional e carinho nos momentos em que a escrita se tornou um desafio.

Agradeço à minha equipe de trabalho, que também me ensinam a cada dia e por serem tão compreensivas nos momentos difíceis.

Às secretárias Eliza, Isabel e Adriana Argeu, que me aguentaram muitas e muitas vezes, me cobraram e alertaram sobre todos os detalhes – sempre muito atenciosas.

Agradeço à esposa do meu pai Silvana, por cuidar de mim, me educar e por sempre ter me incentivado a estudar.

Agradeço a todos aqueles que, de alguma forma, diretamente ou indiretamente, me ajudaram chegar até aqui. Meu muito obrigada.

Agradeço a Deus pela minha vida e pela minha sabedoria. Agradeço a sorte da vida ter sido tão generosa comigo.

RESUMO

Ribeiro TC. *Epidemiologia do transtorno do espectro do autismo: rastreamento e prevalência na população* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

As taxas crescentes de diagnóstico do transtorno do espectro autista (TEA) ao longo das últimas décadas têm gerado preocupações sobre um possível aumento da prevalência do transtorno. Explicações alternativas envolvem problemas na classificação de casos realizada por diferentes instrumentos, novos critérios diagnósticos, entre outros fatores. Já existem revisões sistemáticas sobre prevalência do TEA, mas há um número restrito de metanálises até o momento, realizadas com limitações metodológicas. Por meio da metanálise, é possível agrupar os dados das revisões e gerar uma estimativa agregada – e, pela análise de metarregressão, verificar quais os fatores relacionados à variação na prevalência encontrada em diferentes estudos, como o ano de realização e a localização geográfica. Esta tese tem como objetivo aprofundar o conhecimento acerca da epidemiologia do TEA. Para tanto, foram realizados: (i) uma metanálise dos estudos de prevalência do TEA conduzidos ao redor do mundo e uma metarregressão para identificar se a variabilidade da prevalência vem ocorrendo em função de características metodológicas dos estudos ou em função das localizações e anos em que foram realizados (ii) um exame de validade do instrumento de rastreamento de TEA Childhood Autism Spectrum Test (CAST), por meio de uma análise de teoria de resposta ao item (TRI). Até o momento, não há evidências de validade advindas de análises psicométricas robustas que mostrem como essa ferramenta se comporta no contexto escolar brasileiro, o que teria implicações importantes para futuros estudos epidemiológicos em nosso meio. As análises foram feitas em grupo de faixas etárias buscando maior homogeneidade. Documentamos uma prevalência média de 46,64 a cada 10.000 para o grupo de crianças pré-escolares, 48,94 para o grupo de escolares e 22,34 a cada 10.000 para os adolescentes. A prevalência maior concentra-se na América do Norte, a coleta de dados por meio de registro é o mais comum e a prevalência tem tido aumento de aproximadamente 1% a cada década. A escala CAST é um instrumento adequado para identificar crianças com TEA em grau moderado para grave. Os dados sugerem um aumento da prevalência do TEA nas últimas décadas, indicando a necessidade de rastreamento de novos casos e monitoramento continuado do número de crianças e adolescentes na comunidade afetados pelo TEA.

Descritores: Transtorno do espectro autista. Transtorno autístico. Criança. Adolescente. Inquéritos e questionários. Childhood Autism Spectrum Test. Transtorno do espectro autista/diagnóstico. Transtornos globais do desenvolvimento infantil/diagnóstico. Teoria de resposta ao item. Estudo de validação. Metodologia.

ABSTRACT

Ribeiro TC. *Epidemiology of autism spectrum disorder: tracking and population prevalence* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

The increasing rates of autism spectrum disorder (ASD) diagnosis over the past few decades have raised concerns about a possible increase in the prevalence of the disorder. Alternative explanations involve problems in the classification of cases performed by different instruments, new diagnostic criteria, among other factors. There are already systematic reviews on the prevalence of ASD, but there is a still limited number of meta-analyses, which were also performed with methodological limitations. Through the meta-analysis, it is possible to gather data from the reviews and generate an aggregate estimate, and, through the meta-regression analysis, to verify which factors are related to the variation in prevalence found in different studies, such as the year of completion and the geographic location. This thesis aims to deepen knowledge about the epidemiology of ASD. Therefore, (i) a meta-analysis of ASD prevalence studies conducted around the world was performed, as well as a meta-regression to identify whether the variability in prevalence has been occurring as a function of methodological characteristics of the studies or as a function of locations and years in which they were performed; (ii) a validity study on ASD Childhood Autism Spectrum Test (CAST) screening instrument was performed through an Item Response Theory (IRT) analysis. So far, there is no evidence of validity from robust psychometric analyzes that show how this tool is applied in the Brazilian school context, which would have important implications for future epidemiological studies in our country. The analyses were conducted in a group of age groups seeking greater homogeneity. We documented an average prevalence of 46.64 per 10,000 for the preschool group, 48.94 for the school-age group, and 22.34 per 10,000 for adolescents. The highest prevalence is concentrated in North America, data collection through registration is the most common one, and the prevalence of ASD has increased significantly by approximately 1% each decade. The CAST scale is a suitable instrument to identify children with ASD from a moderate to a severe degree. The data suggest an increase in the prevalence of ASD in recent decades, which indicates the need for tracking new cases and continued monitoring of the number of children and adolescents in the community affected by ASD.

Descriptors: Autism spectrum disorder. Autistic disorder. Child. Adolescent. Surveys and questionnaires. Childhood Autism Spectrum Test. Autism spectrum disorder/diagnosis. Child development disorders, pervasive/diagnosis. Item response theory. Validation study. Methodology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fatores de risco ambientais para autismo. Dados de estudos com o objetivo de identificar fatores de risco para autismo divididos em três categorias: aqueles com evidências apoiando uma associação (a), aqueles com evidências inconclusivas (b) e aqueles sem evidências de apoio (c). Barras estimam intervalos.....	39
Figura 2 – Fluxograma de análise dos estudos quanto aos critérios de inclusão e exclusão	59
Figura 3 – Fluxograma com resultados da busca da literatura	62
Figura 4 – Forest plot dos estudos sobre Pré-escolares	69
Figura 5 – Funnel plot dos estudos sobre Pré-escolares	77
Figura 6 – Funnel plot dos estudos sobre Escolares	94
Figura 7 – Forest plot dos estudos sobre Adolescentes	95
Figura 8 – Funnel plot dos estudos sobre Adolescentes	99
Figura 9 – Diagrama do modelo multidimensional revisado de análise fatorial	104
Figura 10 – Curva de informação para os fatores “Problemas sociais” e “Inflexibilidade”	107

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Exemplos de registros eliminados pelo título	58
Tabela 2 – Pré-escolares: caracterização dos estudos incluídos	71
Tabela 3 – Metarregressão: grupo dos Pré-escolares.....	76
Tabela 4 – Escolares: caracterização dos estudos incluídos	80
Tabela 5 –Metarregressão: grupo dos Escolares.....	93
Tabela 6 – Adolescentes: caracterização dos estudos incluídos	97
Tabela 7 – Metarregressão: grupo dos Adolescentes.....	98
Tabela 8 – Índices baseados no modelo de Sun et al. (2014).....	101
Tabela 9 – Cargas fatoriais padronizadas para os itens da CAST baseadas na solução de Sun et al. (2014)	102
Tabela 10 – Dados da dificuldade e discriminação do item para os fatores “Problemas sociais” e “Inflexibilidade”	103
Tabela 11 – Cargas fatoriais padronizadas e limiares baseados na versão revisada após exclusão de itens	105

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADDM	Programa de Monitoramento
ADI-R	Autism Diagnostic Interview – Revised
ADOS 2	Autism Diagnostic Observation Schedule 2
ASD	Autism Spectrum Disorder
APA	American Psychiatric Association, Associação Americana de Psiquiatria
CAST	Childhood Autism Spectrum Test (antes, Childhood Asperger Screening Test)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CID	Classificação Internacional de Doenças
DI	Déficit Intelectual
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> (no texto, geralmente seguido por um código referente à edição do Manual)
GBD	Global Burden of Diseases
IRT	Item Response Theory
NASS	Agência de Saúde Pública do Sistema Nacional de Vigilância do Transtorno do Espectro Autista – Canadá
PSF	Programa Saúde da Família
SCQ	Social Communication Questionnaire
SRS	Social Responsiveness Scale
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDD-NOS	Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified (Transtorno Invasivo do Desenvolvimento Não Especificado de Outra Forma)
SA	Síndrome de Asperger
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade
TEA	Transtorno do Espectro Autista/do Autismo
TID	Transtorno Invasivo do Desenvolvimento
TRI	Teoria de Resposta ao Item
WHO	World Health Organization (ver OMS)

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Resumo	
Abstract	
Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Lista de Abreviaturas e Siglas	
1 INTRODUÇÃO	16
1.1 O transtorno do espectro autista	16
1.1.1 O TEA nas classificações diagnósticas.....	17
1.1.2 DSM-5 e CID-11	20
1.2 Epidemiologia	24
1.2.1 Estudos originais de prevalência nos diferentes continentes	24
1.2.2 Prevalência atual	28
1.2.3 As taxas de prevalência ao longo do tempo.....	31
1.2.4 Fatores metodológicos	34
1.2.5 Fatores ambientais	37
1.2.6 Fatores culturais	40
1.3 Identificação	42
1.3.1 Instrumentos de rastreamento	47
1.3.2 CAST	48
2 JUSTIFICATIVA	51
3 OBJETIVOS	53
3.1 Objetivo geral.....	53
3.2 Objetivos específicos.....	53
4 MÉTODO	54
4.1 Fonte dos dados para metanálise	54
4.1.1 PsycINFO.....	55
4.1.2 PubMed.....	56
4.1.3 Embase.....	56

4.2 Critérios de inclusão de estudos	57
4.3 Critérios de exclusão de estudos	57
4.4 Seleção de estudos.....	58
4.5 Gerenciamento dos dados referentes aos estudos.....	60
4.5.1 Extração dos dados	60
4.5.2 Identificação de estudos com amostras duplicadas.....	62
4.6 Análise estatística	63
4.7 Amostra escolar brasileira	65
4.7.1 CAST e Termo de Consentimento.....	65
4.8 Análise dos dados da amostra escolar quanto à CAST	65
5 RESULTADOS	67
5.1 Resultados da metanálise: artigos incluídos para análise.....	67
5.2 Resultados da metanálise	67
5.2.1 Resultados da metanálise em Pré-escolares.....	68
5.2.2 Resultados da metanálise em Escolares.....	78
5.2.3 Resultados da metanálise em Adolescentes.....	95
5.3 Resultados da amostra escolar e CAST.....	100
6 DISCUSSÃO	108
6.1 Metanálise	108
6.2 Amostra escolar e CAST.....	111
6.3 Limitações	112
6.4 Análises futuras	112
7 CONCLUSÃO	114
8 REFERÊNCIAS	116
ANEXOS	138

1 INTRODUÇÃO

O autismo é um transtorno do neurodesenvolvimento que apresenta um grande impacto sobre o indivíduo, sua família e a sociedade. Clinicamente, envolve múltiplas apresentações e prejuízos associados, bem como habilidades. O acompanhamento de crianças e suas famílias ao longo do tempo proporcionou-me um entendimento aprofundado sobre seus desafios. Nas últimas décadas, um investimento e atenção substancial vêm sendo direcionados ao estudo do autismo. Em paralelo, há um aumento substancial de diagnósticos que ocorre em todo o mundo. Com isso, impõe-se uma pergunta: o transtorno tem ocorrido com mais frequência nas últimas décadas? Uma série de questões relacionadas ao ambiente, aos métodos de pesquisa e aos critérios diagnósticos poderiam explicar esse fenômeno. Com este estudo, buscamos aprofundar a investigação a respeito e, então, fornecer dados que colaborem para a construção de uma resposta definitiva.

1.1 O transtorno do espectro autista

O transtorno do espectro autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento com alta herdabilidade genética (Sandin et al., 2017). Há ampla variabilidade fenotípica e grande variedade de comorbidades físicas e mentais podem estar associadas (Neumeyer et al., 2019; Sandin et al., 2017). Frequentemente, está associado a comorbidades como déficit intelectual (DI), epilepsia, transtorno do déficit

de atenção e hiperatividade (TDAH), outros sintomas de saúde mental, alterações sensoriais e problemas gastrointestinais (Neumeyer et al., 2019).

Como apresentado atualmente na quinta edição do *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (DSM-5) da Associação Americana de Psiquiatria (APA), o TEA é caracterizado por prejuízos na comunicação e interação sociais e por padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses e atividades (APA, 2013).

O termo “autismo”, no entanto, surgiu pela primeira vez em 1943, utilizado por Leo Kanner para descrever um padrão de comportamento em crianças, caracterizado por isolamento extremo, atividades repetitivas e estereotipadas, aparente incapacidade inata de relacionamento com outras pessoas e intensa resistência a mudanças. Em 1944, Hans Asperger descreveu um grupo de crianças que apresentavam padrão de comportamento semelhante ao descrito por Kanner e que, adicionalmente, pareciam “pequenos professores” (Wing, 1981). Essas crianças não apresentavam prejuízos intelectuais, mas tinham a comunicação não verbal empobrecida e isolavam-se do convívio social (Wing, 1981). Desde então, o autismo vem sendo reconhecido como um relevante transtorno, associado a importante morbidade, e seus critérios diagnósticos vêm sendo progressivamente aprimorados.

1.1.1 O TEA nas classificações diagnósticas

Na oitava edição da Classificação Internacional de Doenças (CID), publicada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1967, o autismo infantil foi mencionado como uma forma da esquizofrenia infantil. Na nona edição (1977), foi

incluído como uma psicose da infância, e, somente na 10ª edição da CID (World Health Organization – WHO, 1993), passou a ser considerado no contexto de um espectro de condições e como um transtorno do desenvolvimento, e não mais uma psicose (Wing, 1996).

Em 1980, o autismo, pela primeira vez, passou a estar presente também no DSM, terceira edição (DSM-III), classificado, assim como a síndrome de Asperger, como “transtorno invasivo do desenvolvimento” (TID) – termo este que incluía ainda o autismo atípico, o transtorno invasivo do desenvolvimento não especificado, o transtorno desintegrativo da infância e a síndrome de Rett (APA, 1980; WHO, 1993). Os critérios, na época, incluíam o déficit generalizado de responsividade social, consistente com a primeira descrição de Kanner (1943). No entanto, também ficou claro que os indivíduos com autismo mudavam ao longo do tempo e nem sempre continuavam a exibir a mais “clássica” forma infantil da doença. Dessa maneira, um diagnóstico adicional, “autismo infantil residual”, foi incluído para os casos que uma vez atenderam aos critérios, mas posteriormente não mais o fizeram (Rosen, 2021).

Do DSM-III para o DSM-III-R, realizou-se uma mudança da nomenclatura “autismo infantil” para “transtorno autista”. Essa modificação refletiu a consciência da necessidade de uma abordagem mais flexível e orientada para o desenvolvimento que seria útil em todas as idades e níveis de desenvolvimento (Siegel et al., 1988; Waterhouse et al., 1993). No DSM-III-R, um novo conjunto politético de 16 critérios detalhados foi fornecido. Os critérios foram organizados em três principais domínios de disfunção: (i) deficiências qualitativas na interação social recíproca; (ii) deficiências na comunicação; e (iii) interesses restritos e comportamentos repetitivos. Além disso,

no DSM-III-R, o diagnóstico do transtorno do autismo passou a exigir um total de pelo menos oito sintomas positivos: dois do domínio social e pelo menos um de cada uma das outras duas categorias de dificuldade. A categoria “residual” ou “subliminar” foi nomeada transtorno invasivo do desenvolvimento não especificado de outra forma (PDD-NOS), e a classificação TID foi mantida tanto no DSM-III-R quanto no DSM-IV (APA, 1995), que também mantiveram presente a categoria síndrome de Asperger (Wing, 1981).

A CID-10 (WHO, 1992a) adotou dois guias de diagnóstico – um para o trabalho clínico (OMS, 1992b) e o outro para pesquisa (OMS, 1993). Na CID-10, foi tomada a decisão de reconhecer explicitamente outros transtornos, incluindo a síndrome de Asperger, a síndrome de Rett e o transtorno desintegrativo da infância (Volkmar et al., 2014). Divergências nas nomenclaturas e códigos utilizados para fins de diagnóstico entre DSM e CID-10 dificultavam, porém, as comparações de resultados de pesquisas, que utilizavam critérios muito distintos. Essas questões foram consideradas e revisões significativas foram realizadas para desenvolver a quarta edição do DSM (APA, 1995).

O processo de formulação do DSM-IV foi mais elaborado do que ocorreu com as versões anteriores – e incluiu, por exemplo, uma série de grupos de trabalho focados em diferentes tópicos, revisões de literatura e reanálises de dados, além de um ensaio de campo feito em conjunto com o grupo de trabalho envolvido na CID-10 (Volkmar et al., 1994). No entanto, como já referido, o DSM-IV manteve o TID, mais uma vez caracterizado por comprometimentos em três áreas do desenvolvimento: (i) interação social recíproca; (ii) comunicação; (iii) interesse restrito e/ou comportamentos estereotipados (APA, 2000).

Em 2013, com a quinta edição do DSM, o TID foi finalmente redefinido em uma única categoria, reunindo as nomenclaturas “autismo” e “síndrome de Asperger” em “transtorno do espectro autista”. O transtorno desintegrativo da infância, síndrome de Rett e autismo sem outra especificação não fazem mais parte das categorias diagnósticas apresentadas no DSM-5.

1.1.2 DSM-5 e CID-11

O DSM-5 (APA, 2013) marca uma modificação importante na conceituação de autismo, que se torna um único diagnóstico baseado em múltiplas dimensões (Rosen, 2021). Essa mudança aumentou a especificidade e manteve a sensibilidade diagnóstica, e mais de 90% das crianças com TID de acordo com o DSM-IV atendem aos critérios para TEA no DSM-5 (Huerta et al., 2012; Mandy et al., 2012)

A mudança para a consolidação do DSM-5 foi impulsionada por resultados de estudos que mostraram: (i) variabilidade no número e gravidade dos sintomas de TEA dentro e entre subgrupos de diagnóstico com perfil similar de sintomas principais (Snow; Lecavalier, 2011); (ii) fraco poder preditivo de subcategorias detectados em estudos posteriores (Szatmari et al., 2003, 2009); (iii) confiabilidade limitada nas categorias diagnósticas (Lord et al., 2000, 2012a); e (iv) restrições na elegibilidade e cobertura do tratamento com base em subtipos.

A eliminação de categorias foi controversa por vários motivos, incluindo preocupações sobre a remoção de uma parte importante da identidade de um indivíduo e comunidade, principalmente relacionadas à síndrome de Asperger, bem como

preocupações com a perda do acesso a serviços por um indivíduo não atender a critérios de diagnóstico mais rigorosos (Lord et al., 2000).

Atualmente, ambos, DSM-5 e a mais atualizada CID-11 (WHO, 2019) utilizam TEA como classificação única, mas com especificidades para descrever diferenças entre indivíduos com o diagnóstico. O DSM-5 apresenta níveis de gravidade com base na quantidade de suporte necessário para o funcionamento individual, além de especificadores que oferecem descrições de comorbidades (deficiência intelectual, déficits de linguagem e outras condições psiquiátricas). Embora a CID-11 também tenha adotado o TEA como uma categoria “guarda-chuva”, manteve um sistema multicategórico para diferenciar indivíduos ao longo do espectro a partir do curso (e.g., regressão) e habilidades intelectuais e de linguagem. A CID-11 contém oito subcategorias de diagnósticos de TEA, cada uma descrevendo um perfil de combinações variáveis de déficits intelectuais e de linguagem. Semelhantemente ao DSM-5, a CID-11 também fornece especificadores para coocorrência de condições médicas e psiquiátricas.

No que diz respeito especificamente à transição do DSM-IV para o DSM-5, houve mudanças importantes: (i) reestruturação do modelo de três domínios em um modelo de dois domínios, combinando as categorias de comunicação e interação social em um único domínio de comunicação social. O domínio de interesses restritos e comportamentos repetitivos foi mantido como separado. Essa mudança foi impulsionada pela dificuldade de categorizar comportamentos como sociais ou comunicativos, dadas sobreposições significativas, apoiando um único fator denominado “comunicação social” (Gotham et al., 2007), e pela falta de especificidade

de diagnóstico de déficits estruturais de linguagem – ou seja, em vocabulário e gramática – em TEA (Bishop; Norbury, 2002; Baird et al., 2008); (ii) as alterações sensoriais – responsividade hipersensorial e hipossensorial e busca de sensação – foram incluídas no domínio de “comportamentos e interesses restritos e repetitivos” (Green et al, 2016); (iii) os critérios do DSM-IV indicavam que os sintomas deviam estar presentes nos primeiros três anos de vida. Já os critérios do DSM-5 passaram a reconhecer o início dos sintomas durante o período inicial de desenvolvimento, com a ressalva de que os sintomas podem não se manifestar completamente até que as demandas sociais se tornem proeminentes. Essa mudança reconhece a natureza desenvolvimental do TEA, quadro em que, para alguns indivíduos, uma manifestação clara de autismo pode não ser aparente até meados da infância, adolescência ou até à idade adulta (Ozonoff, 2018); (iv) os critérios do DSM-5 dão suporte ao uso de especificadores que podem denotar aqueles com diagnósticos comórbidos, como indivíduos com TEA e TDAH ou outros transtornos psiquiátricos, bem como doenças genéticas, como síndrome do *X* frágil ou síndrome de Down (Ozonoff, 2018).

O primeiro estudo a utilizar critérios preliminares do DSM-5 (Mattila et al., 2011) sugeriu que os novos critérios podem ser menos aplicáveis a casos com maior capacidade cognitiva, incluindo aqueles com síndrome de Asperger de acordo com o DSM-IV. Em seguida, um estudo de McPartland e colaboradores (2012) relatou resultados de uma reanálise de dados de casos que satisfaziam critérios diagnósticos de acordo com o DSM-IV e taxas de diagnóstico muito reduzidas segundo o DSM-5, não apenas em casos com diagnósticos clínicos de autismo, mas especialmente naqueles com diagnósticos de Asperger e PDD-NOS. Cerca de 80% dos últimos dois grupos

pareciam propensos a perder o diagnóstico e, portanto, elegibilidade para serviços (McPartland et al., 2012).

Um estudo transversal de base populacional realizado por Matthew e colaboradores (2014) com base na revisão clínica de avaliações médicas e educacionais de crianças do Monitoramento de Autismo e Deficiências de Desenvolvimento (ADDM) em 2006 e 2008 incluiu 644.883 crianças sob vigilância. Dessas, 6.577 atendiam ao diagnóstico de TEA com base no DSM-IV-TR – revisão do DSM-IV – e, quando reavaliadas pelos critérios do DSM-5, apenas 5.339 (81,2%), preencheram os critérios. A porcentagem foi semelhante para os sexos feminino e masculino, mas foi maior para os casos com deficiência intelectual (86,6%) do que sem deficiência (72,5%).

1.2 Epidemiologia

1.2.1 Estudos originais de prevalência nos diferentes continentes

Os estudos epidemiológicos avaliam a frequência com que as doenças se manifestam em um determinado período de tempo na população e se constituem uma das formas de avaliação de prevalência e incidência (Medronho, 2005). São eles importantes para a avaliação das necessidades e prioridades de cada comunidade, para o planejamento de serviços de diagnóstico e intervenções a curto e longo prazo e para a comparação das taxas de prevalência entre diferentes regiões e países, permitindo gerar hipóteses sobre a etiologia do TEA (Yeargin-Allsopp, 2003; Centers for Disease Control and Prevention – CDC, 2007; Elsabbagh et al., 2012).

Os levantamentos epidemiológicos de autismo começaram a ser realizados em meados dos anos 1960, na Inglaterra, com a identificação do índice de prevalência de 4,5 em 10.000 crianças de oito a 10 anos (Lotter, 1966); e com Wing, que introduziu a noção de “espectro do autismo” e encontrou uma estimativa de 22 em 10.000 em seu estudo epidemiológico com crianças em educação especial em Camberwell (Wing; Gould, 1979). Na época em que o autismo foi reconhecido pela primeira vez (“autismo infantil”) no DSM-III, parecia raro, com uma taxa de 3 em 10.000 crianças em um dos primeiros estudos (Treffert, 1970), e estimado como algo maior, mas ainda raro, 7 em 10.000 crianças, em 1999 (Fombonne, 1999). Uma diferença marcante de gênero também foi observada: homens eram muito mais prováveis (três a cinco vezes) de apresentarem a condição (Fombonne, 1999).

Desde então, dados variáveis de diferentes países tornaram-se disponíveis, indicando uma prevalência muito maior da condição do que os primeiros estudos evidenciaram (Fombonne, 2003a, 2005, 2009; Fombonne; Quirke; Hagen, 2011). Na América do Norte, por exemplo, estudo dos CDC divulgado em 2012 apontou que, nos Estados Unidos, o autismo afetava, em média, 1 em cada 88 crianças (CDC, 2008). Em 2014, apontou-se uma taxa crescente de prevalência para 1 em cada 59 crianças, ou seja, quase 2% dos nascidos então com oito anos de idade (Baio, 2018). No ano de 2018, 1 em cada 44 crianças (Matthew, 2021). Ainda nesse país, outros estudos apontaram a prevalência de 24,7% em crianças e adolescentes (Xu et al., 2018), enquanto na Itália, em comparação, o índice foi de 11,5% em crianças de sete a nove anos de idade (Narzisi et al., 2018). No Canadá, a Agência de Saúde Pública do Sistema Nacional de Vigilância do Transtorno do Espectro Autista (NASS) relatou uma prevalência combinada de TEA de 1,52% em crianças de cinco a 17 anos com base em dados de 2015 de seis províncias (Ofner et al., 2018).

Na Ásia, o primeiro estudo realizado no Catar apontou a prevalência de 1,14% entre crianças de seis a 11 anos (Alshaban, 2019). No Irã, um estudo realizado com mais de 1,3 milhões de crianças de cinco anos apontou a prevalência média de 6,2 em cada 10.000. Esse achado é menor do que os relatados por alguns países ocidentais, o que, segundo os autores, pode ter ocorrido devido à faixa etária mais jovem incluída e eventualmente aspectos da cultura iraniana (Samadi; Mahmoodizadeh; McConkey, 2012). Um estudo israelense detectou a prevalência de TEA em 0,48% entre crianças de 1 a 12 anos de idade e 0,65% para crianças de oito anos de idade em 2010, com estimativas mais elevadas do que os próprios dados israelenses anteriores, de 0,1%

(Davidovitch; Holtzman; Tirosh, 2001) e 0,019 % (Senecky et al., 2009), respectivamente.

No Omã, um estudo realizado entre os anos de 2011 e 2018 apontou um crescimento de mais de 15 vezes de casos. Os dados foram obtidos dos três principais centros de diagnóstico de autismo no país: Hospital Universitário Sultan Qaboos, Hospital Real e Hospital Al-Massarrah. Foram identificados 1.705 casos; 78,1% eram do sexo masculino, e 21,9% do sexo feminino, apontando uma incidência 3,4 vezes maior de casos em meninos (31,23/10.000 *versus* 9,07/10.000). A taxa de prevalência geral de TEA foi estimada em 20,35 por 10.000 crianças (Al-Mamri, 2019).

Em Bangladesh, foi realizado um estudo transversal com 5.286 crianças com idades entre 18 e 36 meses em uma comunidade rural. Foi utilizada a ferramenta de triagem Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT), e 66 crianças apresentaram dados positivos. Dessas, quatro crianças foram diagnosticadas com TEA. A prevalência de TEA foi de 0,75 por 1.000 crianças (Akhter, 2018).

Estudo realizado na Coreia do Sul estimou a prevalência de TEA em 2,6% (Kim et al., 2011), e a prevalência agrupada de TEA foi de 3,923% na China (Wang et al., 2018), variando, porém, de 0,14 ‰ a 2,9 ‰ entre os países do Golfo Árabe: Arábia Saudita, Emirados Árabes Unidos, Omã, Kuwait, Catar e Bahrein (Salhia et al., 2014)

Na América do Sul, foram encontrados dois estudos. O primeiro foi um levantamento de dados com base em avaliação clínica da Venezuela e encontrou uma frequência de 17 por 10.000 em crianças de três a nove anos de idade (Montiel-Nava; Peña, 2008). O segundo estudo foi baseado em uma amostra não representativa dos usuários de serviços a partir de três centros de saúde em uma cidade na Argentina e

encontrou uma estimativa de prevalência de 1,3% para TEA entre 839 crianças menores de cinco anos de idade (Lejarraga et al., 2008).

No Brasil, não há estudo de prevalência do TEA que tenha avaliado uma amostra representativa da população – apenas um estudo-piloto realizado na cidade paulista de Atibaia, tendo sido encontrada uma prevalência de 0,3% (Paula et. al, 2011). Esse estudo-piloto foi realizado no bairro Jardim Imperial. A amostra foi constituída por todas as crianças que frequentavam da 1ª à 4ª série do ensino fundamental e/ou que tivessem entre cinco e 12 anos de idade, o que totalizou a triagem positiva de 1.470 crianças. O estudo foi composto por três fases, incluindo duas fases de seleção, seguidas por uma fase de confirmação diagnóstica. Na Fase 1, foi entregue aos pais um questionário autoaplicável, criado pelos autores, com perguntas baseadas no DSM-IV. Nessa fase, 94 crianças foram consideradas casos suspeitos. Desses, 12 crianças não preencheram critérios de inclusão. Na Fase 2, das 82 restantes, 12 crianças tiveram pontuação igual ou superior ao ponto de corte 15 na escala de rastreamento Autism Screening Questionnaire (ASQ), de Berument e colaboradores (1999), e foram consideradas casos positivos para a Fase 3 do estudo. Na Fase 3, foi aplicado o Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS), de Ambrosini e colaboradores (2000), e a Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), de Lord, Rutter e Le Couteur (1994), nos 12 casos referenciados e em 12 casos-controle, aleatoriamente selecionados na primeira fase. As crianças foram avaliadas por um grupo de psicólogos e um psiquiatra sênior para avaliação diagnóstica. Uma criança do grupo-controle e três crianças do grupo de casos suspeitos preencheram critério para TEA.

O estudo de Paula e colaboradores (2011) apresentou prevalência menor do que os valores relatados na maioria das outras pesquisas (CDC, 2007; Fombonne, 2009), mas houve limitações importantes, como: (i) não representatividade da amostra; (ii) utilização de instrumentos não validados, com propriedades psicométricas desconhecidas, alguns deles formulados pelos próprios autores; (iii) prováveis vieses na seleção inicial dos casos, como a não inclusão de uma instituição da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), que recebia casos graves como fonte de indicação de casos suspeitos; (iv) possíveis perdas de crianças que faziam tratamento em outro bairro; (v) falta de treinamento adequado do Programa da Saúde da Família (PSF) para melhor identificação dos casos; protocolo extenso, que impossibilitou a aplicação completa em todos os sujeitos, devido à falta de uma equipe treinada para aplicação dos protocolos; (vii) pequeno tamanho da amostra, o que reduziu a precisão das estimativas e aumentou a probabilidade de viés de amostragem.

1.2.2 Prevalência atual

Devido à prevalência substancial do TEA na população e ao seu aparente aumento nos últimos anos, esse transtorno tem sido alvo de investigações. A literatura agrega estudos de prevalência ao redor do mundo, mas são encontradas apenas três metanálises: a primeira estimou a prevalência global de 7,1 por 10.000 em se tratando de autismo típico e de 20,0 por 10.000 quando englobadas todas as nomenclaturas do DSM-IV (Williams, 2006). A segunda, por sua vez, estimou a prevalência combinada de autismo de 39,23 por 10.000 e a prevalência de autismo de 10,18 por 10.000 (Wang,

2018), e a terceira, mais recente, realizou uma revisão sistemática e metanálise na Ásia e encontrou uma prevalência de 0,36% (Qiu, 2019).

Há uma ampla variação na prevalência de TEA entre países. A prevalência estimada do autismo foi de 34 por 10.000 nos Estados Unidos (Yeargin-Allsopp, 2003), por exemplo, e de 99 por 10.000 no Reino Unido (Baron-Cohen, 2009). Uma revisão de 23 estudos descobriu que a prevalência estimada de TEA nos países da Ásia e seus territórios (China, Japão, Israel, Irã, Taiwan e Indonésia) variou de 1,1 a 21,8 por 10.000 (Sun, 2010).

Um estudo realizado por um programa de vigilância ativa (ADDM) que forneceu estimativas da prevalência de TEA entre crianças de oito anos de idade cujos pais ou responsáveis vivem em 11 locais nos Estados Unidos (Arizona, Arkansas, Colorado, Geórgia, Maryland, Minnesota, Missouri, New Jersey, Carolina do Norte, Tennessee e Wisconsin) apontou que 1 em cada 59 crianças com idade de oito anos foi diagnosticada com o transtorno (Baio, 2018). Em 2018, esse mesmo programa estimou que 1 em cada 44 crianças de oito anos foi diagnosticada com TEA (Matthew, 2021). A prevalência variou amplamente entre os locais, com estimativas de 16,5 no Missouri a 38,9 na Califórnia, provavelmente graças à diferença na disponibilidade de serviços nas diversas regiões.

Com a mudança do DSM-IV para o DSM-5, estudos sugerem a possibilidade de subnotificação dos casos com os critérios adotados pelo DSM-5. A pesquisa de Matson (2012), por exemplo, apontou que, com os critérios adotados pelo DSM-5, houve uma diminuição de 47,79% de crianças com diagnóstico de TEA em comparação com as do DSM-IV.

Outros estudos que compararam os resultados entre DSM-IV e DSM-5 em estimativas de prevalência mostraram que, todo o restante igual, a mudança de DSM-IV para DSM-5 leva a uma diminuição de 13% a 20% na prevalência dentro dos mesmos conjuntos de dados do estudo (Kim et al., 2014; Maenner et al., 2014). Devido aos novos critérios, uma preocupação será a possível diminuição da quantidade de pessoas que se qualificarão para os serviços de autismo necessários (Matson, 2012).

Estudos epidemiológicos indicam que o TEA é mais comum entre homens do que entre mulheres, com uma estimativa de proporção em 2010, em um estudo de carga global de doenças, de 4:1 (Brugha et al., 2016; Loomes et al., 2017). Entre diferentes estudos, essa proporção varia de 2:1 a 5:1, devido, entre outros motivos, a diferenças de apuração, com estimativas da amostra de comunidade em toda a população ligeiramente inferiores às estimativas de revisões de registros administrativos (Brugha et al., 2018). Diferenças na taxa quanto ao sexo também foram observadas entre indivíduos com deficiência intelectual moderada a profunda (Brugha et al., 2018), com maior taxa no sexo masculino semelhante em outras condições de desenvolvimento, como o TDAH (Willcutt, 2012). No Reino Unido, estudo de base populacional encontrou que as meninas que tinham perfis de sintomas semelhantes aos dos meninos eram menos propensas a receber um diagnóstico de TEA (Russell et al., 2011). Esse achado pode ser explicado por fatores socioculturais na aplicação dos critérios de diagnóstico, maior resiliência ou fatores de proteção em meninas que diminuem a necessidade de serviços clínicos em um determinado nível de sintoma, ou pela necessidade de revisão de instrumentos usados para identificar os sintomas de forma mais completa ao cobrir traços autistas femininos (Constantino, 2016).

1.2.3 As taxas de prevalência ao longo do tempo

A constatação de que as taxas de diagnóstico de TEA têm aumentado nos últimos anos gera preocupação na comunidade científica e leiga (Mandell et al., 2005; Nassar et al., 2009). As primeiras estimativas da prevalência do TEA identificaram menos de 10 casos em cada 10.000 indivíduos (Chakrabarti; Fombonne, 2001; Willemsen-Swinkels; Buitelaar, 2002; Wing; Potter, 2002; Sevin; Knight; Braud, 2007), enquanto estimativas atuais sugerem que essas taxas cheguem a 1 em cada 44 indivíduos (Matthew, 2021). Buscando-se entender essa variação, foram realizadas revisões da literatura reunindo os estudos de prevalência disponíveis.

Na literatura, encontramos quatro importantes revisões que incluem estudos realizados em diferentes momentos do tempo. A primeira descreveu que a prevalência média de TEA na Ásia era em torno de 1,9 por 10.000 antes de 1980. Desde então, as taxas subiram substancialmente, chegando a 14,8 por 10.000 (Sun; Allison, 2010). Esse estudo de revisão tem limitações importantes para a comparação dos estudos incluídos, como diferenças nos instrumentos de triagem e nos critérios diagnósticos utilizados para estimar a prevalência de TEA nos diferentes países; dificuldade dos autores em acessar muitos estudos devido às limitações do idioma em que estavam escritos; e estudos com desenho metodológico muito diferente dos estudos ocidentais (Sun; Allison, 2010).

A segunda revisão, realizada por Fombonne (1999) e atualizada em 2003 (Fombonne, 2003b), mostra que quando os estudos foram combinados em dois grupos de acordo com a média de ano de publicação, a taxa média de prevalência de 16 estudos

publicados no período 1966-1991 foi de 4,4 por 10.000 (Fombonne, 1999), e a taxa média dos 16 estudos publicados no período 1992-2001 foi de 12,7 por 10.000 (Fombonne, 2003b). A correlação entre a taxa de prevalência e ano de publicação alcançou significância estatística (Spearman $r = 0,70$; $p < 0.01$), e os resultados das pesquisas com índices de prevalência de mais de 7 por 10.000 foram todos publicados a partir de 1987. Esses resultados apontam para um aumento nas estimativas de prevalência nos últimos 15 anos (Fombonne, 2003b). No entanto, essa revisão não controla o efeito do ano do estudo pelas características metodológicas dos estudos, já extensamente implicadas na variabilidade da prevalência de outros transtornos psiquiátricos semelhantes ao TEA, como o TDAH (Polanczyk, 2007, 2014).

A terceira é uma ampla revisão de 600 artigos realizada em 2012 por Elsabbagh e colaboradores (2012). Os estudos forneceram estimativa de TEA que variaram em tamanho de amostra, de 2.536 a 134.661 participantes e na proporção de prevalência que variou de 30,0 por 10.000 a 116,1 por 10.000, com uma média da prevalência global de 0,62%. Os dados analisados não sugerem diferenças na prevalência do TEA por região geográfica, fatores étnicos/culturais ou socioeconômicos. Globalmente, a prevalência mediana de TEA é estimada em 62 por 10.000 (Elsabbagh et al., 2012).

A quarta revisão refere-se a duas revisões sistemáticas de literatura que foram realizadas no período de 2014-2019 entre cinco países da Europa, Estados Unidos e Reino Unido, com foco na prevalência de TEA e comorbidades de interesse. Treze estudos sobre prevalência de TEA e 33 sobre prevalência de comorbidades foram incluídos. A prevalência de TEA foi de 1,70 e 1,85% em crianças dos Estados Unidos com quatro e oito anos de idade, respectivamente, enquanto a prevalência na Europa variou entre 0,38 e 1,55% (Bougeard et al., 2021).

As revisões da literatura, portanto, não permitem concluir se o aumento da prevalência de TEA se deve ao maior acesso a conhecimento e a serviços médicos (Wing; Potter, 2002), identificação precoce, mudanças nos critérios diagnósticos (Fombonne, 2003b), pressão da indústria farmacêutica, adoção de um conceito mais amplo de autismo (espectro), ou se existe verdadeiramente um aumento na incidência de TEA ao longo das últimas décadas, refletindo-se em um aumento das taxas de prevalência (Fombonne, 2003b). Também não é possível entender quais fatores podem estar associados a essa variação nas taxas, como o efeito do ano de realização do estudo, fonte de informação e/ou localização geográfica dos estudos. Alguns dos fatores possivelmente envolvidos na variabilidade encontrada nas taxas de prevalência do TEA são descritos a seguir, classificados em três grupos: metodológicos, ambientais e culturais.

1.2.4 Fatores metodológicos

Pesquisas têm discutido se o aumento nos dados de prevalência ao longo do tempo reflete, de fato, um aumento real no número de casos de TEA, ou se teria sido induzido por outras variáveis, como critérios diagnósticos e métodos de avaliação adotados nos diferentes estudos ao longo do tempo (Fombonne, 2002), uma vez que os estudos apresentam diferentes instrumentos de triagem e diagnóstico, padronizados e não padronizados; diferentes caracterizações das amostras; e uso de diferentes critérios para identificação dos casos, entre outras diferenças (Fombonne, 2002).

Uma possível fonte de variabilidade das taxas de prevalência pode ser a imprecisão diagnóstica. Não existe uma abordagem uniforme para avaliação clínica e definição de caso (Fombonne, 2002). A terminologia “apresenta critérios diagnósticos” não garante a validade do caso, a menos que uma atenção cuidadosa seja dada à qualidade dos dados utilizados para pontuar esses critérios e quanta experiência clínica foi infundida nesse processo (Fombonne, 2018). Os algoritmos DSM/CID para PDD-NOS ou TEA devem ser considerados apenas como princípios orientadores que podem ajudar a organizar informações e fornecer coerência final com os dados clínicos decorrentes de diferentes informantes e fontes de dados (Fombonne, 2018).

As pesquisas que utilizam amostras representativas de populações têm produzido estimativas de prevalência baseadas na definição de “caso” de forma problemática: de um lado, tendem a subestimar a prevalência quando incluem casos já confirmados por registros; por outro, pesquisas que dependem do relatório dos pais em ambiente domiciliar muitas vezes superestimam prevalência (Fombonne, 2021).

Grandes inquéritos populacionais muitas vezes usam como critério para estabelecer “caso” o relato dos pais da presença de diagnóstico prévio (e.g., “Algum médico ou profissional de saúde já lhe disse que [nome da criança] tinha autismo, síndrome de Asperger, ou transtorno do espectro autista?”) (Kogan et al., 2018), sem que as crianças recebam avaliação direta pelos pesquisadores (Fombonne, 2021).

Os diagnósticos são realizados, na sua maioria, seguindo os critérios do DSM ou CID, mas, em geral, sem o uso de questionários ou escalas de forma sistematizada. Mesmo quando escalas são empregadas, elas variam amplamente (Posserud et al., 2010). Fombonne (2021) sugere que, para estudos futuros, novas definições e critérios sejam introduzidos enquanto se mantêm critérios anteriores. Isso pode trazer dados do impacto na prevalência das mudanças dessas definições e avaliar as tendências do tempo de forma significativa.

Outro problema metodológico frequente é a diversidade de profissionais que realizam a avaliação, como médicos, psiquiatras, neurologistas e psicólogos. Além disso, como os dados são obtidos, com quais métodos, quais informantes e como as discrepâncias entre as fontes de dados são equacionadas são fatores que precisam ser considerados para confirmação de caso em uma pesquisa (Fombonne, 2021). A dificuldade nas distinções dos diagnósticos também é uma limitação, considerando a grande sobreposição de sintomas, entre casos leves e outros diagnósticos, como transtornos da comunicação, por exemplo (Leonard et al., 2010).

Um ponto sensível é a fonte de informação para a coleta dos dados, pois há expressiva heterogeneidade, como prontuários, dados retrospectivos, entrevistas por telefone e entrevistas clínicas (Pinborough-Zimmerman et al., 2011). Algumas pesquisas utilizam diagnósticos de registros médicos eletrônicos, alguns estudos confiam em uma elegibilidade de educação especial para casos de autismo que varia entre países – às vezes, entre áreas – e alguns contam com o endosso de cuidadores de um único item do questionário, enquanto outros realizam pessoalmente avaliações clínicas (Pinborough-Zimmerman et al., 2010).

Adicionalmente, incluir as escolas regulares nas pesquisas é algo recente (Fombonne et al., 2016; Kim et al., 2011). Novos problemas surgiram com essa abordagem. Primeiramente, ferramentas de triagem, como o Social Responsiveness Scale (SRS), Social Communication Questionnaire (SCQ) e outras, mostram pouca especificidade, suas pontuações não foram calibrados para uso em estudos de população em geral – e quando professores e pais são utilizados ambos como informantes, não há regra clara para combinar seus resultados frequentemente discrepantes (Fombonne et al., 2016).

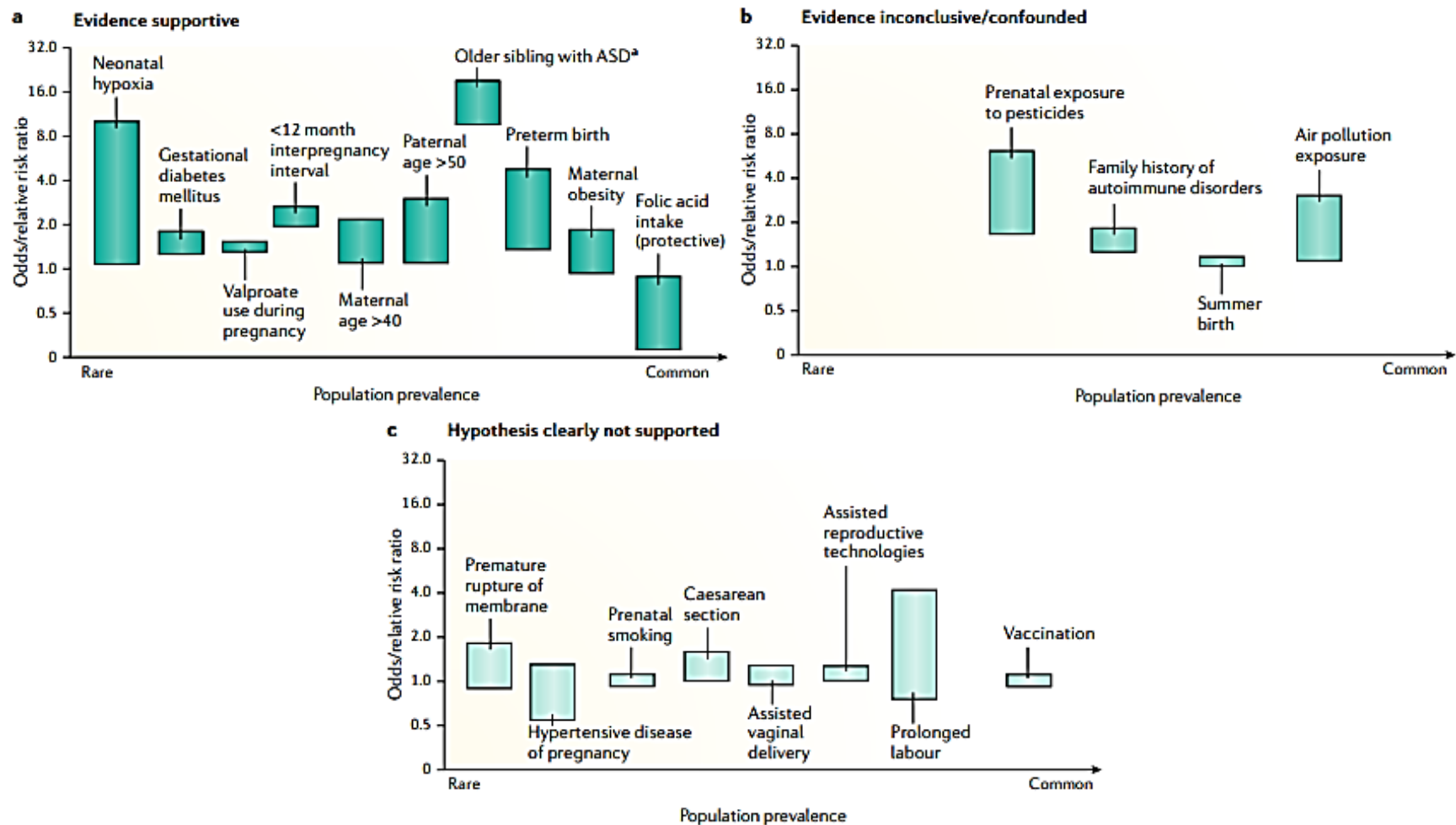
Um outro ponto que vem sendo discutido é que triagem e confirmação diagnóstica devem basear-se em procedimentos razoavelmente independentes, o que nem sempre ocorre (Fombonne, 2018), como exemplificado em um diagnóstico nos Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) em estudo de validação (Bakian et al., 2015). Pesquisas realizadas pelo CDC são particularmente vulneráveis a esse problema devido a sua metodologia específica de revisão de registros (Van Naarden Braun et al., 2007).

1.2.5 Fatores ambientais

Alguns fatores ambientais têm sido investigados como possíveis fatores etiológicos para o TEA. Entre eles, a inflamação crônica irregular no cólon (Wakefield et al., 1998); produtos químicos tóxicos ou metais (Windham et al., 2006); prematuridade; fatores de risco perinatais e altas taxas de internação neonatal (Guillem et al., 2006); e poluição ambiental. Esses fatores podem variar conforme a população estudada, implicando diferentes estimativas de prevalência do transtorno. No entanto, a relação causal entre eles e o TEA não foi estabelecida até o momento (Wing; Potter, 2002; Fombonne, 2008).

Os determinantes ambientais explicam 10-40% do risco de TDAH (Sciberras et al., 2017) e cerca de 40% para o autismo (Hertz-Picciotto et al., 2006). A poluição do ar é reconhecida pela OMS como uma das maiores ameaças à saúde em nosso tempo (Cohen et al., 2017), e esse perigo ambiental específico também pode ter um efeito no sistema nervoso central (Costa et al., 2017), tornando-se um potencial fator de risco para o desenvolvimento de TEA e TDAH. Além disso, estudos epidemiológicos encontraram associações entre a exposição à poluição do ar e um risco elevado de desenvolver TEA nos Estados Unidos (Kalkbrenner et al., 2015; Kalkbrenner et al., 2018; Kerin et al., 2018). Esses achados não foram reproduzidos na maioria dos estudos de coorte europeus investigando a poluição do ar pré-natal e traços autistas (Guxens et al., 2016) ou TEA (Gong et al., 2017). No entanto, uma associação entre poluição do ar e diagnósticos clínicos de TEA foi recentemente confirmada por um estudo dinamarquês (Ritz et al., 2018).

Uma revisão sistemática encontrou fatores de risco ambientais para autismo como idade parental avançada (Wu et al., 2019) e trauma de nascimento, particularmente se devido a *proxies* de hipóxia (Modabbernia, 2017). Além disso, a obesidade materna, curto intervalo entre as gravidezes, diabetes mellitus gestacional e uso de valproato durante a gravidez todos foram associados ao aumento do risco de autismo (Figura 1). No entanto, deve-se notar que esses fatores não podem ser considerados causais, mas podem ser reativos, independentes ou contributivos para o autismo. Esses fatores ambientais podem desencadear o risco de autismo por meio de vários mecanismos subjacentes complexos, como genéticos e efeitos epigenéticos, inflamação e estresse oxidativo, ou hipóxia e dano isquêmico (Modabbernia, 2017).



FONTE: Lord et al. (2020, p. 5).

Figura 1 – Fatores de risco ambientais para autismo. Dados de estudos com o objetivo de identificar fatores de risco para autismo divididos em três categorias: aqueles com evidências apoiando uma associação (a), aqueles com evidências inconclusivas (b) e aqueles sem evidências de apoio (c). Barras estimam intervalos

1.2.6 Fatores culturais

O contexto cultural é uma consideração importante no processo diagnóstico e na avaliação precisa para TEA – e pode promover ou a aceitação e acesso a serviços (comum nos Estados Unidos) ou o estigma para o indivíduo e a família como um todo (Freeth et al., 2014). Em algumas culturas africanas, por exemplo, indivíduos com TEA e suas famílias são estigmatizados pela crença de que ter o diagnóstico seria resultado de bruxaria (Gona et al., 2015). Além disso, entre as culturas que estigmatizam as deficiências, um diagnóstico de TEA na família também pode afetar negativamente as perspectivas de casamento dos irmãos e o futuro da própria família, dada a responsabilidade genética (Divan et al., 2012).

Embora as pesquisas levantem que provavelmente a prevalência de TEA não difira entre grupos raciais e grupos étnicos, a idade média de diagnóstico continua a diferenciar esses grupos (Fombonne, 2003; Maenner et al., 2020). Sobre a idade de diagnóstico, estudos mostram que, nos Estados Unidos, crianças afro-americanas, hispânicas e asiáticas têm maior probabilidade de receber um diagnóstico em uma idade posterior do que crianças brancas (Maenner et al., 2020; Mandell et al., 2009; Palmer et al., 2010). Esse atraso no diagnóstico entre minorias étnicas também é evidente em alguns países europeus (Begeer et al., 2009) e países asiáticos (Davidovitch et al., 2013), embora pesquisas adicionais sejam necessárias para compreender totalmente esse padrão.

Estudo feito por Matthew e colaboradores (2021) também encontrou que a prevalência geral de TEA foi semelhante entre os grupos raciais e étnicos, à exceção das crianças indígenas americanas nativas do Alasca, que tiveram prevalência de TEA maior do que as crianças brancas não hispânicas (29,0 *versus* 21,2 por 1.000 crianças de 8 anos). Em vários locais, as crianças hispânicas apresentaram menor prevalência de TEA do que as crianças brancas (Arizona, Arkansas, Geórgia e Utah) e as crianças não hispânicas negras (Geórgia e Minnesota). Segundo os autores, essa variabilidade entre as cidades oferece uma oportunidade para comparar políticas e modelos locais para prestação de serviços de diagnóstico e intervenção que podem melhorar a identificação de TEA e fornecer mais suporte – como, por exemplo, na Califórnia que registrou a maior prevalência e a idade mediana mais jovem quanto ao diagnóstico no citado estudo (38,9 em 10.000).

Pesquisas relatam que as taxas de TEA aumentaram dramaticamente no Ocidente na última década (Charman, 2002; Kamer et al., 2004; Senecky et al., 2009). Estudos de revisão não sugerem, porém, diferenças na prevalência do TEA por região geográfica (Elsabbagh et al., 2012).

Sun e Allison (2010) discutem que o TEA é um conceito relativamente novo no mundo oriental. Revisão dos estudos epidemiológicos conduzidos de 1971-2008 em seis países asiáticos (China, Japão, Indonésia, Israel, Irã e Taiwan) observou grande variabilidade entre os países, que não pode ser mais bem explicada pela cultura, pois também houve aumento da prevalência ao longo do tempo. Os estudos disponíveis de países da Europa do Norte (Reino Unido, Islândia, Dinamarca, Suécia) apresentam taxas de prevalência variando de 1,9 por 10.000 a 72,6 por 10.000, com um valor médio

de 10 por 10.000. Todos esses estudos foram publicados desde 2000, e a maioria desde 2006. Há menos dados disponíveis em outros países europeus, como França, Alemanha, Portugal e Israel (Elsabbagh et al., 2012).

Em países pobres, há dados de baixas taxas de diagnóstico. Esse achado provavelmente seja decorrente da falta de infraestrutura dedicada para atender pessoas com TEA (Minhas et al., 2015; Tekola et al., 2016), número limitado de especialistas (De Vries 2016; Elsabbagh et al., 2012) e baixos níveis educacionais dos pais, o que dificulta a capacidade de compreender o transtorno e de localizar serviços (De Vries 2016; Samadi; McConkey, 2011). As famílias, muitas vezes, têm pouca rede de apoio e poucas conseguem a avaliação adequada. As crianças podem ser levadas às clínicas por adultos não pais, o que limita a qualidade e a quantidade de informações sobre o desenvolvimento a serem compartilhadas com o especialista. Assim, dadas as inúmeras barreiras à avaliação, as crianças que finalmente recebem o diagnóstico de TEA são, muitas vezes, as crianças com muitos déficits e perfis fenotípicos complexos (Kommu et al., 2017; Divan et al., 2012).

1.3 Identificação

O diagnóstico do autismo é realizado a partir de avaliação clínica, com a observação dos comportamentos e a obtenção da história de desenvolvimento do paciente. Embora exista substancial heterogeneidade entre indivíduos ao longo do desenvolvimento, um conjunto de características básicas para o diagnóstico de autismo – interação social, comunicação e comportamentos restritos e repetitivos e/ou

alterações sensoriais, para citar algumas – pode ser identificado de forma confiável por clínicos treinados (Lord et al., 2012; Zürcher et al., 2013).

Com base em uma combinação dos dados de avaliação de diagnóstico padronizados para bebês e crianças pequenas (e.g., Inventário de Observação de Diagnóstico de Autismo – ADOS-T, de Luyster et al., 2009), o diagnóstico atual de TEA pode ser feito de forma confiável desde os dois anos de idade (Steiner et al., 2012), embora alguns estudos tenham demonstrado que o diagnóstico já pode ser considerado confiável e estável em crianças de 18 a 24 meses (Baron-Cohen et al., 1996; Stone et al., 1999), uma vez que os meses em torno do primeiro aniversário são considerados um momento notável para o desenvolvimento de uma criança (Siu et al., 2016): além dos déficits nas áreas já bem estudadas e consolidadas para o TEA, estudos retrospectivos indicam que crianças com TEA apresentam dificuldades também em outros domínios do desenvolvimento no primeiro ano de vida, incluindo motricidade, atenção e temperamento (Baranek, 1999; Maestro et al., 1999). Pesquisa de Ozonoff e colaboradores (2010) encontrou, em estudo prospectivo, que os desenvolvimentos motor, cognitivo, de linguagem e de domínios sociais parecem intactos aos seis meses de idade, seguidos por uma desaceleração no desenvolvimento que é observável em medidas objetivas de desenvolvimento em torno do primeiro aniversário.

A literatura existente, na verdade, sugere que os sinais comportamentais do autismo surgem em dois padrões diferentes – um de início precoce e outro de curso regressivo. Estudos retrospectivos demonstraram que crianças com TEA de início precoce diferem de crianças de mesma idade que têm o desenvolvimento posteriormente atrasado (TEA regressivo), na orientação para nomear, olhar para

rostos, atenção conjunta e compartilhamento de afeto (Baranek, 1999). Acredita-se que o padrão de início precoce ocorra na maioria dos indivíduos com TEA. As diferenças são mais evidentes no segundo ano de vida, mas alguns estudos detectaram sinais de TEA antes do primeiro aniversário (Clifford, 2008; Baranek, 1999).

No padrão regressivo, por sua vez, as crianças parecem desenvolver-se normalmente por um ano ou mais tempo, mas depois perdem as habilidades sociais e de comunicação que haviam adquirido anteriormente. Estudos retrospectivos usando relatos dos pais e análises caseiras de vídeos têm perdas documentadas em uma ampla gama de comportamentos comunicativos sociais (Werner, 2005). A regressão é mais frequentemente relatada entre o primeiro e o segundo aniversários, com idades médias nas amostras variando de 16 a 20 meses (Ozonoff, 2005). Estudos retrospectivos sobre o estado de desenvolvimento de crianças com TEA antes do início da regressão relataram que, aos 12 meses, o desenvolvimento de balbucios complexos e primeiras palavras foi acelerado em crianças com autismo regressivo em comparação com o desenvolvimento típico, e o desenvolvimento social foi comparável ao de crianças de 12 meses com desenvolvimento típico. Em contraste, Luyster e colaboradores (2005) relataram que a idade das primeiras palavras foi mais tardia em crianças com autismo regressivo do que naquelas com desenvolvimento típico.

No entanto, mesmo com todos esses dados, diagnósticos de crianças pré-escolares tendem a ser mais raros na prática clínica, e frequentemente essas crianças recebem o diagnóstico apenas no início da idade escolar ou mesmo posteriormente (Lord; Jones, 2012). Estudo com participantes de oito anos de idade com diagnóstico de TEA, por exemplo, demonstrou que apenas 42% dessas crianças receberam sua

primeira avaliação abrangente antes do terceiro aniversário, com idade mediana de diagnóstico de 40-53 meses (Baio et al., 2018; Christensen et al., 2018). Esse atraso no diagnóstico pode ser devido, entre outros motivos, a uma série de questões não resolvidas em relação à estabilidade diagnóstica em idade precoce, à idade de início dos sintomas clínicos e à sobreposição de sintomas clínicos em idade precoce entre TEA e outros transtornos, como, por exemplo, transtornos de linguagem ou atraso global do desenvolvimento (Benedetto et al., 2021).

Cumpra, porém, considerar que, uma vez que o TEA foi considerado deficiência grave e crônica por décadas, pesquisadores concordam que a identificação precoce de TEA e seu tratamento subsequente podem levar a melhores resultados e qualidade de vida (Granpeesheh et al., 2009; Zwaigenbaum et al., 2013) e a uma diminuição significativa dos custos sociais a longo prazo (Chasson et al., 2007), já que, devido aos déficits básicos na comunicação social e na interação social, o TEA muitas vezes é altamente debilitante, afetando gravemente o funcionamento geral da vida de um indivíduo (Russell, 1997; Shattuck et al., 2012; Eaves; Ho, 2008), prejuízos estes traduzidos por altos custos econômicos. Um estudo no Reino Unido, por exemplo, estimou o custo médio de serviços, transporte e custo de oportunidade por perda de produtividade em 27 bilhões de libras por ano em crianças e 25 bilhões de libras por ano em adultos. O custo de vida útil de um indivíduo portador de TEA e deficiência intelectual foi estimado em 1,230 milhões de libras (Knapp; Romeo; Beecham, 2009).

Ademais, os ganhos mais rápidos no desenvolvimento e a maior redução na gravidade dos sintomas parecem ocorrer nos primeiros dois anos de intervenção, principalmente no primeiro ano (Dawson, 2010; Howlin, 2009; Smith, 2015), e uma

revisão sistemática de 10 estudos concluiu que a estabilidade do diagnóstico de TEA é maior em crianças diagnosticadas antes dos três anos de idade (Woolfenden, 2012). Estudo observacional examinou o período de um ano de estabilidade diagnóstica do TEA em uma amostra clínica de 147 crianças diagnosticadas entre 18 e 48 meses de idade. No geral, a maior parte das crianças e bebês diagnosticados entre 18 e 48 meses continuaram a apresentar sintomas na avaliação de acompanhamento de um ano. No entanto, uma porcentagem significativa de crianças com escores de gravidade mais elevados de acordo com a ADOS exibiu uma redução na intensidade dos sintomas, passando para um nível menor de gravidade um ano depois (Benedetto et al., 2021).

Um desafio importante na identificação precoce dos atrasos do desenvolvimento é haver ferramentas que respondam às diferenças locais, incluindo percepções culturais sobre o significado da deficiência (Fischer; Morris; Martines, 2014), já que fazer a identificação do TEA no início da vida de uma criança, quando as mudanças no desenvolvimento são muito rápidas, os domínios se sobrepõem e os primeiros sinais são sutis, pode ser uma tarefa de difícil execução (Mukherjee; Aneja; Krishnamurthy; Srinivasan, 2014). Por isso, além dos estudos sobre prevalência, também se tem discutido sobre os instrumentos de avaliação e rastreamento, considerando a necessidade de que os casos sejam identificados na população, de tal forma que intervenções possam ser prontamente implementadas, assegurando um melhor prognóstico (Marlow; Servilli; Tomlison, 2019).

1.3.1 Instrumentos de rastreamento

O monitoramento do desenvolvimento infantil por meio do uso de ferramentas de triagem pode ajudar a identificar crianças que precisam de intervenção. Há uma falta de consenso sobre quais ferramentas de triagem são mais eficazes, especialmente quando utilizadas em culturas diferentes daquelas em que foram criadas. A subidentificação de crianças com deficiência é preocupante, pois a identificação precoce e o início do tratamento demonstraram melhorar o desempenho das crianças com desenvolvimento atípico (Berlin; Brooks-Gunn; McCarton; McCormick, 1998; Hwang; Chao; Liu, 2013) e com autismo (Filipek et al., 2000).

Evidências de países de alta renda sugerem que a incorporação de ferramentas de triagem em consultas de saúde de rotina pode resultar em uma identificação mais precoce e mais precisa de crianças que necessitam de atendimento, em comparação com confiar apenas em impressões clínicas (Hamilton, 2006; Sheldrick; Merchant; Perrin, 2011).

Dada essa importância, Marlow (2019) realizou uma revisão das ferramentas de rastreamento e encontrou 40 escalas destinadas a rastrear TEA. Foram, porém, detectadas dificuldades ao empregá-las, principalmente: (i) o alto custo de cada uma das escalas, que são protegidas por direitos autorais; e (ii) o fato de que a maioria das ferramentas de triagem desenvolvidas nos Estados Unidos exige pagamento por seu uso, o que gera custos que, muitas vezes, impossibilitam a utilização em ambientes de poucos recursos e triagem em escala populacional. Além disso, em muitos casos, um psicólogo licenciado é a única pessoa autorizada a comprar os testes das editoras, e as

leis de direitos autorais proíbem qualquer uso dos testes (incluindo fotocópias) sem permissão ou compra explícita, o que impede muitos pesquisadores que trabalham em países de baixa e média renda de utilizar essas ferramentas padronizadas. A tradução também não é permitida sem aprovação adicional.

Para rastreamento em amostra comunitária, contamos com o Childhood Autism Spectrum Test (CAST), de Scott e colaboradores (2002). Este instrumento está entre as exceções disponíveis gratuitamente para acesso. Até o momento, porém, não há análises psicométricas consistentes que validem sua utilização.

1.3.2 CAST

O CAST foi conhecido anteriormente como Childhood Asperger Screening Test (Scott et al., 2002). O mesmo acrônimo e itens foram retidos, mas o título modificado, pois o mesmo instrumento pode ser usado para detectar o TEA, incluindo a síndrome de Asperger (Baron-Cohen et al., 2009), nomenclatura não mais utilizada no DSM-5 (APA, 2013).

Trata-se de um questionário que pode ser respondido rapidamente, contendo 31 itens principais que contribuem para sua pontuação total; e seis itens de controle sobre o desenvolvimento geral (3, 4, 12, 22, 26 e 33), que não contribuem para a pontuação total (Scott et al., 2002). Cada item é medido usando uma abordagem dicotomizada (escores Sim/Não), com escore total variando de 0 a 31. Alguns itens são marcados inversamente para que nem todas as respostas “Sim” pontuem 1. Quanto maior a pontuação no CAST, maior a probabilidade de a criança apresentar mais características

relacionadas ao TEA (Scott et al., 2002b). Os itens foram projetados para cobrir todos os três domínios dos comprometimentos do TEA definidos pelo DSM-IV-TR (Williams et al., 2005) e são baseados na descrição comportamental da CID-10 e do DSM-IV, sendo alguns dos itens baseados no Questionário de Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (Baird et al., 2000) e no Questionário de Triagem da Síndrome de Asperger (Ehlers; Gillberg, 2000; Wing, 1999). Temos poucos estudos com dados psicométricos do CAST até o momento e apenas um estudo que analisou a teoria de resposta ao item (TRI), de Sun e colaboradores (2014).

O estudo original do CAST teve como objetivo trazer resultados preliminares do instrumento como uma ferramenta de triagem para a síndrome de Asperger (SA) e para dificuldades de comunicação social relacionadas em crianças em idade escolar primária. O estudo piloto, utilizado para estabelecer os pontos de corte preliminares do instrumento, foi composto por uma amostra de crianças de quatro a 11 anos, sendo 13 crianças com SA e 37 crianças com desenvolvimento típico. No estudo principal, os pais de 1.150 crianças em idade escolar primária responderam ao CAST e 174 participaram da análise completa de dados. Os resultados sugeriram que, em comparação com outras ferramentas atualmente disponíveis, o CAST pode ser útil para identificar crianças em risco para SA e condições relacionadas, em uma amostra não clínica convencional.

Estabeleceu-se o ponto de corte de 15 pontos. O valor preditivo positivo (PPV) variou de 0,64, com uma especificidade de 0,98 para SA e TEA; a 0,82, quando problemas de comunicação social relacionados foram incluídos, com uma especificidade de 0,99 (Scott et al., 2002). Em população ocidental, como instrumento

de triagem, demonstrou boa validade com sensibilidade de 1 e especificidade de 0,97 (Williams et al. 2005)

Sun e colaboradores (2014) exploraram as propriedades psicométricas do CAST em crianças em escolas regulares e com TEA (amostra de 714 e 50, respectivamente). Uma combinação de análise fatorial de dados categóricos e de teoria de resposta ao item (TRI) sugeriu um modelo de ajuste adequado de uma solução de dois fatores para 28 itens do CAST em mandarim, incluindo “comunicação e sociabilidade” e “linguagem e comportamentos inflexíveis/estereotipados” (índices de adequação de ajuste: RMSEA = 0,029; CFI = 0,957; TLI = 0,950; SRMR = 0,064). A correlação entre os dois fatores foi moderada (GFC = 0,425). Foi possível identificar um terceiro fator com apenas alguns itens (números 6 e 19, que foram removidos do estudo), denominado “atenção aos detalhes”, que seria a capacidade incomum de lembrar detalhes. Assim, uma estrutura de dois fatores do CAST foi a solução escolhida para a amostra.

2 JUSTIFICATIVA

Até o momento, os estudos de prevalência e as revisões da literatura disponíveis não nos permitem concluir se o aumento nas taxas de prevalência do TEA é real e quais fatores o explicariam. Esse potencial aumento seria uma questão fundamental de saúde pública (Fombonne, 2003), e identificar os fatores a ele associados pode permitir uma melhor compreensão da etiologia do transtorno e uma forma mais eficiente de delinear estratégias de prevenção e tratamento (Fombonne, 1999; Wing; Potter, 2002).

Estudos de metanálise possibilitam agrupar os dados das revisões e fornecem um panorama geral sobre as estimativas, permitindo melhor planejamento de serviços. O uso de técnicas analíticas de metarregressão permite a identificação de fatores relacionados à variação existente entre os estudos de prevalência. Assim, esta tese, primeiramente, apresenta uma investigação que possibilitará informar as pesquisas futuras quanto a estratégias metodológicas mais adequadas, associadas à menor variabilidade dos resultados.

Os prejuízos associados ao TEA persistem ao longo da vida (WHO, 1993). No entanto, a intervenção direcionada pode reduzir o risco de dificuldades secundárias e promover a melhora na qualidade de vida (Bryson; Rogers; Fombonne, 2003). Assim, a detecção de TEA é necessária para aumentar a eficácia das intervenções realizadas precocemente (Baron-Cohen et al., 2000).

O instrumento CAST tem essa finalidade, mas, até o momento, não existem evidências de validade advindas de análises psicométricas robustas que mostrem como essa ferramenta se comporta no contexto escolar brasileiro. Dessa maneira, esta tese também busca examinar a validade do instrumento de rastreamento de TEA CAST por meio de uma análise de teoria de resposta ao item (TRI) em uma amostra escolar brasileira.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avançar o conhecimento acerca da prevalência do TEA no mundo.

3.2 Objetivos específicos

- (1) Identificar estudos epidemiológicos avaliando a prevalência do TEA;
- (2) Estimar a prevalência agregada de TEA em todo o mundo;
- (3) Identificar os fatores metodológicos, ambientais e geográficos relacionados à variabilidade das taxas de estimativas entre os estudos;
- (4) Testar se o ano de realização e a localização geográfica do estudo se associam à variabilidade nas taxas de estimativas entre estudos;
- (5) Investigar a validade de constructo do instrumento CAST em uma amostra escolar brasileira por meio de uma análise fatorial confirmatória;
- (6) Inspeccionar a distribuição informacional do teste por meio dos parâmetros discriminação e dificuldade através da teoria de resposta ao item (TRI).

4 MÉTODO

Para abordar os objetivos específicos 1-4, foram empregados os procedimentos descritos entre os itens 4.1 e 4.6 a seguir. Os objetivos específicos 5-6 foram atendidos pelos métodos descritos entre os itens 4.7 e 4.8 a seguir.

4.1 Fonte dos dados para metanálise

Foram empregados os procedimentos agora descritos para os objetivos específicos 1-4. A fim de identificar referências relevantes para o presente estudo, realizamos buscas sistemáticas em múltiplas bases de dados *online* sem adotar restrições de linguagem ou período. As bases PubMed, PsycINFO e Embase foram procuradas com termos relacionados ao autismo (e.g., “autism”, “asd”, “autist*”, “pervasive developmental disorder”) e termos de epidemiologia (e.g., “prevalence”, “incidence”, “survey”, “epidemiology”) que foram separados e combinados com operadores booleanos (OR, AND). Os termos específicos utilizados em cada base de dados estão reproduzidos a seguir. As buscas foram realizadas até julho de 2020.

Para complementar as buscas realizadas em bases de dados, analisamos livros didáticos especializados (principais livros-texto de psiquiatria da infância) e revisões prévias para identificar potenciais estudos adicionais. Não realizamos outros esforços para localizar estudos não publicados.

Como um todo, nossas estratégias de pesquisa estão de acordo com as recomendações de especialistas sobre o assunto (Page et al., 2021). A seguir, são apresentadas as estratégias de busca utilizadas na presente revisão.

4.1.1 PsycINFO

- (((Index Terms:("Cohort Analysis")) OR ((Index Terms:("Time Series")) OR (Any Field:("time trends")) OR (Any Field:("time trend")) OR (Any Field:(surveys)) OR (Any Field:(survey)) OR (Any Field:(epidemiology)) OR (Any Field:(incidence)) OR (Any Field:(prevalence))))
- AND ((Any Field:(autis*)) OR (Any Field:(asperger)) OR (Any Field:(asperger)) OR (Any Field:(PDD)) OR (Any Field:(TEA)) OR (Any Field:(pervasive child development disorders)) OR (Any Field:("pervasive developmental disorders")) OR (Any Field:("pervasive developmental disorder")) OR (Any Field:("pervasive development disorders")) OR (Any Field:("pervasive development disorder"))))

4.1.2 PubMed

- (((((((((((autis*) OR "autism spectrum disorder") OR "autism spectrum disorders") OR TEA) OR "pervasive development disorder") OR "pervasive development disorders") OR "pervasive developmental disorder") OR "pervasive developmental disorders") OR PDD) OR Asperger) OR Child development disorders, pervasive[MeSH Terms]))
- (((((((prevalence) OR incidence) OR survey) OR surveys) OR "time trend") OR "time trends") OR epidemiology) OR "health surveys"[MeSH Terms]) OR "epidemiologic studies"[MeSH Terms])

4.1.3 Embase

- autis*, Autism (MAP) OR Asperger syndrome (MAP) OR (pervasive developmental disorder not otherwise specified (MAP), pervasive developmental disorder, pervasive developmental disorders, pervasive development disorder, pervasive development disorders, TEA, PDD, asperger
- prevalence, epidemiology, incidence, time trend, time trends, survey, surveys, epidemiologic studies, health surveys, epidemiology (MAP) OR community assessment (MAP) OR community sample (MAP), cross-sectional study (MAP) OR disease surveillance (MAP) OR health survey (MAP) OR incidence (MAP) OR prevalence (MAP).

4.2 Critérios de inclusão de estudos

Os estudos epidemiológicos foram selecionados para revisão com base nos seguintes critérios: (i) ter sido baseado na população geral; e (ii) ter utilizado avaliação clínica (dentro do protocolo do estudo através de entrevista ou métodos diversos – e.g., abstração de prontuário – ou previamente, e.g., consultas na comunidade com registro do diagnóstico em base de dados) para determinação diagnóstica de acordo com critérios diagnósticos estabelecidos por Kanner, Rutter, DSM (III, III-R, IV/IV-TR ou 5) ou CID-9/CID-10.

Não realizamos restrição de acordo com o tipo de entrevista realizada (e.g., estruturada, não estruturada) e informante (e.g., cuidador principal, avaliação da criança, revisão de prontuário, diagnóstico em registro de saúde). Não realizamos restrição de acordo com o desenho do estudo (e.g., longitudinal ou transversal).

4.3 Critérios de exclusão de estudos

Estudos com subpopulações – por exemplo, crianças expostas a fatores de risco conhecidos para TEA (prematuidade, pessoas com outros transtornos psiquiátricos ou afecções médicas sabidamente ou teoricamente relacionadas com TEA) – não foram considerados elegíveis para inclusão. Estudos em que o diagnóstico era apenas informado pelo entrevistado (e.g., pelos pais frente à pergunta “Seu filho já teve diagnóstico de TEA?”) também foram excluídos deste estudo.

Por fim, esforços foram realizados para excluir estudos baseados na mesma amostra; por exemplo, mesmo dado apresentado em publicações diferentes.

Tabela 1 – Exemplos de registros eliminados pelo título

Título do estudo	Motivo da exclusão
The atypical neuroleptic risperidone for autistic children with severe behavioral problems	Não é estudo epidemiológico
Review of bipolar disorder in childhood and early adolescence	Não é estudo epidemiológico

4.4 Seleção de estudos

Primeiramente, os títulos foram avaliados e excluídos quando claramente não preenchiam os critérios de inclusão (como no exemplo da Tabela 1). Estudos que não puderam ser excluídos a partir do título tiveram seus resumos lidos e foram excluídos se não preenchiam os critérios de inclusão. Resumos em que as informações não eram suficientes foram selecionados para serem lidos na íntegra para avaliação dos critérios de elegibilidade. Todas essas etapas foram realizadas por revisores independentes. Para inclusão final, houve consenso entre dois examinadores. Discordâncias ou dúvidas foram discutidas com um terceiro autor independente.

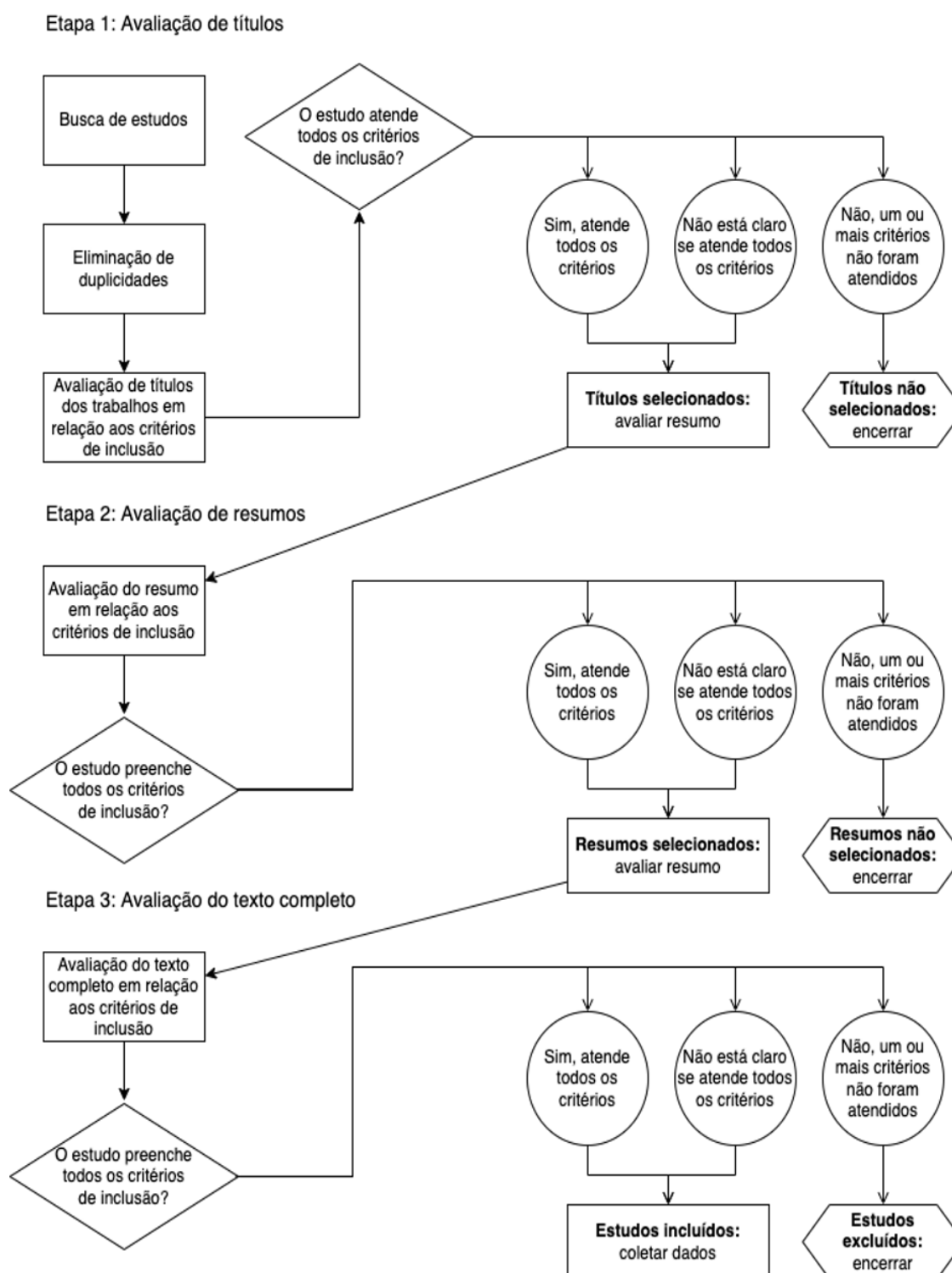


Figura 2 – Fluxograma de análise dos estudos quanto aos critérios de inclusão e exclusão

4.5 Gerenciamento dos dados referentes aos estudos

Todos os registros foram salvos no *software* Rayyan (https://rayyan.ai/users/sign_in), disponível gratuitamente, que permite coletar e organizar estudos identificados em base de dados virtuais.

Aplicativo da Web financiado pela Qatar Foundation, Rayyan é primariamente utilizado para auxílio em pesquisas do tipo revisão sistemática e metanálise e agiliza a triagem inicial de resumos e títulos por meio de um processo de semiautomação e variedade de recursos, como identificação automática de potencial duplicidade. No entanto, alguns artigos duplicados foram identificados manualmente, em função das divergências na forma como alguns campos são apresentados em diferentes bases de dados.

Para buscar os textos completos dos trabalhos selecionados pelo título e resumo, foram usadas diversas ferramentas. A maior parte dos textos foi localizada via internet, em acesso aberto (e.g., PubMed) ou restrito (mas disponível na Universidade de São Paulo) pelo Portal de Periódicos da CAPES, biblioteca virtual financiada pelo governo brasileiro que reúne produção científica internacional e de instituições de ensino e pesquisa no Brasil (<https://www.periodicos.capes.gov.br>).

4.5.1 Extração dos dados

Os dados foram extraídos e inseridos em uma planilha por dois revisores independentes. As seguintes informações foram extraídas: dados do estudo (último

nome do primeiro autor, ano de publicação), da localização e temporalidade (localização do estudo – continente, país, região – e ano do estudo), da etapa de rastreamento e etapa diagnóstica, instrumentos utilizados, critérios diagnósticos, número de pessoas com TEA/PDD-NOS, número de pessoas na população geral e prevalência.

Para o desfecho, extraímos o número de pessoas com o diagnóstico de TEA pelo número de pessoas na amostra total identificadas no estudo. Alguns estudos apresentavam desenho complexo e realizaram diferentes ajustes estatísticos para quantificar a incerteza em relação à prevalência obtida. Para solucionar esse problema, calculamos o número de casos que o estudo teria caso tivesse adotado amostragem randômica considerando o valor final de prevalência reportado pelo estudo. Tal procedimento foi sugerido por Flaxman e colaboradores (2015) e foi utilizado em estudos do Global Burden of Diseases (GBD).

Dados de desfecho foram extraídos com máximo de variabilidade para local e ano, com o intuito de capturar a variabilidade da prevalência em diferentes regiões e em diferentes épocas.

Após análise estatística dos grupos Pré-escolares (0-4 anos de idade), Escolares (5-14 anos) e Adolescentes (15-19 anos), observamos muita heterogeneidade nos dados e decidimos não fazer a análise dos grupos a partir dos 20 anos. Entendemos que as análises não trariam dados confiáveis, devido às diferenças faixas etárias na amostra.

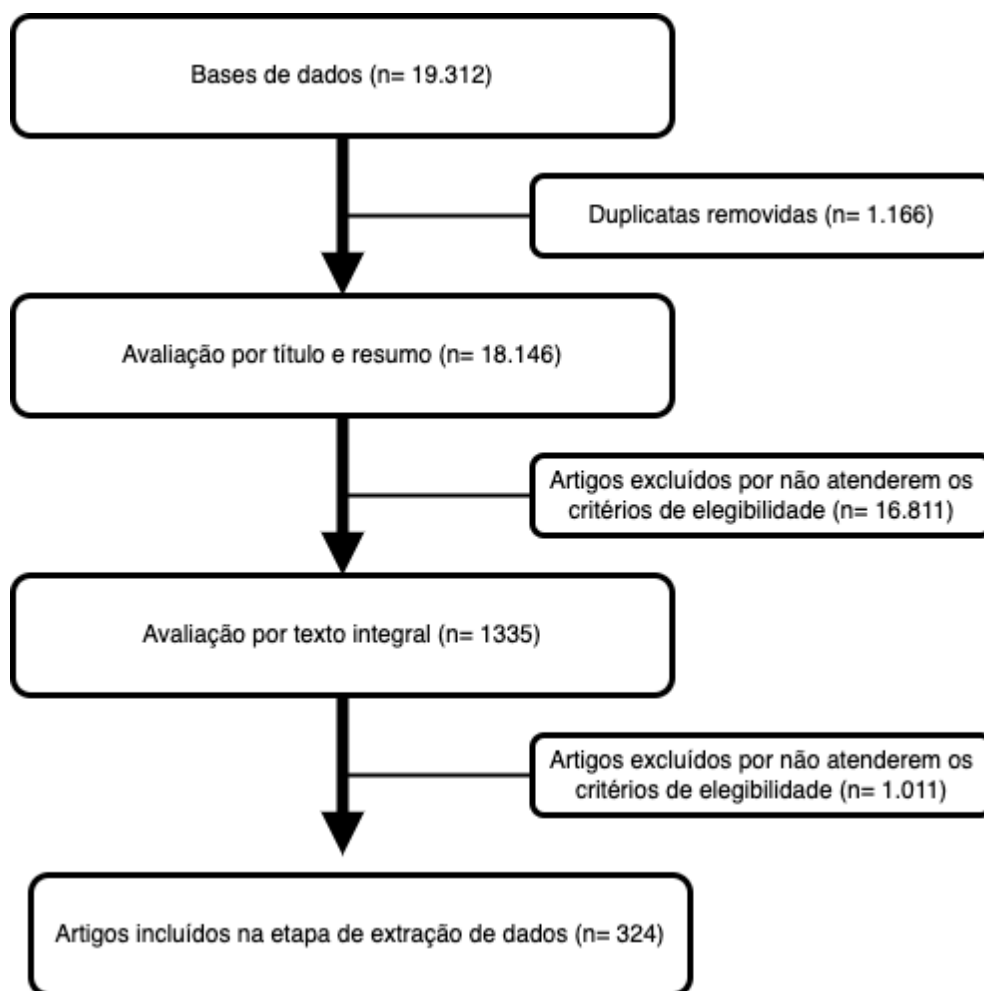


Figura 3 – Fluxograma com resultados da busca da literatura

4.5.2 Identificação de estudos com amostras duplicadas

Após a seleção dos estudos, um dos avaliadores checkou de forma sistemática diferentes publicações utilizando a mesma amostra. Para isso, foram comparadas as seguintes informações: nome dos autores, anos e região da coleta de dados, tamanho amostral, características dos participantes e prevalência encontrada. A partir dessa checagem, foram inseridos na planilha os estudos principais. A mesma amostra, se representada em diferentes estudos, foi incluída apenas uma vez.

4.6 Análise estatística

Para a condução da metanálise, foi utilizado um método de efeitos aleatórios, um modelo adequado quando se deseja combinar dados que são parecidos, tornando-se coerente unir a informação deles em uma medida-resumo. Em estudos de metanálise, quando consideramos que a variabilidade entre os estudos incluídos não é apenas aleatória, dizemos que há heterogeneidade. A heterogeneidade estatística (ou seja, em que medida a prevalência obtida nos estudos é consistente) foi avaliada por dois métodos: (i) o teste de Qui-quadrado (em que um p-valor pequeno traz evidências da heterogeneidade); e (ii) o I^2 de Higgins, que corresponde à proporção de variabilidade entre os tamanhos de efeito dos estudos, que é, por sua vez, resultado de heterogeneidade entre estudos. O valor pode variar entre zero e 100%. Valor de I^2 próximo a 0% indica não heterogeneidade entre os estudos, próximo a 25% indica baixa heterogeneidade, próximo a 50% indica heterogeneidade moderada e próximo a 75% indica alta heterogeneidade entre os estudos (Ziegelmann, 2010).

Posteriormente, foi conduzida uma análise de metarregressão. A metarregressão é uma técnica utilizada para verificar se as características dos estudos empregados na metanálises permitem avaliar o impacto das covariáveis no resultado, por meio de técnicas de regressões, para, com isso, explicar a heterogeneidade existente entre estudos. A variável dependente é o tamanho do efeito, e as covariáveis são as características presentes nos estudos.

Neste estudo, na análise de metarregressão, temos os seguintes moderadores: variáveis metodológicas dos estudos, ano de publicação e local, com a estimativa

combinada de prevalência de TEA. Os efeitos das variáveis metodológicas que foram testadas são: fonte de informação e critério diagnóstico. O critério de diagnóstico foi definido em sete categorias: critérios de Kanner, DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, DSM-5, CID-9 e CID-10. O critério de diagnóstico para o transtorno foi definido em duas categorias: Sim e Não. Em instâncias em que múltiplas edições do mesmo critério foram utilizadas em estudos de registro – por exemplo, DSM-IV e DSM-5 –, selecionamos o critério com maior cobertura de tempo considerando o intervalo do dado de prevalência. Em instâncias em que diferentes critérios foram utilizados – por exemplo, DSM-IV e CID-9 –, selecionamos o critério DSM. As variáveis associadas à heterogeneidade das estimativas com valor de $p < 0.01$ foram incluídas em um modelo multivariado.

Os resultados da metanálise são representados por meio do *forest plot*, um gráfico que mostra as informações individuais de cada estudo incluído na metanálise. Para cada estudo, o gráfico apresenta a medida de efeito e seu intervalo de confiança. Também é apresentado um gráfico de *funnel plot* ou gráfico de funil, que indica a dispersão das estimativas de efeito de estudos individuais em relação a alguma medida do tamanho ou precisão de cada estudo. O erro padrão da estimativa de efeito é frequentemente escolhido como a medida do tamanho do estudo e plotado no eixo vertical com uma escala invertida em que os estudos maiores e mais poderosos ficam no topo. As estimativas de efeito de estudos menores espalham-se mais amplamente na parte inferior, com a dispersão diminuindo entre estudos maiores.

4.7 Amostra escolar brasileira

Para abordar os objetivos específicos 5-6, foram empregados os procedimentos descritos a seguir. A amostra foi composta por todas as crianças e adolescentes das 20 escolas públicas da cidade de São Caetano do Sul, SP, cursando do 2º ao 9º ano do ensino fundamental, compreendendo 7.726 indivíduos.

4.7.1 CAST e Termo de Consentimento

O questionário CAST foi entregue a todas as escolas do ensino fundamental de São Caetano do Sul. Os questionários foram colocados na mochila das crianças, com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, a ser preenchido e assinado pelos responsáveis legais. Uma segunda tentativa foi realizada nos casos das crianças que não trouxeram o instrumento respondido.

4.8 Análise dos dados da amostra escolar quanto à CAST

A análise fatorial confirmatória (AFC) foi utilizada com o intuito de verificar se a estrutura fatorial proposta por Sun et al. (2014) de dois fatores correlacionados é adequada aos dados brasileiros. Para avaliar o ajustamento do modelo teórico da CAST, alguns índices de adequação são usados, e seus respectivos pontos de corte são: (i) do χ^2 (Qui-quadrado) desenvolvido por Jöreskog (1969), em que se espera que o p-valor associado seja maior que 0,05, (ii) o Tucker-Lewis Index (TLI), desenvolvido por

Tucker e Lewis (1973), compara a falta de ajustamento de um modelo especificado com a falta de ajustamento do modelo nulo (H_0); recomenda-se que o TLI seja superior a 0,90, (iii) o Comparative Fit Index (CFI), desenvolvido por Bentler (1990), que compara o modelo especificado com o modelo nulo, o qual assume covariâncias em zero entre as variáveis observadas (os itens), sendo valores maiores que 0,95 indicativos de modelos com bom ajustamento, (iv) Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA): valores abaixo de 0,06 indicam bom ajustamento (1998).

A análise TRI tem o intuito de estabelecer uma ligação entre as propriedades dos itens do instrumento, os indivíduos que respondem a esses itens e o traço subjacente que está sendo medido (neste trabalho, a sociabilidade e flexibilidade) e organizar em um *continuum* não observável, bem como, em estabelecer a posição do indivíduo nesse *continuum*. A TRI pretende ainda, inspecionar a distribuição informacional do teste através dos parâmetros de discriminação e dificuldade

As estatísticas descritivas para as variáveis métricas foram realizadas por meio de média, desvio padrão e valores de mínimo e máximo. Para as variáveis categóricas, as frequências dadas pelas porcentagens de ocorrência. Já para as estatísticas inferenciais, informam-se medidas de correlação e análises de regressão.

5 RESULTADOS

5.1 Resultados da metanálise: artigos incluídos para análise

As buscas resultaram em 19.312 resumos. Entre estes, 1.166 estudos foram excluídos por serem duplicados. Dos 18.146 artigos restantes, 1.335 foram selecionados para revisão do texto completo, sendo 1.011 artigos excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade ou por representarem dados repetidos. Finalmente, 324 artigos foram incluídos na metanálise.

5.2 Resultados da metanálise

A prevalência agrupada de TEA foi analisada por subgrupos de faixas etárias, cujos resultados são apresentados separadamente. A análise foi feita por subgrupos pelo fato de haver diferença na apresentação dos sintomas ao longo da vida e, por conseguinte, da prevalência – e também para evitar sobreposição de dados não independentes. Por fim, estudos de registro reportam incidência acumulada, uma aproximação de prevalência – que, no entanto, pode criar artefatos ao combinar dados de faixas etárias distintas. Dessa forma, realizamos a extração estratificada em grupos etários de: 0-4 anos (Pré-escolares), 5-14 anos (Escolares) e 15-19 anos (Adolescentes), subdivisões também apresentadas em estudos do Global Burden of Diseases. Os resultados são demonstrados em gráficos e nas Tabelas 2 a 6.

5.2.1 Resultados da metanálise em Pré-escolares

A metanálise incluindo 63 estudos com 105.249 pessoas com TEA e 18.546.220 pessoas na população demonstrou prevalência de 46,64 em 10 mil pessoas (95% CI 31.92, 68.10). Os resultados evidenciaram grande heterogeneidade ($\chi^2 = 73830.28$; $p < 0.001$, quanto o $I^2 = 99.9\%$), como observado na Figura 4, do *forest plot*.

Por sua vez, os resultados da metarregressão, apresentados na Tabela 3, mostraram que os estudos realizados na Ásia e Europa têm efeito de reduzir a prevalência ($beta -1,76$ [95% IC -2.6158, -0.9069] e $p = <.0001$; $beta = -1.45$, [95% IC -2.5943 -0.3060] e $p = 0.0130$), respectivamente, ou seja, a prevalência de TEA é 1,4 a 1,7% a menos quando comparada à prevalência encontrada na América do Norte, que foi o grupo de referência. A prevalência encontrada na Oceania não apresentou diferença significativa quando comparada à prevalência da América do Norte.

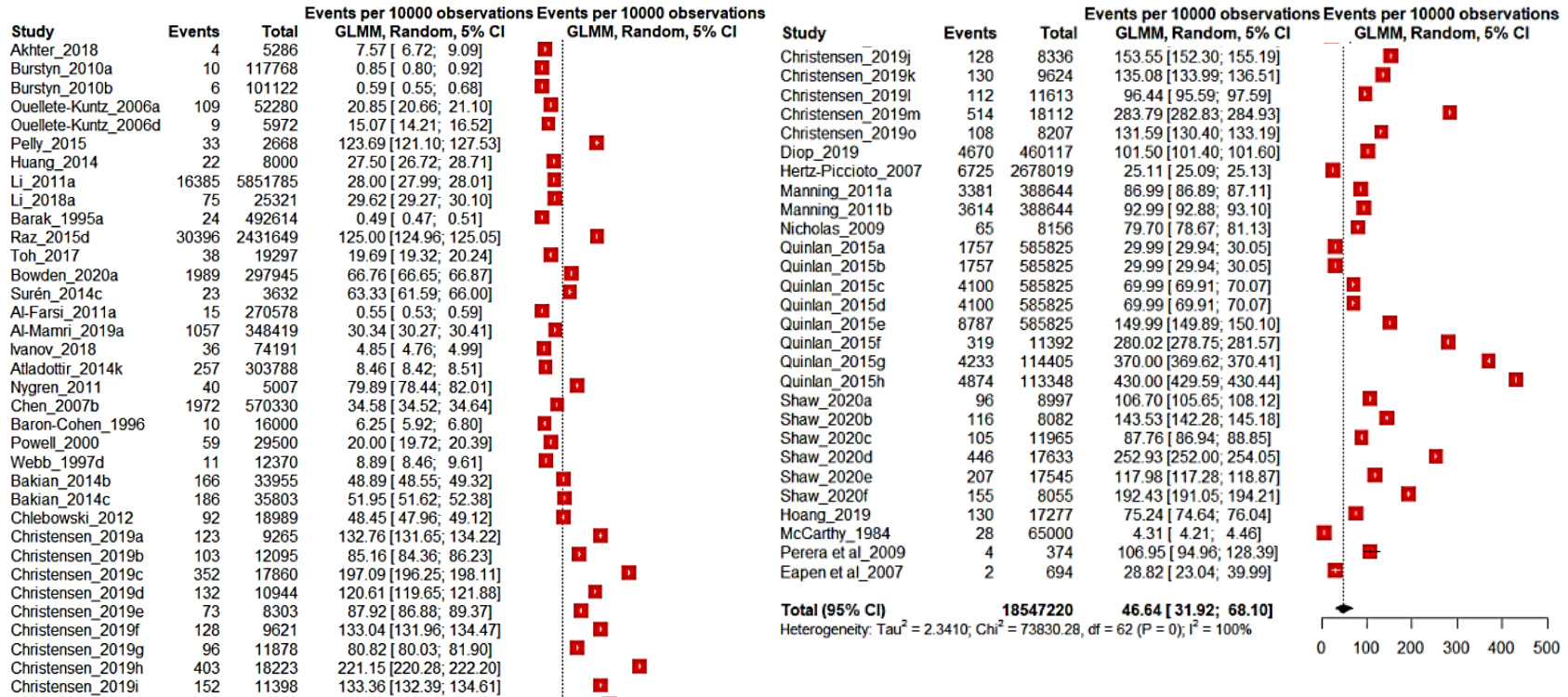


Figura 4 – Forest plot dos estudos sobre Pré-escolares

A variável ano de publicação mostrou-se significativa na variabilidade entre os estudos (β 0.0913 ([IC 95% 0.0441, 0.1385] e $p = 0.0001$). A cada ano, o aumento é de 0,09% a cada 10.000 pessoas.

Dos critérios diagnósticos, tendo como referência o DSM-IV, os critérios de Kanner, CID-9 e CID-10 foram significativos. Os dados dizem-nos que a CID-9 e a CID-10 apresentaram estimativas de prevalência média 1,3% menor do que a referência, e os critérios de Kanner -2,6 quando comparados à referência (DSM-IV).

As variáveis “Desenho de estudo em forma de registro”, “Screening” e “Entrevista diagnóstica” não apresentaram efeitos significativos e não foram relevantes para explicar a heterogeneidade dos estudos.

Na análise multivariável, entretanto, não foram observadas significâncias estatísticas em nenhuma das variáveis previamente identificadas com um $p < 0.1$.

O teste de regressão para assimetria no gráfico de funil não apresentou resultado significativo ($t = -0.59$, $df = 61$, $p\text{-value} = 0.5567$), significando que não existe um efeito de viés de publicação dos estudos.

Tabela 2 – Pré-escolares: caracterização dos estudos incluídos

id	Continente	País	Ano_Prevalência	Idade_faixa	Desenho do estudo_registro	Entrevista diagnóstica	Rastreamento	Critério diagnóstico
Akhter_2018	Asia	Bangladesh	2016	1.5-3	0	1	1	DSM-IV
Burstyn_2010a	North America	Canada	2002	1-4	1	NA	NA	ICD-9
Burstyn_2010b	North America	Canada	2006	2-4	1	NA	NA	ICD-9
Ouellete-Kuntz_2006a	North America	Canada	2002	1-4	0	1	0	DSM-IV
Ouellete-Kuntz_2006d	North America	Canada	2002	1-4	0	1	0	DSM-IV
Pelly_2015	North America	Canada	2010	4-1	1	NA	NA	DSM-IV
Huang_2014	Asia	China	2009	1.5-3	0	0	1	DSM-IV
Li_2011a	Asia	China	2006	0-3	0	1	1	ICD-10
Li_2018a	Asia	China	2015	0-4	0	0	1	DSM-5
Barak_1995a	Asia	Israel	1986	0-4	1	NA	NA	ICD-9
Raz_2015d	Asia	Israel	2011	2-4	1	NA	NA	DSM-IV
Toh_2017	Asia	Malaysia		1.5-3	1	NA	NA	DSM-IV
Bowden_2020a	Oceania	New Zealand	2016	0-4	1	NA	NA	DSM-IV
Surén_2014c	Europe	Norway	2012	4	1	NA	NA	ICD-10
Al-Farsi_2011a	Asia	Oman	2009	0-4	1	NA	NA	DSM-IV
Al-Mamri_2019a	Asia	Oman	2015	0-4	0	NR	NR	DSM-5
Ivanov_2018	Asia	Russia	8-7	1.5-3	0	1	1	ICD-10
Atladottir_2014k	Europe	Sweden	2009	2-4	1	NA	NA	DSM-IV
Nygren_2011	Europe	Sweden	2-7	0-2	0	1	1	DSM-IV
Chen_2007b	Asia	Taiwan	2004	3-4	1	NA	NA	ICD-9
Baron-Cohen_1996	Europe	United Kingdom	1994	3	0	1	1	ICD-10
Powell_2000	Europe	United Kingdom	1996	0-4	1	NA	NA	DSM-IV

Webb_1997d	Europe	United Kingdom	1992	3-4	0	1	1	DSM-III-R
------------	--------	----------------	------	-----	---	---	---	-----------

continua

continuação

Tabela 2 – Pré-escolares: caracterização dos estudos incluídos

id	Continente	País	Ano_Prevalência	Idade_faixa	Desenho do estudo_registro	Entrevista diagnóstica	Rastreamento	Critério diagnóstico
Bakian_2014b	North America	United States of America	2006	4	1	NA	NA	ICD-9
Bakian_2014c	North America	United States of America	2008	4	1	NA	NA	ICD-9
Chlebowski_2012	North America	United States of America	2012	1.5-3	0	1	1	DSM-IV
Christensen_2019a	North America	United States of America	2010	4	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2019b	North America	United States of America	2010	4	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2019c	North America	United States of America	2010	4	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2019d	North America	United States of America	2010	4	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2019e	North America	United States of America	2010	4	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2019f	North America	United States of America	2012	4	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2019g	North America	United States of America	2012	4	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2019h	North America	United States of America	2012	4	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2019i	North America	United States of America	2012	4	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2019j	North America	United States of America	2012	4	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2019k	North America	United States of America	2014	4	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2019l	North America	United States of America	2014	4	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2019m	North America	United States of America	2014	4	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2019o	North America	United States of America	2014	4	1	NA	NA	DSM-IV

Diop_2019	North America	United States of America	2008	3	1	NA	NA	ICD-9
Hertz-Piccioto_2007	North America	United States of America	2006	2-4	1	NA	NA	ICD-9
Manning_2011a	North America	United States of America	2004	3	1	NA	NA	ICD-9
Manning_2011b	North America	United States of America	2005	3	1	NA	NA	ICD-9
Nicholas_2009	North America	United States of America	2010	4	1	NA	NA	DSM-IV

continua

conclusão

Tabela 2 – Pré-escolares: caracterização dos estudos incluídos

id	Continente	País	Ano_Prevalência	Idade_faixa	Desenho do estudo_registro	Entrevista diagnóstica	Rastreamento	Critério diagnóstico
Quinlan_2015a	North America	United States of America	1997	3	1	NA	NA	DSM-5
Quinlan_2015b	North America	United States of America	1998	3	1	NA	NA	DSM-5
Quinlan_2015c	North America	United States of America	1999	3	1	NA	NA	DSM-5
Quinlan_2015d	North America	United States of America	2000	3	1	NA	NA	DSM-5
Quinlan_2015e	North America	United States of America	2001	3	1	NA	NA	DSM-5
Quinlan_2015f	North America	United States of America	2002	3	1	NA	NA	DSM-5
Quinlan_2015g	North America	United States of America	2002	3	1	NA	NA	DSM-5
Quinlan_2015h	North America	United States of America	2003	3	1	NA	NA	DSM-5
Shaw_2020a	North America	United States of America	2016	4	1	NA	NA	DSM-5
Shaw_2020b	North America	United States of America	2016	4	1	NA	NA	DSM-5
Shaw_2020c	North America	United States of America	2016	4	1	NA	NA	DSM-5
Shaw_2020d	North America	United States of America	2016	4	1	NA	NA	DSM-5
Shaw_2020e	North America	United States of America	2016	4	1	NA	NA	DSM-5
Shaw_2020f	North America	United States of America	2016	4	1	NA	NA	DSM-5
Hoang_2019	Asia	Vietnam	2017	1.5-3	0	0	1	DSM-IV
McCarthy_1984	Europa	Ireland	1984	0-3	1	NA	NA	Kanner
Perera et al_2009	Asia	Sri-Lanka	2008	1,5-2	0	1	1	DSM-IV
Eapen et al_2007	Asia	United Arab Emirates		3	0	1	1	DSM-IV

Tabela 3 – Metarregressão: grupo dos Pré-escolares

	<i>beta</i>	SE	<i>p</i>
Continente			
Ásia	-1.76	0.44	< 0.0001
Europa	-1.45	0.58	0.01
Oceania	-0.18	1.34	0.89
Ano da prevalência	0.09	0.02	0.0001
Estudo de registro	0.94	0.45	0.03
Realizou rastreamento	0.30	0.70	0.66
Realizou entrevista diagnóstica	-0.73	0.56	0.19
Critério diagnóstico			
Kanner	-2.63	1.35	0.05
DSM-III-R	-1.93	1.36	0.15
DSM-5	0.59	0.40	0.14
CID-9	-1.36	0.48	0.005
CID-10	-1.36	0.71	0.05

Referências: Continente – América do Norte; Estudo de registro – Não; Realizou rastreamento – Não; Realizou entrevista diagnóstica – Não; Critério diagnóstico: DSM-IV/IV-TR.

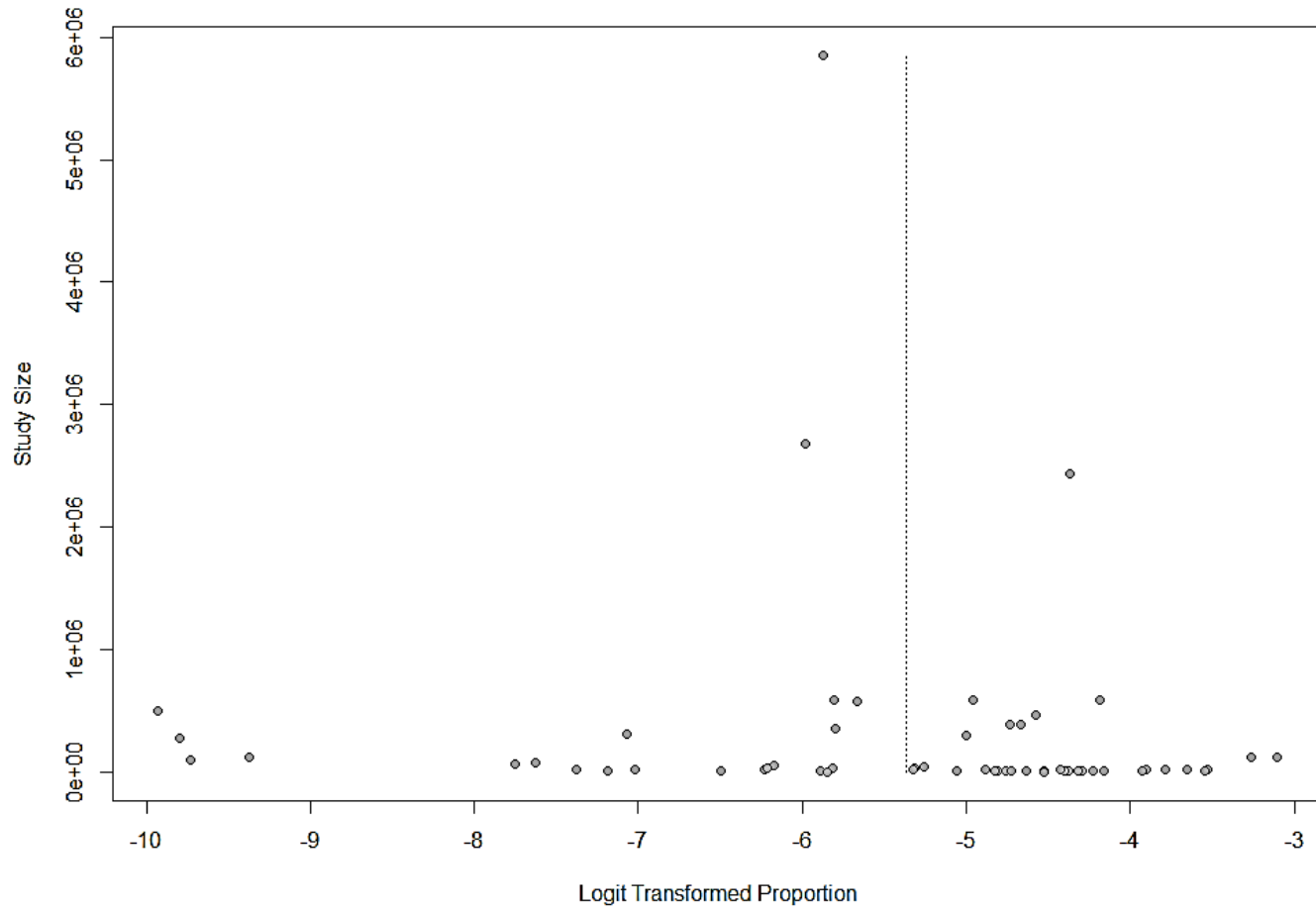


Figura 5 – *Funnel plot* dos estudos sobre Pré-escolares

5.2.2 Resultados da metanálise em Escolares

A metanálise incluindo 236 estudos com 232.958 pessoas com TEA e 37.907.152 pessoas na população demonstrou prevalência de 48,94 em 10 mil pessoas (95% IC 41.66, 57.48). Também nesse grupo encontramos heterogeneidade significativa dos estudos ($\chi^2 = 175742.4251$, $p < 0.0001$ e I^2 Higgins = 99,9%).

Todos os resultados da metarregressão, mostraram-se significativos. Os resultados da metarregressão mostram efeito da região sobre as estimativas de prevalência de TEA entre os estudos. Tendo-se como grupo de referência a América do Norte, temos que a Ásia apresentou prevalência média 1,3% menor do que este (*estimate* -1.32 [IC 95% -1.6949 -0.9385] *p-value* < .0001), Europa (*estimate* -1.17 [IC 95% -1.5109 -0.8251 e *p-value* = < .0001) e Oceania (*estimate* -0.97 [IC 95% -1.6712 -0.2605] *p-value* = 0.007) também apresentaram valores significativamente mais baixos de prevalência em relação à América do Norte. Em todos os casos, a estimativa foi de 0,9 a 1,3% menor do que os estudos feitos na América.

Em relação aos critérios diagnósticos, CID-9 (*estimate* -2.40 [IC 95% -0.5711 -5,3717] *p-value* < 0.001) e critérios de Kanner (*estimate* -2.57; *p-value* = 0.01) também se mostraram significativos, apresentando prevalência média de 2,4 menor que o grupo de referência; e DSM-III, 1,8 a menos que o DSM-IV.

As seguintes variáveis mostraram-se significativas: “Ano de prevalência” (*estimate* 0.09 [IC 95% 0.0775 0.1088] *p-value* = < .0001); “Desenho de estudo” (*estimate* 0.64 [IC 95% 0.2483 1.0400] *p-value* = 0.001); e “Screening” (*estimate* -0.82 [IC 95% -1.5947 -0.0268] *p-value* = 0.04). “Entrevista diagnóstica” também se mostrou

significativa, com uma prevalência média de 1,3% menor do que os estudos que não fizeram entrevista diagnóstica (*estimate* -1.35 [IC 95% -2.7014 0.0025] *p-value* = 0.05).

Os resultados mostram efeito em alguns critérios diagnósticos sobre as estimativas de prevalência de TEA entre os estudos. Tendo-se como grupo de referência o DSM-IV, temos que o DSM-III e o DSM-III R apresentaram prevalência média 1,8% menor do que este (*estimate* -1.8187 [IC 95%. -4.6 1.01] *p-value* = 0.0004; e *estimate* -1.8489 [IC 95% -4.86 -1.18] *p-value* = 0.0020, respectivamente). O DSM-5 também se mostrou significativo (*estimate* 0.7882 [IC 95% 1.22 0.34] *p-value* = < .0001), apresentando uma prevalência média de 0,7% maior que o DSM-IV, e a CID-9, com - 2,4%, é 2,4% a menos na média da prevalência em relação ao DSM-IV.

A variável “Ano de publicação” mostrou-se significativa na variabilidade entre os estudos (*estimate* 0.0913 ([IC 95% 0.0441 0.1385] e *p-value* = 0.0001). A cada ano, o aumento é de 0,09% a cada 10.000 pessoas.

Na análise multivariável, apenas o continente europeu (*beta* = 1.49, *p* = 0.02); realizar rastreamento (*beta* = -1.84; *p* = 0.0002); e critério CID-10 (*beta* = 1.02, *p* = 0.02) mantiveram significância.

O teste de regressão para assimetria no gráfico de funil mostrou resultado significativo (*t* = -6.60, *df* = 234, *p-value* < 0.0001), compatível com alta heterogeneidade mostrada entre os estudos.

Tabela 4 – Escolares: caracterização dos estudos incluídos

id	Continente	Ano_Prevalência	Idade_faixa	Desenho do estudo_registro	Entrevista diagnóstica	Rastreamento	Critério diagnóstico
Atladottir_2014b	Oceania	2010	9-14	1	NA	NA	DSM-IV
Atladottir_2014c	Oceania	2010	6-8	1	NA	NA	DSM-IV
Bourke_2016d	Oceania	2010	10-14	1	NA	NA	DSM-IV
Bourke_2016e	Oceania	2010	5-9	1	NA	NA	DSM-IV
Faithorne_2017b	Oceania	2011	6-11	1	NA	NA	DSM-IV
Nassar_2009a	Oceania	1993	8	1	NA	NA	DSM-IV
Nassar_2009b	Oceania	1999	8	1	NA	NA	DSM-IV
Nassar_2009c	Oceania	2003	5-8	1	NA	NA	DSM-IV
Paula_2011	South America	2011	7-12	0	1	1	DSM-IV
Bryson_1988	North America	1985	6-14	0	1	1	DSM-III
Burstyn_2010c	North America	2007	5-9	1	NA	NA	ICD-9
Lazoff_2010a	North America	2008	6-9	0	0	0	DSM-IV
Lazoff_2010b	North America	2008	10-14	0	0	0	DSM-IV
Ouellete-Kuntz_2006b	North America	2002	5-9	0	1	0	DSM-IV
Ouellete-Kuntz_2006c	North America	2002	10-14	0	1	0	DSM-IV
Ouellete-Kuntz_2006e	North America	2002	5-9	0	1	0	DSM-IV
Ouellete-Kuntz_2006f	North America	2002	10-14	0	1	0	DSM-IV
Li_2018b	Asia	2015	5-8	0	0	1	DSM-5
Sun_2015	Asia	2015	6-11	0	1	1	DSM-IV
Sun_2019a	Asia	2013	6-10	0	1	1	DSM-5
Sun_2019b	Asia	2013	6-10	0	1	1	DSM-5
Sun_2019c	Asia	2013	6-10	0	1	1	DSM-5
Zhou_2020a	Asia	2014	6-9	0	1	1	DSM-5
Zhou_2020b	Asia	2014	10-12	0	1	1	DSM-5

continua

continuação

Tabela 4 – Escolares: caracterização dos estudos incluídos

id	Continente	Ano_Prevalência	Idade_faixa	Desenho do estudo_registro	Entrevista diagnóstica	Rastreamento	Critério diagnóstico
Atladottir_2007	Europe	2003	5-9	1	NA	NA	ICD-10
Delobel-Ayoub_2019a	Europe	2015	7-9	1	NA	NA	ICD-10
Elberling_2014	Europe	2007	5-7	0	1	1	ICD-10
Ellefsen_2007b	Europe	2002	10-14	0	1	1	ICD-10
Ellefsen_2007c	Europe	2002	8-9	0	1	1	ICD-10
Gronborg_2013a	Europe	2010	6-10	1	NA	NA	ICD-10
Gronborg_2013b	Europe	2010	11-14	1	NA	NA	ICD-10
Hansen_2014a	Europe	1994	5-9	1	NA	NA	ICD-10
Hansen_2014b	Europe	1994	11-14	1	NA	NA	ICD-10
Hviid_2019a	Europe	2013	9-14	1	NA	NA	ICD-10
Larsson_2005	Europe	1999	5-10	1	NA	NA	ICD-10
Lauritsen_2004a	Europe	1990	5-9	1	NA	NA	ICD-10
Lauritsen_2004b	Europe	1985	5-9	1	NA	NA	ICD-10
Lauritsen_2004c	Europe	1980	5-9	1	NA	NA	ICD-10
Petersen_2006	Europe	2000	8-9	0	1	1	DSM-IV
Delobel-Ayoub_2019b	Europe	2015	7-9	1	NA	NA	ICD-10
Gyllenberg_2014	Europe	2010	14	1	NA	NA	ICD-10
Hinkka-Yli-Salomäki_2014	Europe	2003	10	1	NA	NA	ICD-10
Mattila_2007	Europe	2000	8	0	1	1	DSM-IV
Delobel-Ayoub_2019c	Europe	2015	8	1	NA	NA	ICD-10
Delobel-Ayoub_2019d	Europe	2015	8	1	NA	NA	ICD-10

continua

continuação

Tabela 4 – Escolares: caracterização dos estudos incluídos

id	Continente	Ano_Prevalência	Idade_faixa	Desenho do estudo_registro	Entrevista diagnóstica	Rastreamento	Critério diagnóstico
Fombonne_1992a	Europe	1985	13	1	NA	NA	ICD-9
Fombonne_1992b	Europe	1985	13	1	NA	NA	ICD-9
Fombonne_1992c	Europe	1985	13	1	NA	NA	ICD-9
Fombonne_1992d	Europe	1985	13	1	NA	NA	ICD-9
Fombonne_1992e	Europe	1985	9	1	NA	NA	ICD-9
Fombonne_1992f	Europe	1985	9	1	NA	NA	ICD-9
Fombonne_1992g	Europe	1985	9	1	NA	NA	ICD-9
Fombonne_1992h	Europe	1985	9	1	NA	NA	ICD-9
van Bakel_2015a	Europe	2004	7	1	NA	NA	ICD-10
van Bakel_2015b	Europe	2005	7	1	NA	NA	ICD-10
van Bakel_2015c	Europe	2006	7	1	NA	NA	ICD-10
van Bakel_2015d	Europe	2007	7	1	NA	NA	ICD-10
van Bakel_2015e	Europe	2008	7	1	NA	NA	ICD-10
van Bakel_2015f	Europe	2009	7	1	NA	NA	ICD-10
Bachman_2016b	Europe	2012	6-11	1	NA	NA	ICD-10
Magnusson_2001	Europe	1998	5-14	1	NA	NA	ICD-10
Arora_2018f	Asia	2012	6-9	0	1	0	DSM-IV
Arora_2018g	Asia	2012	6-9	0	1	0	DSM-IV
Arora_2018h	Asia	2012	6-9	0	1	0	DSM-IV
Arora_2018i	Asia	2012	6-9	0	1	0	DSM-IV
Arora_2018j	Asia	2012	6-9	0	1	0	DSM-IV
Poovathinal_2016b	Asia	2012	6-9	0	1	1	DSM-IV
Dodangi_2014a	Asia	2013	6-10	0	1	1	DSM-IV

continua

continuação

Tabela 4 – Escolares: caracterização dos estudos incluídos

id	Continente	Ano_Prevalência	Idade_faixa	Desenho do estudo_registro	Entrevista diagnóstica	Rastreamento	Critério diagnóstico
Samadi_2011a	Asia	2007	6-11	0	1	1	DSM-IV
Samadi_2011b	Asia	2008	5	0	1	1	DSM-IV
Samadi_2011c	Asia	2009	5	0	1	1	DSM-IV
Barak_1995b	Asia	1986	5-9	1	NA	NA	ICD-9
Barak_1995c	Asia	1986	10-14	1	NA	NA	ICD-9
Davidovitch_2001	Asia	2001	8-12	1	NA	NA	DSM-IV
Davidovitch_2020g	Asia	2007	6-8	1	NA	NA	DSM-5
Davidovitch_2020i	Asia	2011	10-12	1	NA	NA	DSM-5
Gal_2012c	Asia	2008	10-14	1	NA	NA	DSM-IV
Gal_2012d	Asia	2008	5-9	1	NA	NA	DSM-IV
Raz_2015b	Asia	2011	10-14	1	NA	NA	DSM-IV
Raz_2015c	Asia	2011	5-9	1	NA	NA	DSM-IV
Raz_2017	Asia	2014	5-9	1	NA	NA	DSM-IV
Seveg_2019a	Asia	2016	10-14	1	NA	NA	DSM-IV
Seveg_2019b	Asia	2016	5-9	1	NA	NA	DSM-IV
Narzisi_2018a	Europe	2017	7-9	0	1	1	DSM-5
Narzisi_2018b		2017	7-9	1	NA	NA	DSM-5
Honda_2005.1a	Asia	1995	7	1	NA	NA	ICD-10
Honda_2005.1b	Asia	1997	7	1	NA	NA	ICD-10
Honda_2005.1c	Asia	1999	7	1	NA	NA	ICD-10
Honda_2005.1d	Asia	2001	7	1	NA	NA	ICD-10
Honda_2005.1e	Asia	2003	7	1	NA	NA	ICD-10

continuação

Tabela 4 – Escolares: caracterização dos estudos incluídos

id	Continente	Ano_Prevalência	Idade_faixa	Desenho do estudo_registro	Entrevista diagnóstica	Rastreamento	Critério diagnóstico
Honda_2005.2a	Asia	1993	5	1	NA	NA	ICD-10
Honda_2005.2b	Asia	1995	5	1	NA	NA	ICD-10
Ohtaki_1992	Asia	1989	6-14	1	NA	NA	DSM-III-R
Saito_2020	Asia	2014	5	0	1	1	DSM-5
Sugiyama_1989	Asia	1986	5	0	1	1	DSM-III
Tanoue_1988	Asia	1982	7	1	NA	NA	DSM-III
Bowden_2020b	Oceania	2016	5-9	1	NA	NA	DSM-IV
Bowden_2020c	Oceania	2016	10-14	1	NA	NA	DSM-IV
Isaksen_2012	Europe	2008	6-12	0	1	1	ICD-10
Posserud_2010	Europe	2002	7-9	0	1	1	ICD-10
Surén_2014a	Europe	2012	10-13	1	NA	NA	ICD-10
Surén_2014b	Europe	2012	5-9	1	NA	NA	ICD-10
Al-Farsi_2011b	Asia	2009	5-9	1	NA	NA	DSM-IV
Al-Farsi_2011c	Asia	2009	10-14	1	NA	NA	DSM-IV
Al-Mamri_2019b	Asia	2015	5-9	0			DSM-5
Al-Mamri_2019c	Asia	2015	10-14	0			DSM-5
Oliveira_2007a	Europe	2000	7-9	0	1	1	DSM-IV
Oliveira_2007b	Europe	2000	7-9	0	1	1	DSM-IV
Alshaban_2019	Asia	2017	5-12	1	NA	NA	DSM-5
Atladottir_2014j	Europe	2009	5-10	1	NA	NA	DSM-IV
Bai_2020.2	Europe	9-7	5-14	1	NA	NA	ICD-10
Barnevik-Olsson_2010	Europe	2009	6-10	1	NA	NA	DSM-IV
Gillberg_2006c	Europe	2001	7-12	1	NA	NA	DSM-IV

continua

continuação

Tabela 4 – Escolares: caracterização dos estudos incluídos

Idring_2012b	Europe	2007	7-12	1	NA	NA	DSM-IV
Idring_2014b	Europe	2011	6-12	1	NA	NA	DSM-IV
Kadesjö_1999	Europe	14-6	7	0	1	1	DSM-IV
Viktorin_2017	Europe	6-7	7-8	1	NA	NA	ICD-10
Chen_2007a	Asia	26-6	5-8	1	NA	NA	ICD-9
Lai_2012d	Asia	2004	6-11	1	NA	NA	DSM-IV
Lai_2012e	Asia	2010	6-11	1	NA	NA	DSM-IV
Lai_2012f	Asia	2004	12-14	1	NA	NA	DSM-IV
Lai_2012g	Asia	2007	12-14	1	NA	NA	DSM-IV
Lai_2012h	Asia	2010	12-14	1	NA	NA	DSM-IV
Baird_2000	Europe	1998	7	0	1	1	ICD-10
Baird_2006a	Europe	2000	9-10	0	1	1	ICD-10
Baron-Cohen_2009	Europe	2003	5-9	0	1	1	ICD-10
Scott_2002	Europe	1999	5-11	1	NA	NA	DSM-IV
Taylor_2013a	Europe	2004	8	1	NA	NA	DSM-IV
Taylor_2013b	Europe	2006	8	1	NA	NA	DSM-IV
Taylor_2013c	Europe	2008	8	1	NA	NA	DSM-IV
Taylor_2013d	Europe	2010	8	1	NA	NA	DSM-IV
Tebruegge_2004	Europe	2000	8-9	1	NA	NA	ICD-10
Webb_1997b	Europe	1992	10-14	0	1	1	DSM-III-R
Webb_1997c	Europe	1992	5-9	0	1	1	DSM-III-R
Webb_2003	Europe	1992	7-11	0	1	1	ICD-10
Williams_2008	Europe	2003	11-12	1	NA	NA	ICD-10

continua

continuação

Tabela 4 – Escolares: caracterização dos estudos incluídos

id	Continente	Ano_Prevalência	Idade_faixa	Desenho do estudo_registro	Entrevista diagnóstica	Rastreamento	Critério diagnóstico
ADDM Network Surveillance Year 2000 PIs_2007a	North America	2000	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2000 PIs_2007b	North America	2000	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2000 PIs_2007c	North America	2000	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2000 PIs_2007d	North America	2000	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2000 PIs_2007e	North America	2000	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2000 PIs_2007f	North America	2000	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2002 PIs_2007a	North America	2002	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2002 PIs_2007b	North America	2002	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2002 PIs_2007c	North America	2002	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2002 PIs_2007d	North America	2002	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2002 PIs_2007e	North America	2002	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2002 PIs_2007f	North America	2002	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2002 PIs_2007g	North America	2002	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2002 PIs_2007h	North America	2002	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2002 PIs_2007i	North America	2002	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2002 PIs_2007j	North America	2002	8	1	NA	NA	DSM-IV

continua

continuação

Tabela 4 – Escolares: caracterização dos estudos incluídos

id	Continente	Ano_Prevalência	Idade_faixa	Desenho do estudo_registro	Entrevista diagnóstica	Rastreamento	Critério diagnóstico
ADDM Network Surveillance Year 2002 PIs_2007k	North America	2002	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2002 PIs_2007l	North America	2002	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2002 PIs_2007m	North America	2002	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2002 PIs_2007n	North America	2002	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2006 PIs_2009a	North America	2006	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2006 PIs_2009b	North America	2006	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2006 PIs_2009c	North America	2006	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2006 PIs_2009d	North America	2006	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2006 PIs_2009e	North America	2006	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2006 PIs_2009f	North America	2006	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2006 PIs_2009g	North America	2006	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2006 PIs_2009h	North America	2006	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2006 PIs_2009i	North America	2006	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2006 PIs_2009j	North America	2006	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2006 PIs_2009k	North America	2006	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2004 PIs_2009a	North America	2004	8	1	NA	NA	DSM-IV

continua

continuação

Tabela 4 – Escolares: caracterização dos estudos incluídos

id	Continente	Ano_Prevalência	Idade_faixa	Desenho do estudo_registro	Entrevista diagnóstica	Rastreamento	Critério diagnóstico
ADDM Network Surveillance Year 2004 PIs_2009b	North America	2004	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2004 PIs_2009c	North America	2004	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2004 PIs_2009d	North America	2004	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2004 PIs_2009e	North America	2004	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2004 PIs_2009f	North America	2004	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2004 PIs_2009g	North America	2004	8	1	NA	NA	DSM-IV
ADDM Network Surveillance Year 2004 PIs_2009h	North America	2004	8	1	NA	NA	DSM-IV
Baio_2014a	North America	2010	8	1	NA	NA	DSM-5
Baio_2014b	North America	2010	8	1	NA	NA	DSM-5
Baio_2014c	North America	2010	8	1	NA	NA	DSM-5
Baio_2014d	North America	2010	8	1	NA	NA	DSM-5
Baio_2014e	North America	2010	8	1	NA	NA	DSM-5
Baio_2014f	North America	2010	8	1	NA	NA	DSM-5
Baio_2014g	North America	2010	8	1	NA	NA	DSM-5
Baio_2014h	North America	2010	8	1	NA	NA	DSM-5
Baio_2014i	North America	2010	8	1	NA	NA	DSM-5
Baio_2014j	North America	2010	8	1	NA	NA	DSM-5
Baio_2014k	North America	2010	8	1	NA	NA	DSM-5
Baio_2018a	North America	2014	8	1	NA	NA	DSM-5

continua

continuação

Tabela 4 – Escolares: caracterização dos estudos incluídos

id	Continente	Ano_Prevalência	Idade_faixa	Desenho do estudo_registro	Entrevista diagnóstica	Rastreamento	Critério diagnóstico
Baio_2018b	North America	2014	8	1	NA	NA	DSM-5
Baio_2018c	North America	2014	8	1	NA	NA	DSM-5
Baio_2018d	North America	2014	8	1	NA	NA	DSM-5
Baio_2018e	North America	2014	8	1	NA	NA	DSM-5
Baio_2018f	North America	2014	8	1	NA	NA	DSM-5
Baio_2018g	North America	2014	8	1	NA	NA	DSM-5
Baio_2018h	North America	2014	8	1	NA	NA	DSM-5
Baio_2018i	North America	2014	8	1	NA	NA	DSM-5
Baio_2018j	North America	2014	8	1	NA	NA	DSM-5
Baio_2018k	North America	2014	8	1	NA	NA	DSM-5
Bakian_2014a	North America	2006	8	1	NA	NA	ICD-9
Christensen_2016a	North America	2012	8	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2016b	North America	2012	8	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2016c	North America	2012	8	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2016d	North America	2012	8	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2016e	North America	2012	8	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2016f	North America	2012	8	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2016g	North America	2012	8	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2016h	North America	2012	8	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2016i	North America	2012	8	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2016j	North America	2012	8	1	NA	NA	DSM-IV
Christensen_2016k	North America	2012	8	1	NA	NA	DSM-IV
Croen_2002	North America	1999	5-10	1	NA	NA	DSM-IV

continua

continuação

Tabela 4 – Escolares: caracterização dos estudos incluídos

id	Continente	Ano_Prevalência	Idade_faixa	Desenho do estudo_registro	Entrevista diagnóstica	Rastreamento	Critério diagnóstico
King_2011a	North America	2006	6-9	1	NA	NA	ICD-9-CM
King_2011b	North America	2006	10-14	1	NA	NA	ICD-9-CM
Jain_2015	North America	2012	5-11	1	NA	NA	ICD-9-CM
Maenner_2020a	North America	2016	8	1	NA	NA	DSM-5
Maenner_2020b	North America	2016	8	1	NA	NA	DSM-5
Maenner_2020c	North America	2016	8	1	NA	NA	DSM-5
Maenner_2020d	North America	2016	8	1	NA	NA	DSM-5
Maenner_2020e	North America	2016	8	1	NA	NA	DSM-5
Maenner_2020f	North America	2016	8	1	NA	NA	DSM-5
Maenner_2020g	North America	2016	8	1	NA	NA	DSM-5
Maenner_2020h	North America	2016	8	1	NA	NA	DSM-5
Maenner_2020i	North America	2016	8	1	NA	NA	DSM-5
Maenner_2020j	North America	2016	8	1	NA	NA	DSM-5
Maenner_2020k	North America	2016	8	1	NA	NA	DSM-5
Mann_2010	North America	2010	8-14	1	NA	NA	ICD-9
MMWR Surveill Summ_2012a	North America	2008	8	1	NA	NA	DSM-IV
MMWR Surveill Summ_2012b	North America	2008	8	1	NA	NA	DSM-IV
MMWR Surveill Summ_2012c	North America	2008	8	1	NA	NA	DSM-IV
MMWR Surveill Summ_2012d	North America	2008	8	1	NA	NA	DSM-IV
MMWR Surveill Summ_2012e	North America	2008	8	1	NA	NA	DSM-IV
MMWR Surveill Summ_2012f	North America	2008	8	1	NA	NA	DSM-IV
MMWR Surveill Summ_2012g	North America	2008	8	1	NA	NA	DSM-IV

MMWR Surveill Summ_2012h	North America	2008	8	1	NA	NA	DSM-IV
--------------------------	---------------	------	---	---	----	----	--------

continua

conclusão

Tabela 4 – Escolares: caracterização dos estudos incluídos

id	Continente	Ano_Prevalência	Idade_faixa	Desenho do estudo_registro	Entrevista diagnóstica	Rastreamento	Critério diagnóstico
MMWR Surveill Summ_2012i	North America	2008	8	1	NA	NA	DSM-IV
MMWR Surveill Summ_2012j	North America	2008	8	1	NA	NA	DSM-IV
MMWR Surveill Summ_2012k	North America	2008	8	1	NA	NA	DSM-IV
MMWR Surveill Summ_2012l	North America	2008	8	1	NA	NA	DSM-IV
MMWR Surveill Summ_2012o	North America	2008	8	1	NA	NA	DSM-IV
MMWR Surveill Summ_2012p	North America	2008	8	1	NA	NA	DSM-IV
Musser_2014	North America	2010	6-12	1	NA	NA	ICD-9-CM
Nevison_2020c	North America	2019	10-14	1	NA	NA	DSM-5
Nevison_2020d	North America	2019	6-9	1	NA	NA	DSM-5
Ritvo_1989b	North America	1986	8-12	0	1	1	DSM-III
Windham_2010a	North America	2003	9	1	NA	NA	DSM-IV
Windham_2010b	North America	2007	9	1	NA	NA	DSM-IV
Zahorodny_2014	North America	2006	8	1	NA	NA	DSM-IV
Lotter_1996		1996	8-10	0	1	1	Kanner
Honda et al_1996	Asia	1994	5	0	1	0	ICD-10-DCR
Kim_2011	Asia	2006	7-12	0	1	1	DSM-IV

Tabela 5 – Metarregressão: grupo dos Escolares

	<i>beta</i>	SE	<i>p</i>
Continente			
Ásia	-1.32	0.19	< 0.0001
Europa	-1.17	0.17	< 0.0001
Oceania	- 0.97	0.36	0.007
Ano da prevalência	0.09	0.008	< 0.0001
Estudo de registro	0.64	0.20	0.001
Realizou rastreamento	- 0.82	0.40	0.04
Realizou entrevista diagnóstica	-1.35	0.69	0.05
Critério diagnóstico			
Kanner	-2.57	1.02	0.01
DSM-III-R	-1.85	0.60	0.002
DSM-5	0.79	0.18	< 0.0001
CID-9	-2.4	0.20	< 0.0001
CID-10	-0.20	0.18	0.28

Referências: Continente – América do Norte; Estudo de registro – Não; Realizou rastreamento – Não; Realizou entrevista diagnóstica – Não; Critério diagnóstico: DSM-IV/IV-TR.

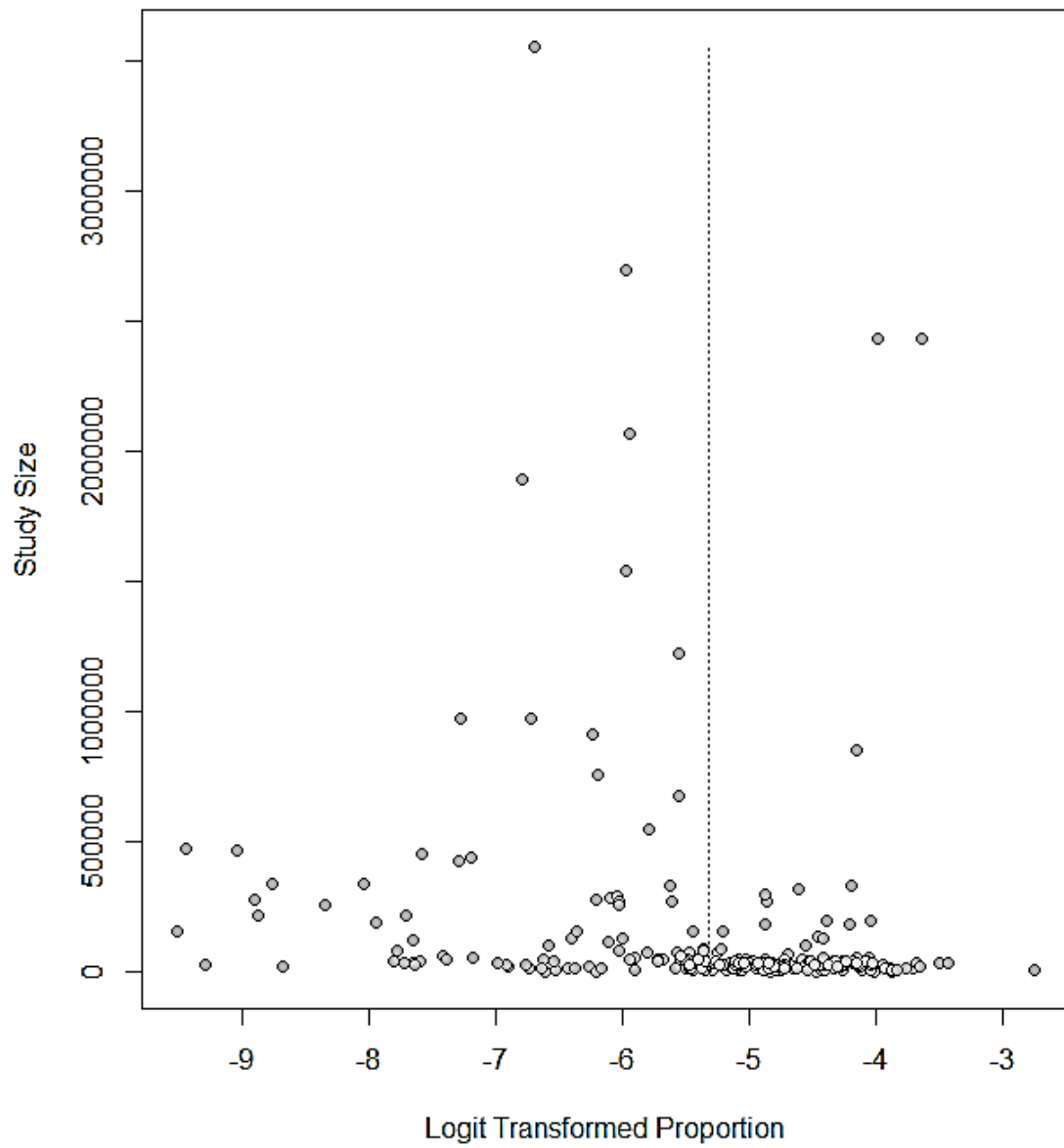


Figura 6 – *Funnel plot* dos estudos sobre Escolares

5.2.3 Resultados da metanálise em Adolescentes

A metanálise incluindo 12 estudos com 29.399 pessoas com TEA e 6.474.583 pessoas na população demonstrou prevalência de 22,34 em 10 mil pessoas (95% IC 9.40, 52.98). Nesse grupo de estudos, encontramos uma heterogeneidade de $\chi^2 = 17594.10$, $p < 0.001$ e I^2 Higgins = 100%, o que demonstra grande heterogeneidade entre os estudos.

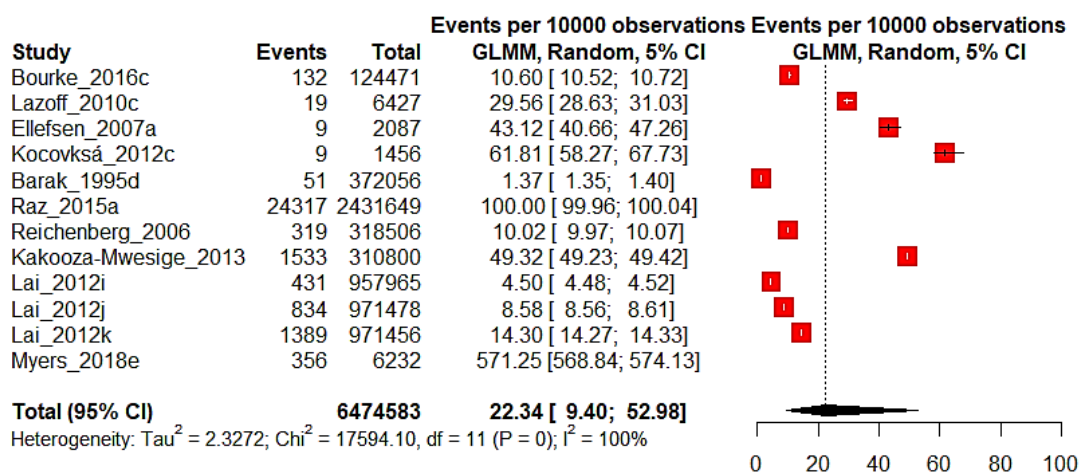


Figura 7 – Forest plot dos estudos sobre Adolescentes

A análise de metarregressão (Tabela 7) mostrou resultado significativo nas variáveis: do “Ano”, aumento de 0,15% a cada 10.000 pessoas (*estimate* 0.15 [IC 95% 0.0746 0.2262] p -value = 0.0001), de “Prevalência”, Ásia (*estimate* -2.65 [IC 95% -4.5000 -0.8019] e p -value = 0.005) e critérios diagnósticos CID-9 (*estimate* -3.06 [IC 95% 0.1266 6.0028] e p -value = 0.02) e CID-10 (*estimate* -0.03 IC 95% -0.1049 6.1755 e p -value = 0.97), que apresentaram cerca de 3,06 a mais que o DSM-IV, que é o grupo de referência.

Não detectamos efeito significativo nas variáveis “Desenho de estudo”, “Entrevista diagnóstica” e “Screening”. As variáveis “Entrevista diagnóstica” e “Screening” apresentaram também problemas de estimativa. A presença de poucos estudos, com alta variabilidade em suas características amostrais, pode gerar problemas de convergência no momento de calcular as medidas de prevalência corrigidas.

Na análise multivariável, apenas Ásia ($beta = -1.14, p = 0.01$) e Oceania ($beta = -2.25; p < 0.0001$); ano de prevalência ($beta = 0.30; p < 0.0001$) e critério CID-9 ($beta = 4.21; p = 0.001$) e CID-10 ($beta = 1.68, p = 0.009$) mantiveram significância.

O teste de regressão para assimetria no gráfico de funil mostrou resultado significativo ($t = -2.27, p = 0.0469$), compatível com a alta heterogeneidade mostrada entre os estudos.

Tabela 6 – Adolescentes: caracterização dos estudos incluídos

id	continent	year_prevalence	age_range	study_design_ register	diagnostic_ interview	screening	diagnostic_criteria
Bourke_2016c	Oceania	2010	15-19	1	NA	NA	DSM-IV
Lazoff_2010c	North America	2008	15-17	0	0	0	DSM-IV
Ellefsen_2007a	Europe	2002	15-17	0	1	1	ICD-10
Kocovksá_2012c	Europe	2009	15-16	0	1	0	ICD-10
Barak_1995d	Asia	1986	15-19	1	NA	NA	ICD-9
Raz_2015a	Asia	2011	15-19	1	NA	NA	DSM-IV
Reichenberg_2006	Asia	2001	17	1	NA	NA	ICD-10
Kakooza-Mwesige_2013	Oceania	2016	15-19	1	NA	NA	DSM-IV
Lai_2012i	Asia	2004	15-17	1	NA	NA	DSM-IV
Lai_2012j	Asia	2007	15-17	1	NA	NA	DSM-IV
Lai_2012k	Asia	2010	15-17	1	NA	NA	DSM-IV
Myers_2018e	North America	2015	15-19	1	NA	NA	DSM-IV

Tabela 7 – Metarregressão: grupo dos Adolescentes

	<i>beta</i>	SE	<i>p</i>
Continente			
Ásia	-2.65	0.94	0.005
Europa	-1.01	1.18	0.39
Oceania	-1.78	1.16	0.12
Ano da prevalência	0.15	0.04	0.0001
Estudo de registro	-0.80	1.01	0.43
Realizou rastreamento	0.19	0.38	0.51
Realizou entrevista diagnóstica	0.54	0.33	0.09
Critério diagnóstico			
CID-9	-3.06	1.36	0.02
CID-10	-0.03	0.88	0.97

Referências: Continente – América do Norte; Estudo de registro – Não; Realizou rastreamento – Não; Realizou entrevista diagnóstica – Não; Critério diagnóstico: DSM-IV/IV-TR.

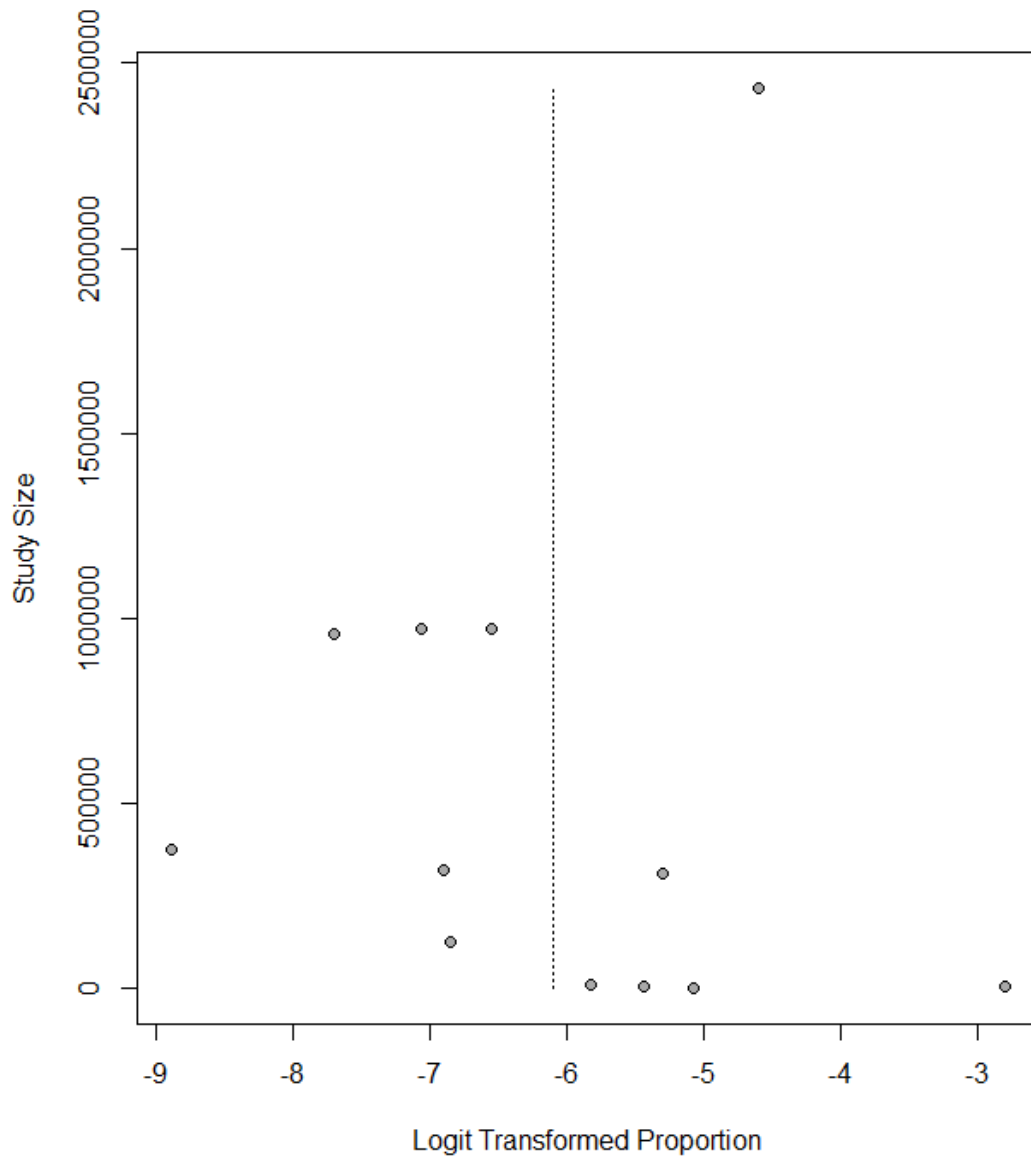


Figura 8 – *Funnel plot* dos estudos sobre Adolescentes

5.3 Resultados da amostra escolar e CAST

A amostra foi composta por 7.726 crianças e adolescentes de 20 escolas públicas da cidade de São Caetano do Sul, SP (mínimo de 92 e máximo de 752 participantes por escola), cursando do 2º ao 9º ano do ensino fundamental. Os participantes apresentavam de sete a 17 anos no momento da avaliação (média 11,03; D.P.: 2,67), sendo que 50,8% eram do sexo masculino. Dos participantes, 77,5% declararam-se da cor branca, 18,4% parda, 2,2 % negra, 1,6% amarela e 0,6% indígena.

A AFC partiu da publicação de Sun et al. (2014), em que 16 itens estão ligados ao fator “Problemas sociais” (Q.01, Q.02, Q.03, Q.05, Q.08, Q.10, Q.11, Q.13, Q.15, Q.16, Q.17, Q.21, Q.23, Q.24, Q.27 e Q.31) e 12 itens ao fator “Inflexibilidade” (Q.07, Q.09, Q.18, Q.20, Q.25, Q.28, Q.29, Q.30, Q.32, Q.34, Q.36, Q.37). Portanto, no total, foram analisados 28 itens. Esse modelo retornou os seguintes índices de adequação: Comparative Fit Index (CFI) = 0.844, RMSA= 0.046, Tucker-Lewis Index (TLI) = 0.831, Standardized Root Mean Square Residual (SRMR) = 0.097. Tais índices mostram que o modelo proposto não é adequado à nossa amostra brasileira (ver Tabela 7).

Tabela 8 – Índices baseados no modelo de Sun et al. (2014)

User model versus baseline model:

Comparative Fit Index (CFI)	0.844	0.772
Tucker-Lewis Index (TLI)	0.831	0.753
Robust Comparative Fit Index (CFI)		NA
Robust Tucker-Lewis Index (TLI)		NA

Root Mean Square Error of Approximation:

RMSEA		0.046	0.047
90 Percent Confidence Interval	0.045	0.048	0.045 0.048
P-value RMSEA <= 0.05		1.000	1.000
Robust RMSEA			NA
90 Percent Confidence Interval			NA NA

A Tabela 9 mostra as cargas fatoriais referentes a esse modelo – e, como se pode observar, alguns itens tiveram cargas fatoriais baixas (a saber, Q08, Q24 e Q35) e um item, Q31, tinha sua carga fatorial significativa (superior a 0,4), mas negativa. Analiticamente, seis itens de controle sobre o desenvolvimento geral (3, 4, 12, 22, 26 e 33) não foram utilizados no contexto analítico nem são utilizados para a pontuação total.

Tabela 9 – Cargas fatoriais padronizadas para os itens da CAST baseadas na solução de Sun et al. (2014)

Fator	Item	Carga fatorial	Erro padrão	p-valor
Problemas sociais	1	0.715	0.027	<0.001
Problemas sociais	2	0.529	0.026	<0.001
Problemas sociais	5	0.547	0.030	<0.001
Problemas sociais	8	-0.196	0.025	<0.001
Problemas sociais	10	0.694	0.022	<0.001
Problemas sociais	11	0.612	0.026	<0.001
Problemas sociais	13	0.536	0.027	<0.001
Problemas sociais	15	0.388	0.029	<0.001
Problemas sociais	16	0.343	0.032	<0.001
Problemas sociais	17	0.427	0.036	<0.001
Problemas sociais	21	0.523	0.051	<0.001
Problemas sociais	23	0.507	0.024	<0.001
Problemas sociais	24	-0.032	0.025	<0.001
Problemas sociais	27	0.456	0.029	<0.001
Problemas sociais	31	-0.457	0.027	<0.001
Problemas sociais	35	-0.074	0.026	<0.001
Inflexibilidade	7	0.234	0.023	<0.001
Inflexibilidade	9	0.605	0.022	<0.001
Inflexibilidade	18	0.563	0.022	<0.001
Inflexibilidade	20	0.422	0.023	<0.001
Inflexibilidade	25	0.680	0.022	<0.001
Inflexibilidade	28	0.640	0.028	<0.001
Inflexibilidade	29	0.462	0.021	<0.001
Inflexibilidade	30	0.607	0.023	<0.001
Inflexibilidade	32	0.678	0.019	<0.001
Inflexibilidade	34	0.633	0.025	<0.001
Inflexibilidade	36	0.700	0.017	<0.001
Inflexibilidade	37	0.721	0.025	<0.001

Com base nesse modelo de dois fatores de 28 itens, retiramos os itens com as menores cargas fatoriais e aquele que pode ter gerado uma má interpretação por parte dos pais. Dessa forma, os itens Q.08, Q.24, Q.31 e Q.35 foram excluídos. No fator “Problemas sociais”, ficaram os itens: Q.01, Q.02, Q.03, Q.05, Q.10, Q.11, Q.13, Q.15, Q.16, Q.17, Q.21, Q.23, Q.27. No fator “Inflexibilidade”, temos os itens: Q.07, Q.09, Q.18, Q.20, Q.25, Q.28, Q.29, Q.30, Q.32, Q.34, Q.36 e Q.37. Observe-se a Tabela 9.

Tabela 10 – Dados da dificuldade e discriminação do item para os fatores “Problemas sociais” e “Inflexibilidade”

Fator “Problemas sociais”			Fator “Inflexibilidade”		
##			##		
##	Call:		##	Call:	
##	grm(data = cast_social)		##	grm(data = cast_infle)	
##			##		
##	Coefficients:		##	Coefficients:	
##	Extrmt1	Dscrnm	##	Extrmt1	Dscrnm
##	Q3.01	1.996 2.177	##	Q3.07	0.629 0.459
##	Q3.02	1.909 1.379	##	Q3.09	1.678 1.224
##	Q3.05	2.119 1.667	##	Q3.18	1.491 1.139
##	Q3.10	1.544 2.154	##	Q3.20	1.483 0.841
##	Q3.11	2.029 1.362	##	Q3.25	1.754 1.699
##	Q3.13	2.142 1.132	##	Q3.28	2.305 1.501
##	Q3.15	2.374 0.927	##	Q3.29	0.546 0.874
##	Q3.16	2.904 0.929	##	Q3.30	1.690 1.477
##	Q3.17	2.837 1.299	##	Q3.32	1.174 1.411
##	Q3.21	3.909 1.208	##	Q3.34	1.998 1.548
##	Q3.23	2.227 0.641	##	Q3.36	0.950 1.623
##	Q3.27	2.593 0.892	##	Q3.37	2.071 1.919
##			##		
##	Log.Lik: -15684.83		##	Log.Lik: -22810.82	

A concepção do modelo multidimensional proposto para esta tese é apresentado na Figura 9, na qual os retângulos representam as variáveis observáveis no modelo, também conhecidas como variáveis ou itens manifestos, e os círculos representam os fatores latentes.

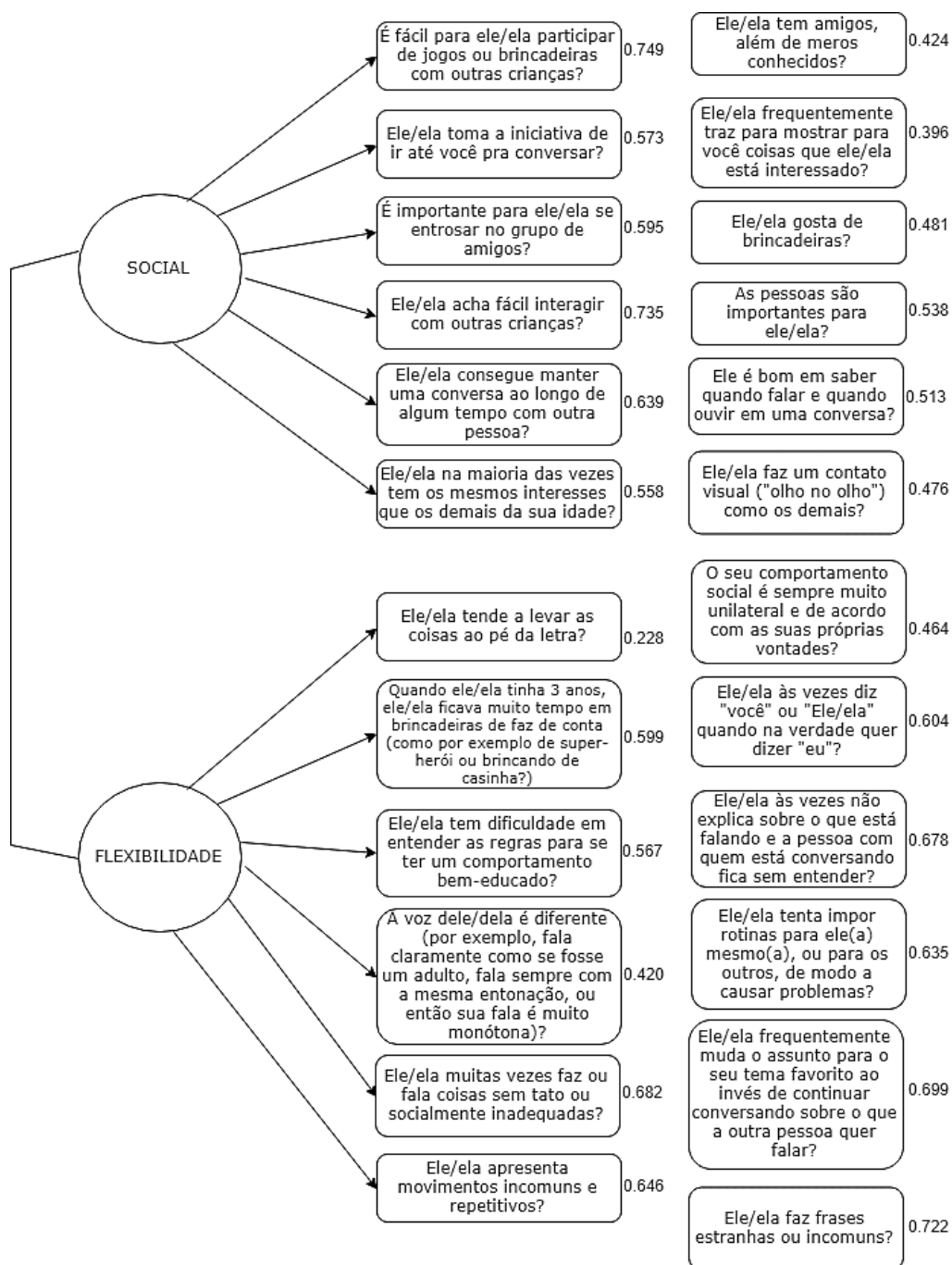


Figura 9 – Diagrama do modelo multidimensional revisado de análise fatorial

Essa revisão do modelo retornou um bom ajuste (CFI = 0.940, SRMR = 0.074, TLI = 0.934, RSMEA = 0.031). Ainda, a correlação entre os dois fatores, “Problemas sociais” e “Inflexibilidade”, mostrou-se positiva e moderada ($r = 0.514$, p -valor < 0.001). A Tabela 11 mostra os dois parâmetros dos 24 itens, as cargas fatoriais e os limiares (*thresholds*), que são unidades típicas do contexto de análise fatorial confirmatória.

Tabela 11 – Cargas fatoriais padronizadas e limiares baseados na versão revisada após exclusão de itens

Fator	Itens	Carga fatorial	Erro padrão da carga fatorial	p-valor da carga fatorial	Limiares	Erro padrão do limiar	p-valor do limiar
Problemas Sociais	1	0.749	0.026	<0.001	1.544	0.030	<0.001
Problemas Sociais	2	0.573	0.026	<0.001	1.187	0.024	<0.001
Problemas Sociais	5	0.595	0.029	<0.001	1.453	0.028	<0.001
Problemas Sociais	10	0.735	0.021	<0.001	1.194	0.024	<0.001
Problemas Sociais	11	0.639	0.026	<0.001	1.250	0.025	<0.001
Problemas Sociais	13	0.558	0.027	<0.001	1.175	0.024	<0.001
Problemas Sociais	15	0.424	0.029	<0.001	1.130	0.024	<0.001
Problemas Sociais	16	0.396	0.032	<0.001	1.367	0.027	<0.001
Problemas Sociais	17	0.481	0.035	<0.001	1.665	0.032	<0.001
Problemas Sociais	21	0.538	0.052	<0.001	2.116	0.046	<0.001
Problemas Sociais	23	0.513	0.025	<0.001	0.801	0.021	<0.001
Problemas Sociais	27	0.476	0.029	<0.001	1.195	0.024	<0.001
Inflexibilidade	7	0.228	0.023	<0.001	0.172	0.019	<0.001
Inflexibilidade	9	0.599	0.022	<0.001	0.977	0.022	<0.001
Inflexibilidade	18	0.567	0.022	<0.001	0.833	0.021	<0.001
Inflexibilidade	20	0.420	0.023	<0.001	0.669	0.020	<0.001
Inflexibilidade	25	0.682	0.022	<0.001	1.223	0.025	<0.001
Inflexibilidade	28	0.646	0.028	<0.001	1.489	0.029	<0.001
Inflexibilidade	29	0.464	0.021	<0.001	0.256	0.019	<0.001
Inflexibilidade	30	0.604	0.023	<0.001	1.098	0.023	<0.001
Inflexibilidade	32	0.678	0.019	<0.001	0.750	0.021	<0.001
Inflexibilidade	34	0.635	0.025	<0.001	1.322	0.026	<0.001
Inflexibilidade	36	0.699	0.018	<0.001	0.655	0.020	<0.001
Inflexibilidade	37	0.722	0.025	<0.001	1.517	0.029	<0.001

No fator “Problemas sociais”, os itens de maiores cargas fatoriais, ou seja, aqueles itens que melhor se correlacionam com o fator, foram os itens 1 – “É fácil para ele/ela participar de jogos ou brincadeiras com outras crianças?”; e 10 – “Ele/ela acha fácil interagir com outras crianças?” (carga fatorial = 0,749 e 0,735, respectivamente). Limiares estão em *logit* e, quanto maior o valor, maior é o traço latente necessário para que o item em questão seja endossado: por exemplo, o item de maior limiar foi o item 21 (limiar = 2,116), o que implica que apenas crianças com um traço latente alto de 2,116 para “Problemas sociais” (que é o fator em que o item 21 está ligado) terão esse item endossado como “não”.

A Figura 10 representa a curva total de informação dos fatores “Problemas sociais” e “Inflexibilidade”. Tal gráfico permite entender em que regiões do espectro está o fator em avaliação. No fator “Problemas sociais”, temos mais precisão. Nota-se que o pico de informação está centrado de 2, indicando que os conjuntos de itens do fator “Problemas sociais” são mais apropriados para rastrear indivíduos com prejuízos moderados, já que 2 equivaleria a dois desvios padrões do traço “Problemas sociais”. No fator “Inflexibilidade”, o item de maior carga fatorial foi o Q.37 (carga fatorial = 0,722), que também foi o item com maior limiar sintomatológico (limiar = 1,517). A curva de informações do fator “Inflexibilidade” mostrou-nos que o maior pico de informação está localizado por volta de dois desvios padrões.

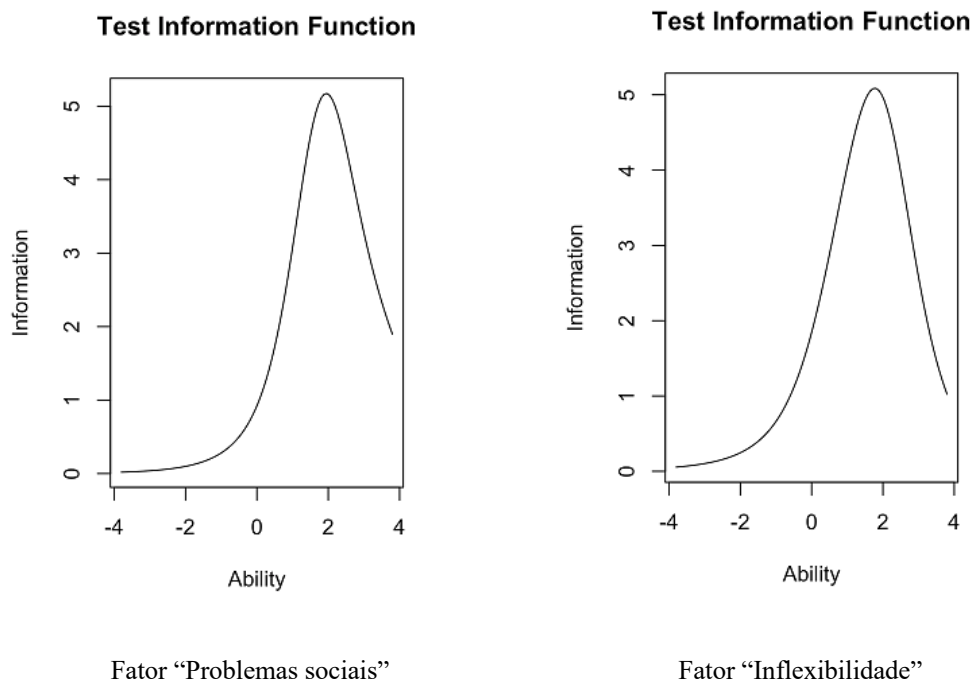


Figura 10 – Curva de informação para os fatores “Problemas sociais” e “Inflexibilidade”

Considerando que os itens foram pontuados na direção da patologia e que, na escala da CAST, quanto mais pontos, mais sintomas presentes, nos eixos x da Figura 10, valores positivos representam problemas e inabilidades. As duas curvas de informação mostram que a pontuação dos itens está na região entre médio para grave: o CAST mensura crianças com problemas, mas não crianças com muitos problemas, que seriam representados acima de três desvios padrões. A escala não é adequada para rastrear a outra extremidade do eixo (casos típicos), em que se pode observar que os valores de informação são próximos de zero (crianças com poucos sintomas).

6 DISCUSSÃO

6.1 Metanálise

Na metanálise, investigamos a estimativa média combinada de casos de TEA por subgrupos de idade (Pré-escolares, Escolares e Adolescentes). A estimativa entre os Pré-escolares foi de 46,64 por 10.000; nos Escolares, de 48,94 por 10.000; e nos Adolescentes, foi de 22,34 por 10.000. Como já discutido, revisões sobre o tema têm apontado heterogeneidade dos estudos, relacionada ao número total da amostra, representatividade, critérios diagnósticos e método para identificação dos casos, especialmente na forma de coletar dados e nas diferentes fases da coleta. Essa variabilidade nos métodos de estudo limita a estimativa de uma prevalência média, obstáculo também encontrado neste estudo.

Um aspecto que torna difícil a comparação da prevalência foi a variação da faixa etária estudada. Dessa forma, escolhemos estudar por grupos de faixas etárias e analisar os dados até 19 anos de idade, pelos seguintes motivos: (i) para condensarmos grupos mais homogêneos; (ii) pela apresentação dos sintomas, que são diferentes ao longo da vida – seria, portanto, mais confiável agrupar sujeitos de idades próximas; (iii) pelo fato de que os sujeitos recebem diagnóstico em tempos diferentes da vida – e, como a maioria dos estudos encontrados utilizou registros, analisar adultos poderia não corresponder, de fato, à prevalência naquela faixa etária, mas à prevalência acumulada, que cada sujeito teria recebido ao longo da vida.

Outro dado que documentamos, condizente com a literatura, foi o de um maior número de estudos realizados no continente americano em relação aos outros continentes: 46% dos estudos foram realizados nos Estados Unidos, tornando a América do Norte o continente com a maior prevalência média comparado aos demais. Isso, porém, aponta tão somente para o fato de que sabemos mais da realidade norte-americana em termos de prevalência do que do restante dos outros continentes, descoberta esta que ressalta a necessidade de infraestrutura aprimorada para serviços de diagnóstico. A realização de mais estudos em outras regiões pode trazer informações sobre diferentes características raciais, étnicas e geográficas e criar estratégias para fornecer acesso equitativo a avaliações e serviços.

Análises de subgrupo revelaram diferença significativa na prevalência de TEA na faixa dos Escolares, quando comparada a outros grupos etários analisados nesta tese. Essa diferença pode estar relacionada a: (i) maior procura por atendimento, uma vez que os sintomas ficam mais evidentes; (ii) ao fato de ser mais fácil para os profissionais identificarem os sintomas; (iii) ao fato de os atrasos não serem tênues em relação ao desenvolvimento, o que facilita o preenchimento de instrumentos de rastreamento e de diagnóstico.

Em relação à variável “Ano de prevalência”, em todos os grupos, os resultados mostraram que, a cada ano de publicação, o aumento é de 0,09% a cada 10.000 pessoas, ou seja, quase 1% por década (0,9%). Dessa forma, o aumento no número de casos discutidos na literatura é condizente com o que encontramos.

As diferenças nos métodos utilizados em diferentes estudos epidemiológicos podem resultar em diferenças nas estimativas de prevalência. No grupo de Pré-

escolares, o desenho do estudo em forma de registro – ou se foram utilizados *screening* ou intervenção diagnóstica – não foi uma variável significativa. Encontramos, na literatura, dificuldade de identificação de casos nessa faixa etária, seja pela menor procura por parte dos cuidadores, seja pela dificuldade de os profissionais detectarem atrasos, ou quando detectam, dificuldades em separar o diagnóstico de TEA de outros, como, por exemplo, o transtorno do desenvolvimento da linguagem (TDL), ou déficit intelectual. Com instrumentos sensíveis e profissionais mais qualificados, é provável que a detecção precoce de TEA aumentaria.

Em relação aos critérios diagnósticos, o DSM-IV apresentou significância quando comparado à CID-9, CID-10 e critérios de Kanner, que parecem contar pouco para a prevalência média da população. É preciso considerar que a maior parte dos estudos se deu nos anos em que os critérios que vigoravam eram o DSM-IV (1994-2012), o que pode ter influenciado os dados encontrados. As diferenças entre DSM-IV e DSM-5 não foram significativas na prevalência.

Nos estudos de prevalência encontrados, prevaleceu a coleta por meio de registros de caso (256 estudos) – e, no grupo de Pré-escolares, a adoção majoritária desse método apresentou uma diferença ainda maior em comparação com os demais grupos etários (dos 63 estudos encontrados, 49 estudos são de registro, ou seja, 77,8%). Se a revisão de registros for utilizada como procedimento principal para rastrear e para confirmar o diagnóstico, as chances de superestimar a amostra são mais altas, devido ao fato de muitos casos não receberem avaliação detalhada para o diagnóstico de TEA. Ainda nesse grupo, o número da amostra total teve a maior variabilidade: de 374 a 5.851.785 de sujeitos, o que constitui uma das fontes de heterogeneidade no grupo.

O grupo dos Escolares constituiu o grupo em que encontramos mais artigos (249 estudos), e acreditamos que possa ser pelas questões já discutidas anteriormente. Os dados estatísticos também apontaram que foi o grupo com mais significância entre as variáveis estudadas. O desenho de estudo em forma de registro foi significativo apresentando uma prevalência média de 0,64% maior quando a forma de coletar o dado é via registro.

Ainda nesse grupo, a variável “Entrevista diagnóstica” mostrou-se significativa e chama a atenção por ter uma prevalência média 1,3% menor do que os estudos que não fizeram entrevista diagnóstica, o que parece significar que os estudos que somente rastreiam tendem a diagnosticar mais. O tamanho da amostra variou de 246 a 3.551.306 indivíduos, o que sabemos que afeta a variância.

Para Adolescentes, na fase inicial, excluimos muitos estudos por serem amostras já presentes em outros grupos, o que pode trazer dados pouco confiáveis, como já discutimos. Há, assim, menos estudos nessa faixa etária. A população geral de Adolescentes variou de 365 a 585.825. Houve, porém, a maior estimativa de aumento de prevalência (0,15 por ano, ou seja 1,8 a cada década) quando esta foi comparada aos outros grupos, o que pode estar relacionado a uma prevalência acumulada, e não necessariamente um aumento real.

6.2 Amostra escolar e CAST

Nas análises realizadas a escala CAST, mostrou-se um bom instrumento para identificar crianças que estão no espectro autista em grau moderado para grave. No

entanto, não é eficaz em identificar extremos, ou seja, crianças muito graves ou crianças com poucos sintomas.

Como discutimos, o monitoramento do desenvolvimento das crianças por meio do uso de ferramentas de triagem tem como objetivo identificar crianças que precisam de intervenção. Para rastreamento em amostra comunitária, a CAST pode ser um instrumento interessante, pois demonstrou identificar alguns graus de TEA. Além disso, não é protegida por direitos autorais. Portanto, é possível haver acesso gratuito e, como já referido, menores custos para sua aplicação.

6.3 Limitações

A revisão sistemática identificou um número expressivo de estudos originais. Estes apresentam grande heterogeneidade, o que se constitui em uma significativa limitação para a interpretação das estimativas agregadas da prevalência do TEA.

Na análise do instrumento da CAST, não foi realizada uma análise de invariância para verificar se as mesmas propriedades psicométricas funcionam de forma igual para meninos e meninas. Essa análise não foi realizada porque não colocamos como prioridade encontrar tais dados nesse momento, uma vez que a extração dos artigos para metanálise foi muito intensa. Ainda sobre a CAST, não há análises psicométricas consistentes que validem sua utilização até o momento. Portanto, os dados desta tese também devem ser interpretados com cautela.

6.4 Análises futuras

Para estudos futuros, sugerimos analisar outras variáveis como: (i) diferença na prevalência entre diferentes escalas; (ii) quais escalas e instrumentos diagnósticos mais utilizados; (iii) porcentagem de estudo com instrumentos padronizados.

Sugerimos também avaliar a prevalência em adultos, mas seriam necessários estudos com avaliação independente realizada pelos investigadores e considerar apenas os sintomas atuais. Nossa busca original resultou em apenas um estudo que não foi de registro na amostra acima de 20 anos (Kocovksá, 2012).

Por fim, sugere-se uma análise de invariância no instrumento CAST, a fim de verificar se os itens da escala discriminam igualmente o sexo feminino e masculino para efeitos de diagnóstico de TEA, ou se há divergência quanto a essa variável.

7 CONCLUSÃO

Entre os objetivos deste estudo, estão: (i) identificar estudos epidemiológicos de prevalência do TEA; (ii) estimar globalmente a prevalência agregada de TEA; (iii) identificar possíveis fatores relacionados à variabilidade nas estimativas entre os estudos encontrados, como método, fatores ambientais e geográficos e ano de realização dos estudos; (iv) Investigar a validade de constructo do instrumento CAST e (v) inspecionar a distribuição informacional da CAST.

Encontramos uma prevalência média entre os Pré-escolares de 46,64 por 10.000; nos Escolares, de 48,94 por 10.000; e nos Adolescentes, foi de 22,34 por 10.000.

Foram selecionados para a metanálise estudos de prevalência do TEA publicados entre os anos de 1954 e 2020, num total de 19.312 resumos e após as etapas de análises, 324 artigos entraram para metanálise. Verificamos uma significativa heterogeneidade entre os estudos, com uma maior prevalência média da América do Norte, podendo ser relacionada à maior recorrência de estudos nessa região. Concluimos, portanto, que há necessidade de mais dados de prevalência oriundos de outras regiões geográficas, a fim de identificar possíveis diferenças etiológicas e para que políticas públicas sejam propostas e/ou aprimoradas para aumentar a identificação e intervenção no TEA.

Em relação aos métodos empregados nos estudos de prevalência, concluimos que é necessário que pesquisas futuras planejem protocolos mais elaborados e

sistematizados para a identificação do TEA para além da coleta de registros. Expandir o escopo de investigação para além dos registros tenderia a evitar as chances de subestimar a prevalência, além de que a utilização de diferentes métodos para identificar o transtorno traria benefícios no que diz respeito à ampliação do conhecimento na área – um dos objetivos desta tese, inclusive.

Ressalte-se, por sinal, além da heterogeneidade encontrada, o fato de que nem sempre são utilizados instrumentos seguros para essa identificação, o que requer que as pesquisas futuras também se atentem a esse detalhe.

No que diz respeito especificamente a um desses instrumentos, o CAST, um dos objetos de estudo desta tese, concluímos que as avaliações psicométricas do instrumento podem ajudar-nos a identificar crianças com TEA na realidade brasileira, com custos não proibitivos.

Encontramos que a correlação da CAST de dois fatores se mostrou positiva e moderada.

As curvas de informação da CAST mostraram que a escala mensura crianças com problemas, mas não crianças com muitos problemas. O fato de o instrumento não ter se mostrado eficaz na identificação de casos extremos (crianças muito graves ou crianças com poucos sintomas) deve ser levado em consideração, além de levantar também a necessidade de utilizar outros instrumentos no rastreamento de novos casos e monitoramento continuado do número de crianças e adolescentes com TEA em nossa comunidade.

8 REFERÊNCIAS

Akhter, S., Hussain, A., Shefa, J., Kundu, G. K., Rahman, F., & Biswas, A. (2018). Prevalence of Autism Spectrum Disorder (ASD) among the children aged 18-36 months in a rural community of Bangladesh: A cross sectional study. *F1000Research*, 7, 424. <https://doi.org/10.12688/f1000research.13563.1>

Al-Mamri, W., Idris, A. B., Dakak, S., Al-Shekaili, M., Al-Harathi, Z., Alnaamani, A. M., Alhinai, F. I., Jalees, S., Al Hatmi, M., El-Naggari, M. A., & Islam, M. M. (2019). Revisiting the Prevalence of Autism Spectrum Disorder among Omani Children: A multicentre study. *Sultan Qaboos University medical journal*, 19(4), e305–e309. <https://doi.org/10.18295/squmj.2019.19.04.005>

Alshaban, F., Aldosari, M., Al-Shammari, H., El-Hag, S., Ghazal, I., Tolefat, M., Ali, M., Kamal, M., Abdel Aati, N., Abeidah, M., Saad, A. H., Dekair, L., Al Khasawneh, M., Ramsay, K., & Fombonne, E. (2019). Prevalence and correlates of autism spectrum disorder in Qatar: a national study. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 60(12), 1254–1268. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13066>

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (1980). *DSM-III of the American Psychiatric Assoc.*

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (1995). *DSM-IV* (Dayse Batista, Trad.). Artes Médicas.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (2013). *DSM-5* (Dayse Batista, Trad.). Artes Médicas.

Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2002 Principal Investigators, & Centers for Disease Control and Prevention (2007). Prevalence of autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, United States, 2002. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002)*, 56(1), 12–28.

Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators, & Centers for Disease Control and Prevention (2012). Prevalence of autism spectrum disorders--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002)*, 61(3), 1–19.

Baio, J., Wiggins, L., Christensen, D. L., Maenner, M. J., Daniels, J., Warren, Z., Kurzius-Spencer, M., Zahorodny, W., Robinson Rosenberg, C., White, T., Durkin, M. S., Imm, P., Nikolaou, L., Yeargin-Allsopp, M., Lee, L. C., Harrington, R., Lopez, M., Fitzgerald, R. T., Hewitt, A., Pettygrove, S., ... Dowling, N. F. (2018). Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002)*, 67(6), 1–23. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6706a1>

Baird, G., Charman, T., Baron-Cohen, S., Cox, A., Swettenham, J., Wheelwright, S., & Drew, A. (2000). A screening instrument for autism at 18 months of age: a 6-year follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(6), 694–702. <https://doi.org/10.1097/00004583-200006000-00007>

Baird, G., Charman, T., Pickles, A., Chandler, S., Loucas, T., Meldrum, D., Carcani-Rathwell, I., Serkana, D., & Simonoff, E. (2008). Regression, developmental trajectory and associated problems in disorders in the autism spectrum: the SNAP study. *Journal of autism and developmental disorders*, 38(10), 1827–1836. <https://doi.org/10.1007/s10803-008-0571-9>

Baranek G. T. (1999). Autism during infancy: a retrospective video analysis of sensory-motor and social behaviors at 9-12 months of age. *Journal of autism and developmental disorders*, 29(3), 213–224. <https://doi.org/10.1023/a:1023080005650>

Baron-Cohen, S., Hoekstra, R. A., Knickmeyer, R., & Wheelwright, S. (2006). The Autism-Spectrum Quotient (AQ)--adolescent version. *Journal of autism and developmental disorders*, 36(3), 343–350. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0073-6>

Baron-Cohen, S., Scott, F. J., Allison, C., Williams, J., Bolton, P., Matthews, F. E., & Brayne, C. (2009). Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 194(6), 500–509. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.059345>

Baron-Cohen, S., Scott, F. J., Allison, C., Williams, J., Bolton, P., Matthews, F. E., & Brayne, C. (2009). Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 194(6), 500–509. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.059345>

Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Cox, A., Baird, G., Charman, T., Swettenham, J., Drew, A., & Doehring, P. (2000). Early identification of autism by the CHecklist for Autism in Toddlers (CHAT). *Journal of the Royal Society of Medicine*, *93*(10), 521–525. <https://doi.org/10.1177/014107680009301007>

Begeer, S., Bouk, S. E., Boussaid, W., Terwogt, M. M., & Koot, H. M. (2009). Underdiagnosis and referral bias of autism in ethnic minorities. *Journal of autism and developmental disorders*, *39*(1), 142–148. <https://doi.org/10.1007/s10803-008-0611-5>

Benedetto, L., Cucinotta, F., Maggio, R., Germanò, E., De Raco, R., Alquino, A., Impallomeni, C., Siracusano, R., Vetri, L., Roccella, M., Ingrassia, M., & Gagliano, A. (2021). One-Year Follow-Up Diagnostic Stability of Autism Spectrum Disorder Diagnosis in a Clinical Sample of Children and Toddlers. *Brain sciences*, *11*(1), 37. <https://doi.org/10.3390/brainsci11010037>

Bentler P. M. (1990). Comparative fit indexes in structural models. *Psychological bulletin*, *107*(2), 238–246. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.107.2.238>

Berlin, L. J., Brooks-Gunn, J., McCarton, C., & McCormick, M. C. (1998). The effectiveness of early intervention: examining risk factors and pathways to enhanced development. *Preventive medicine*, *27*(2), 238–245. <https://doi.org/10.1006/pmed.1998.0282>

Bishop, D. V., & Norbury, C. F. (2002). Exploring the borderlands of autistic disorder and specific language impairment: a study using standardised diagnostic instruments. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *43*(7), 917–929. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00114>

Bougeard, C., Picarel-Blanchot, F., Schmid, R., Campbell, R., & Buitelaar, J. (2021). Prevalence of Autism Spectrum Disorder and Co-morbidities in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review. *Frontiers in psychiatry*, *12*, 744709. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.744709>

Browne, M. W. Browne, & Cudeck, R. (1992), Alternative Ways of Assessing Model Fit, *Sociological Methods & Research*, *21*, (2), 230-258 25. <https://doi.org/10.1177/0049124192021002005>

Brugha, T., Bankart, J., McManus, S., & Gullon-Scott, F. (2018). CDC autism rate: misplaced reliance on passive sampling? *Lancet (London, England)*, *392*(10149), 732–733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31494-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31494-6)

Bryson, S. E., Rogers, S. J., & Fombonne, E. (2003). Autism spectrum disorders: early detection, intervention, education, and psychopharmacological management. *Canadian journal of psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, *48*(8), 506–516. <https://doi.org/10.1177/070674370304800802>

Chakrabarti, S., & Fombonne, E. (2001). Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA*, *285*(24), 3093–3099. <https://doi.org/10.1001/jama.285.24.3093>

Chasson, G.S., Harris, G.E. & Neely, W.J. Cost Comparison of Early Intensive Behavioral Intervention and Special Education for Children with Autism. *J Child Fam Stud* *16*, 401–413 (2007). <https://doi.org/10.1007/s10826-006-9094-1>

Christensen, D. L., Baio, J., Van Naarden Braun, K., Bilder, D., Charles, J., Constantino, J. N., Daniels, J., Durkin, M. S., Fitzgerald, R. T., Kurzius-Spencer, M., Lee, L. C., Pettygrove, S., Robinson, C., Schulz, E., Wells, C., Wingate, M. S., Zahorodny, W., Yeargin-Allsopp, M., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2016). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002)*, *65*(3), 1–23. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6503a1>

Christensen, D. L., Baio, J., Van Naarden Braun, K., Bilder, D., Charles, J., Constantino, J. N., Daniels, J., Durkin, M. S., Fitzgerald, R. T., Kurzius-Spencer, M., Lee, L. C., Pettygrove, S., Robinson, C., Schulz, E., Wells, C., Wingate, M. S., Zahorodny, W., Yeargin-Allsopp, M., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2016). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002)*, *65*(3), 1–23. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6503a1>

Clifford, S. M., & Dissanayake, C. (2008). The early development of joint attention in infants with autistic disorder using home video observations and parental interview. *Journal of autism and developmental disorders*, *38*(5), 791–805. <https://doi.org/10.1007/s10803-007-0444-7>

Cohen, A. J., Brauer, M., Burnett, R., Anderson, H. R., Frostad, J., Estep, K., Balakrishnan, K., Brunekreef, B., Dandona, L., Dandona, R., Feigin, V., Freedman, G., Hubbell, B., Jobling, A., Kan, H., Knibbs, L., Liu, Y., Martin, R., Morawska, L., Pope, C. A., 3rd, ... Forouzanfar, M. H. (2017). Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet (London, England)*, *389*(10082), 1907–1918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30505-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30505-6)

Constantino, J. N., & Charman, T. (2016). Diagnosis of autism spectrum disorder: reconciling the syndrome, its diverse origins, and variation in expression. *The Lancet. Neurology*, *15*(3), 279–291. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00151-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00151-9)

Costa, L. G., Chang, Y. C., & Cole, T. B. (2017). Developmental Neurotoxicity of Traffic-Related Air Pollution: Focus on Autism. *Current environmental health reports*, 4(2), 156–165. <https://doi.org/10.1007/s40572-017-0135-2>

Davidovitch, M., Holtzman, G., & Tirosh, E. (2001). Autism in the Haifa area--an epidemiological perspective. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*, 3(3), 188–189.

Dawson, G., Jones, E. J., Merkle, K., Venema, K., Lowy, R., Faja, S., Kamara, D., Murias, M., Greenson, J., Winter, J., Smith, M., Rogers, S. J., & Webb, S. J. (2012). Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(11), 1150–1159. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.08.018>

Dawson, G., Rogers, S., Munson, J., Smith, M., Winter, J., Greenson, J., Donaldson, A., & Varley, J. (2010). Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics*, 125(1), e17–e23. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0958>

De Vries P. J. (2016). Thinking globally to meet local needs: autism spectrum disorders in Africa and other low-resource environments. *Current opinion in neurology*, 29(2), 130–136. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000297>

De Roberto, et al. (2009). *Epidemiologia*. Atheneu.

Dickerson, A. S., Rahbar, M. H., Han, I., Bakian, A. V., Bilder, D. A., Harrington, R. A., Pettygrove, S., Durkin, M., Kirby, R. S., Wingate, M. S., Tian, L. H., Zahorodny, W. M., Pearson, D. A., Moyé, L. A., 3rd, & Baio, J. (2015). Autism spectrum disorder prevalence and proximity to industrial facilities releasing arsenic, lead or mercury. *The Science of the total environment*, 536, 245–251. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.07.024>

Divan, G., Vajaratkar, V., Desai, M. U., Strik-Lievers, L., & Patel, V. (2012). Challenges, coping strategies, and unmet needs of families with a child with autism spectrum disorder in Goa, India. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 5(3), 190–200. <https://doi.org/10.1002/aur.1225>

Ehlers, S., Gillberg, C., & Wing, L. (1999). A screening questionnaire for Asperger syndrome and other high-functioning autism spectrum disorders in school age children. *Journal of autism and developmental disorders*, 29(2), 129–141. <https://doi.org/10.1023/a:1023040610384>

Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y. J., Kim, Y. S., Kauchali, S., Marcín, C., Montiel-Nava, C., Patel, V., Paula, C. S., Wang, C., Yasamy, M. T., & Fombonne, E. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 5(3), 160–179. <https://doi.org/10.1002/aur.239>

Filipek, P. A., Accardo, P. J., Ashwal, S., Baranek, G. T., Cook, E. H., Jr, Dawson, G., Gordon, B., Gravel, J. S., Johnson, C. P., Kallen, R. J., Levy, S. E., Minshew, N. J., Ozonoff, S., Prizant, B. M., Rapin, I., Rogers, S. J., Stone, W. L., Teplin, S. W., Tuchman, R. F., & Volkmar, F. R. (2000). Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*, 55(4), 468–479. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.4.468>

Fischer, J., Koldewyn, K., Jiang, Y. V., & Kanwisher, N. (2014). Unimpaired Attentional Disengagement and Social Orienting in Children with Autism. *Clinical psychological science : a journal of the Association for Psychological Science*, 2(2), 214–223. <https://doi.org/10.1177/2167702613496242>

Flaxman, A. D., Vos, T., & Murray, C. J. L. (Eds.). (2015). *An integrative meta regression framework for descriptive epidemiology*. Global Health, Institute for Health Metrics and Evaluation

Fombonne E. (1999). The epidemiology of autism: a review. *Psychological medicine*, 29(4), 769–786. <https://doi.org/10.1017/s0033291799008508>

Fombonne E. (2002). Epidemiological trends in rates of autism. *Molecular psychiatry*, 7 Suppl 2, S4–S6. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001162>

Fombonne E. (2003). Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *Journal of autism and developmental disorders*, 33(4), 365–382. <https://doi.org/10.1023/a:1025054610557>

Fombonne E. (2003). The prevalence of autism. *JAMA*, 289(1), 87–89. <https://doi.org/10.1001/jama.289.1.87>

Fombonne E. (2008). Thimerosal disappears but autism remains. *Archives of general psychiatry*, 65(1), 15–16. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2007.2>

Fombonne E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric research*, 65(6), 591–598. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819e7203>

Fombonne E. (2018). Editorial: The rising prevalence of autism. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 59(7), 717–720. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12941>

- Fombonne, E. (2005). *The changing epidemiology of Autism*. 7 Nov. 2005.
- Fombonne, E. et al. (2011). *Epidemiology of pervasive developmental disorders*. Edited by DG Amaral et al., vol. 2011, Oxford, Oxford University Press.
- Fombonne, E., MacFarlane, H., & Salem, A. C. (2021). Epidemiological surveys of ASD: Advances and remaining challenges. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51(12), 4271–4290. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-05005-9>
- Fombonne, E., Marcin, C., Manero, A. C., Bruno, R., Diaz, C., Villalobos, M., Ramsay, K., & Nealy, B. (2016). Prevalence of Autism Spectrum Disorders in Guanajuato, Mexico: The Leon survey. *Journal of autism and developmental disorders*, 46(5), 1669–1685. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2696-6>
- Freeth, M., Foulsham, T., & Kingstone, A. (2013). What affects social attention? Social presence, eye contact and autistic traits. *PloS one*, 8(1), e53286. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053286>
- Gona, J. K., Newton, C. R., Rimba, K., Mapenzi, R., Kihara, M., Van de Vijver, F. J., & Abubakar, A. (2015). Parents' and professionals' perceptions on causes and treatment options for Autism Spectrum Disorders (ASD) in a multicultural context on the Kenyan Coast. *PloS one*, 10(8), e0132729. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132729>
- Gong, T., Dalman, C., Wicks, S., Dal, H., Magnusson, C., Lundholm, C., Almqvist, C., & Pershagen, G. (2017). Perinatal Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Autism Spectrum Disorders. *Environmental health perspectives*, 125(1), 119–126. <https://doi.org/10.1289/EHP118>
- González, M. C., Vásquez, M., & Hernández-Chávez, M. (2019). Autism spectrum disorder: Clinical diagnosis and ADOS Test. Trastorno del espectro autista: Diagnóstico clínico y test ADOS. *Revista chilena de pediatría*, 90(5), 485–491. <https://doi.org/10.32641/rchped.v90i5.872>
- Gotham, K., Risi, S., Pickles, A., & Lord, C. (2007). The Autism Diagnostic Observation Schedule: revised algorithms for improved diagnostic validity. *Journal of autism and developmental disorders*, 37(4), 613–627. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0280-1>
- Granpeesheh, D., Tarbox, J., & Dixon, D. R. (2009). Applied behavior analytic interventions for children with autism: a description and review of treatment research. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 21(3), 162–173.

Green, D., Chandler, S., Charman, T., Simonoff, E., & Baird, G. (2016). Brief Report: DSM-5 Sensory Behaviours in Children With and Without an Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 46(11), 3597–3606. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2881-7>

Guillem, P., Cans, C., Guinchat, V., Ratel, M., & Jouk, P. S. (2006). Trends, perinatal characteristics, and medical conditions in pervasive developmental disorders. *Developmental medicine and child neurology*, 48(11), 896–900. <https://doi.org/10.1017/S0012162206001964>

Guxens, M., Ghassabian, A., Gong, T., Garcia-Esteban, R., Porta, D., Giorgis-Allemand, L., Almqvist, C., Aranbarri, A., Beelen, R., Badaloni, C., Cesaroni, G., de Nazelle, A., Estarlich, M., Forastiere, F., Forn, J., Gehring, U., Ibarluzea, J., Jaddoe, V. W., Korek, M., Lichtenstein, P., ... Sunyer, J. (2016). Air Pollution Exposure during Pregnancy and Childhood Autistic Traits in Four European Population-Based Cohort Studies: The ESCAPE Project. *Environmental health perspectives*, 124(1), 133–140. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408483>

Hamilton, A. F., Brindley, R. M., & Frith, U. (2007). Imitation and action understanding in autistic spectrum disorders: how valid is the hypothesis of a deficit in the mirror neuron system? *Neuropsychologia*, 45(8), 1859–1868. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.11.022>

Hansen, S. N., Schendel, D. E., & Parner, E. T. (2015). Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA pediatrics*, 169(1), 56–62. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1893>

Hertz-Picciotto, I., Croen, L. A., Hansen, R., Jones, C. R., van de Water, J., & Pessah, I. N. (2006). The CHARGE study: an epidemiologic investigation of genetic and environmental factors contributing to autism. *Environmental health perspectives*, 114(7), 1119–1125. <https://doi.org/10.1289/ehp.8483>

Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed.)*, 327(7414), 557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>

Howlin, P., Magiati, I., & Charman, T. (2009). Systematic review of early intensive behavioral interventions for children with autism. *American journal on intellectual and developmental disabilities*, 114(1), 23–41. <https://doi.org/10.1352/2009.114:23;nd41>

Hu, Li-tze, and Peter M. Bentler. “Fit Indices in Covariance Structure Modeling: Sensitivity to Underparameterized Model Misspecification.” *Psychological Methods*, vol. 3, no. 4, 1998, pp. 424–453, 10.1037/1082-989x.3.4.424.

- Huerta, M., Bishop, S. L., Duncan, A., Hus, V., & Lord, C. (2012). Application of DSM-5 criteria for autism spectrum disorder to three samples of children with DSM-IV diagnoses of pervasive developmental disorders. *The American journal of psychiatry*, *169*(10), 1056–1064. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12020276>
- Hwang, A. W., Chao, M. Y., & Liu, S. W. (2013). A randomized controlled trial of routines-based early intervention for children with or at risk for developmental delay. *Research in developmental disabilities*, *34*(10), 3112–3123. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.06.037>
- Jöreskog, K.G. A general approach to confirmatory maximum likelihood factor analysis. *Psychometrika* *34*, 183–202 (1969). <https://doi.org/10.1007/BF02289343>
- Kalkbrenner, A. E., Windham, G. C., Serre, M. L., Akita, Y., Wang, X., Hoffman, K., Thayer, B. P., & Daniels, J. L. (2015). Particulate matter exposure, prenatal and postnatal windows of susceptibility, and autism spectrum disorders. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, *26*(1), 30–42. <https://doi.org/10.1097/EDE.000000000000173>
- Kalkbrenner, A. E., Windham, G. C., Zheng, C., McConnell, R., Lee, N. L., Schauer, J. J., Thayer, B., Pandey, J., & Volk, H. E. (2018). Air Toxics in Relation to Autism Diagnosis, Phenotype, and Severity in a U.S. Family-Based Study. *Environmental health perspectives*, *126*(3), 037004. <https://doi.org/10.1289/EHP1867>
- Kerin, T., Volk, H., Li, W., Lurmann, F., Eckel, S., McConnell, R., & Hertz-Picciotto, I. (2018). Association Between Air Pollution Exposure, Cognitive and Adaptive Function, and ASD Severity Among Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, *48*(1), 137–150. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3304-0>
- Kim, Y. S., Fombonne, E., Koh, Y. J., Kim, S. J., Cheon, K. A., & Leventhal, B. L. (2014). A comparison of DSM-IV pervasive developmental disorder and DSM-5 autism spectrum disorder prevalence in an epidemiologic sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *53*(5), 500–508. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.12.021>
- Kim, Y. S., Leventhal, B. L., Koh, Y. J., Fombonne, E., Laska, E., Lim, E. C., Cheon, K. A., Kim, S. J., Kim, Y. K., Lee, H., Song, D. H., & Grinker, R. R. (2011). Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *The American journal of psychiatry*, *168*(9), 904–912. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10101532>
- King, M., & Bearman, P. (2009). Diagnostic change and the increased prevalence of autism. *International journal of epidemiology*, *38*(5), 1224–1234. <https://doi.org/10.1093/ije/dyp261>

Knapp, M., Romeo, R., & Beecham, J. (2009). Economic cost of autism in the UK. *Autism : the international journal of research and practice*, *13*(3), 317–336. <https://doi.org/10.1177/1362361309104246>

Kogan, M. D., Blumberg, S. J., Schieve, L. A., Boyle, C. A., Perrin, J. M., Ghandour, R. M., Singh, G. K., Strickland, B. B., Trevathan, E., & van Dyck, P. C. (2009). Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics*, *124*(5), 1395–1403. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1522>

Kogan, M. D., Vladutiu, C. J., Schieve, L. A., Ghandour, R. M., Blumberg, S. J., Zablotsky, B., Perrin, J. M., Shattuck, P., Kuhlthau, K. A., Harwood, R. L., & Lu, M. C. (2018). The Prevalence of Parent-Reported Autism Spectrum Disorder Among US Children. *Pediatrics*, *142*(6), e20174161. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-4161>

Kommu, J., K R, G., Srinath, S., Girimaji, S. C., P Seshadri, S., Gopalakrishna, G., & Doddaballapura K, S. (2017). Profile of two hundred children with Autism Spectrum Disorder from a tertiary child and adolescent psychiatry centre. *Asian journal of psychiatry*, *28*, 51–56. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.03.017>

Landa, R., & Garrett-Mayer, E. (2006). Development in infants with autism spectrum disorders: a prospective study. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *47*(6), 629–638. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01531.x>

Lejarraga, H., Menendez, A. M., Menzano, E., Guerra, L., Biancato, S., Pianelli, P., Del Pino, M., Fattore, M. J., & Contreras, M. M. (2008). Screening for developmental problems at primary care level: a field programme in San Isidro, Argentina. *Paediatric and perinatal epidemiology*, *22*(2), 180–187. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2007.00897.x>

Leonard, H., Glasson, E., Nassar, N., Whitehouse, A., Bebbington, A., Bourke, J., Jacoby, P., Dixon, G., Malacova, E., Bower, C., & Stanley, F. (2011). Autism and intellectual disability are differentially related to sociodemographic background at birth. *PloS one*, *6*(3), e17875. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017875>

Loomes, R., Hull, L., & Mandy, W. (2017). What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *56*(6), 466–474. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>

Lord, C., Luyster, R., Guthrie, W., & Pickles, A. (2012). Patterns of developmental trajectories in toddlers with autism spectrum disorder. *Journal of consulting and clinical psychology*, *80*(3), 477–489. <https://doi.org/10.1037/a0027214>

Lotter, V. Epidemiology of autistic conditions in young children. *Soc Psychiatry* 1, 124–135 (1966). <https://doi.org/10.1007/BF00584048>

Luyster, R., Gotham, K., Guthrie, W., Coffing, M., Petrak, R., Pierce, K., Bishop, S., Esler, A., Hus, V., Oti, R., Richler, J., Risi, S., & Lord, C. (2009). The Autism Diagnostic Observation Schedule-toddler module: a new module of a standardized diagnostic measure for autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 39(9), 1305–1320. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0746-z>

Luyster, R., Richler, J., Risi, S., Hsu, W. L., Dawson, G., Bernier, R., Dunn, M., Hepburn, S., Hyman, S. L., McMahon, W. M., Goudie-Nice, J., Minshew, N., Rogers, S., Sigman, M., Spence, M. A., Goldberg, W. A., Tager-Flusberg, H., Volkmar, F. R., & Lord, C. (2005). Early regression in social communication in autism spectrum disorders: a CPEA Study. *Developmental neuropsychology*, 27(3), 311–336. https://doi.org/10.1207/s15326942dn2703_2

Maenner, M. J., Rice, C. E., Arneson, C. L., Cunniff, C., Schieve, L. A., Carpenter, L. A., Van Naarden Braun, K., Kirby, R. S., Bakian, A. V., & Durkin, M. S. (2014). Potential impact of DSM-5 criteria on autism spectrum disorder prevalence estimates. *JAMA psychiatry*, 71(3), 292–300. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3893>

Maenner, M. J., Shaw, K. A., Baio, J., EdS1, Washington, A., Patrick, M., DiRienzo, M., Christensen, D. L., Wiggins, L. D., Pettygrove, S., Andrews, J. G., Lopez, M., Hudson, A., Baroud, T., Schwenk, Y., White, T., Rosenberg, C. R., Lee, L. C., Harrington, R. A., Huston, M., ... Dietz, P. M. (2020). Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002)*, 69(4), 1–12. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6904a1>

Maenner, M. J., Shaw, K. A., Bakian, A. V., Bilder, D. A., Durkin, M. S., Esler, A., Furnier, S. M., Hallas, L., Hall-Lande, J., Hudson, A., Hughes, M. M., Patrick, M., Pierce, K., Poynter, J. N., Salinas, A., Shenouda, J., Vehorn, A., Warren, Z., Constantino, J. N., DiRienzo, M., ... Cogswell, M. E. (2021). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002)*, 70(11), 1–16. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7011a1>

Maenner, M. J., Shaw, K. A., Bakian, A. V., Bilder, D. A., Durkin, M. S., Esler, A., Furnier, S. M., Hallas, L., Hall-Lande, J., Hudson, A., Hughes, M. M., Patrick, M., Pierce, K., Poynter, J. N., Salinas, A., Shenouda, J., Vehorn, A., Warren, Z., Constantino, J. N., DiRienzo, M., ... Cogswell, M. E. (2021). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002)*, 70(11), 1–16. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7011a1>

Maenner, Matthew J. “Prevalence of Autism Spectrum Disorder among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016.” *MMWR. Surveillance Summaries*, vol. 69, no. 4, 27 Mar. 2020,

Maestro, S., Casella, C., Milone, A., Muratori, F., & Palacio-Espasa, F. (1999). Study of the onset of autism through home movies. *Psychopathology*, 32(6), 292–300. <https://doi.org/10.1159/000029102>

Mandell, D. S., Thompson, W. W., Weintraub, E. S., Destefano, F., & Blank, M. B. (2005). Trends in diagnosis rates for autism and ADHD at hospital discharge in the context of other psychiatric diagnoses. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 56(1), 56–62. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.56.1.56>

Mandell, D. S., Wiggins, L. D., Carpenter, L. A., Daniels, J., DiGuseppi, C., Durkin, M. S., Giarelli, E., Morrier, M. J., Nicholas, J. S., Pinto-Martin, J. A., Shattuck, P. T., Thomas, K. C., Yeargin-Allsopp, M., & Kirby, R. S. (2009). Racial/ethnic disparities in the identification of children with autism spectrum disorders. *American journal of public health*, 99(3), 493–498. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2007.131243>

Mandy, W. P., Charman, T., & Skuse, D. H. (2012). Testing the construct validity of proposed criteria for DSM-5 autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(1), 41–50. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.10.013>

Marlow, M., Servili, C., & Tomlinson, M. (2019). A review of screening tools for the identification of autism spectrum disorders and developmental delay in infants and young children: recommendations for use in low- and middle-income countries. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 12(2), 176–199. <https://doi.org/10.1002/aur.2033>

Matson, J. (Ed.). (2012). *Functional assessment for challenging behaviors*. Springer Science + Business Media. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3037-7>

- Mattila, M. L., Kielinen, M., Linna, S. L., Jussila, K., Ebeling, H., Bloigu, R., Joseph, R. M., & Moilanen, I. (2011). Autism spectrum disorders according to DSM-IV-TR and comparison with DSM-5 draft criteria: an epidemiological study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *50*(6), 583–592.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.04.001>
- McPartland, J. C., Reichow, B., & Volkmar, F. R. (2012). Sensitivity and specificity of proposed DSM-5 diagnostic criteria for autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *51*(4), 368–383. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.01.007>
- Mcpartland, James, et al. *Asperger Syndrome : Assessing and Treating High-Functioning Autism Spectrum Disorders*. New York, The Guilford Press, 2014.
- Minhas, A., Vajaratkar, V., Divan, G., Hamdani, S. U., Leadbitter, K., Taylor, C., Aldred, C., Tariq, A., Tariq, M., Cardoza, P., Green, J., Patel, V., & Rahman, A. (2015). Parents' perspectives on care of children with autistic spectrum disorder in South Asia - Views from Pakistan and India. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, *27*(3), 247–256. <https://doi.org/10.3109/09540261.2015.1049128>
- Modabbernia, A., Velthorst, E., & Reichenberg, A. (2017). Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Molecular autism*, *8*, 13. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0121-4>
- Modabbernia, A., Velthorst, E., & Reichenberg, A. (2017). Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Molecular autism*, *8*, 13. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0121-4>
- Montiel-Nava, C., & Peña, J. A. (2008). Epidemiological findings of pervasive developmental disorders in a Venezuelan study. *Autism : the international journal of research and practice*, *12*(2), 191–202. <https://doi.org/10.1177/1362361307086663>
- Muhle, R., Trentacoste, S. V., Rapin, I. (2004). The genetics of autism. *Pediatric*, *113*(5):e472-86. <https://doi.org/10.1542/peds.113.5.e472>
- Mukherjee, S. B., Aneja, S., Krishnamurthy, V., & Srinivasan, R. (2014). Incorporating developmental screening and surveillance of young children in office practice. *Indian pediatrics*, *51*(8), 627–635. <https://doi.org/10.1007/s13312-014-0465-1>
- Mukherjee, S. B., Aneja, S., Krishnamurthy, V., & Srinivasan, R. (2014). Incorporating developmental screening and surveillance of young children in office practice. *Indian pediatrics*, *51*(8), 627–635. <https://doi.org/10.1007/s13312-014-0465-1>

Muratori, F., & Bizzari, V. (2019). Autism as a Disruption of Affective Contact: The Forgotten Role of George Frankl. *Clinical neuropsychiatry*, *16*(4), 159–164.

Narzisi, A., Posada, M., Barbieri, F., Chericoni, N., Ciuffolini, D., Pinzino, M., Romano, R., Scattoni, M. L., Tancredi, R., Calderoni, S., & Muratori, F. (2018). Prevalence of Autism Spectrum Disorder in a large Italian catchment area: a school-based population study within the ASDEU project. *Epidemiology and psychiatric sciences*, *29*, e5. <https://doi.org/10.1017/S2045796018000483>

Nassar, N., Dixon, G., Bourke, J., Bower, C., Glasson, E., de Klerk, N., & Leonard, H. (2009). Autism spectrum disorders in young children: effect of changes in diagnostic practices. *International journal of epidemiology*, *38*(5), 1245–1254. <https://doi.org/10.1093/ije/dyp260>

Neumeyer, A. M., Anixt, J., Chan, J., Perrin, J. M., Murray, D., Coury, D. L., Bennett, A., Farmer, J., & Parker, R. A. (2019). Identifying Associations Among Co-Occurring Medical Conditions in Children With Autism Spectrum Disorders. *Academic pediatrics*, *19*(3), 300–306. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2018.06.014>

Ofner, M, et al. (2018). Autism Spectrum Disorder among children and youth in Canada 2018: A report of the National Autism Spectrum Disorder Surveillance System.

Ozonoff, S., Goodlin-Jones, B. L., & Solomon, M. (2005). Evidence-based assessment of autism spectrum disorders in children and adolescents. *Journal of clinical child and adolescent psychology : the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, *34*(3), 523–540. https://doi.org/10.1207/s15374424jccp3403_8

Ozonoff, S., Iosif, A. M., Baguio, F., Cook, I. C., Hill, M. M., Hutman, T., Rogers, S. J., Rozga, A., Sangha, S., Sigman, M., Steinfeld, M. B., & Young, G. S. (2010). A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *49*(3), 256–66.e662.

Ozonoff, S., Williams, B. J., & Landa, R. (2005). Parental report of the early development of children with regressive autism: the delays-plus-regression phenotype. *Autism : the international journal of research and practice*, *9*(5), 461–486. <https://doi.org/10.1177/1362361305057880>

Ozonoff, S., Young, G. S., Brian, J., Charman, T., Shephard, E., Solish, A., & Zwaigenbaum, L. (2018). Diagnosis of Autism Spectrum Disorder After Age 5 in Children Evaluated Longitudinally Since Infancy. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *57*(11), 849–857.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.06.022>

- Ozonoff, S., Young, G. S., Brian, J., Charman, T., Shephard, E., Solish, A., & Zwaigenbaum, L. (2018). Diagnosis of Autism Spectrum Disorder After Age 5 in Children Evaluated Longitudinally Since Infancy. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 57(11), 849–857.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.06.022>
- Page, S. D., Souders, M. C., Kral, T., Chao, A. M., & Pinto-Martin, J. (2022). Correlates of Feeding Difficulties Among Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Journal of autism and developmental disorders*, 52(1), 255–274. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-04947-4>
- Palmer, R. F., Walker, T., Mandell, D., Bayles, B., & Miller, C. S. (2010). Explaining low rates of autism among Hispanic schoolchildren in Texas. *American journal of public health*, 100(2), 270–272. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2008.150565>
- Palomo, R., Belinchón, M., & Ozonoff, S. (2006). Autism and family home movies: a comprehensive review. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, 27(2 Suppl), S59–S68. <https://doi.org/10.1097/00004703-200604002-00003>
- Paul, Howard A. “Asperger Syndrome: Assessing and Treating High Functioning Autism Spectrum Disorders, Second Edition, Edited by J. C. McPartland, A. Klin, & F. R. Volkmar.” *Child & Family Behavior Therapy*, vol. 37, no. 3, 3 July 2015, pp. 236–243, 10.1080/07317107.2015.1071988
- Phelan, T. W. (2005). *TDA/TDAH : Transtorno déficit de atenção e hiperatividade sintomas, diagnósticos e tratamento: Crianças e adultos*. M. Books Do Brasil.
- Pinborough-Zimmerman, J., Bilder, D., Bakian, A., Satterfield, R., Carbone, P. S., Nangle, B. E., Randall, H., & McMahon, W. M. (2011). Sociodemographic risk factors associated with autism spectrum disorders and intellectual disability. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 4(6), 438–448. <https://doi.org/10.1002/aur.224>
- Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C., & Rohde, L. A. (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *International journal of epidemiology*, 43(2), 434–442. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt261>
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *The American journal of psychiatry*, 164(6), 942–948. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.942>

- Posserud, M., Lundervold, A. J., Lie, S. A., & Gillberg, C. (2010). The prevalence of autism spectrum disorders: impact of diagnostic instrument and non-response bias. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, *45*(3), 319–327. <https://doi.org/10.1007/s00127-009-0087-4>
- Qiu, S., Lu, Y., Li, Y., Shi, J., Cui, H., Gu, Y., Li, Y., Zhong, W., Zhu, X., Liu, Y., Cheng, Y., Liu, Y., & Qiao, Y. (2020). Prevalence of autism spectrum disorder in Asia: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry research*, *284*, 112679. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112679>
- Regier, D. A., Narrow, W. E., Clarke, D. E., Kraemer, H. C., Kuramoto, S. J., Kuhl, E. A., & Kupfer, D. J. (2013). DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *The American journal of psychiatry*, *170*(1), 59–70. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070999>
- Ritz, B., Liew, Z., Yan, Q., Cui, X., Virk, J., Ketznel, M., & Raaschou-Nielsen, O. (2018). Air pollution and Autism in Denmark. *Environmental epidemiology (Philadelphia, Pa.)*, *2*(4), e028. <https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000028>
- Rosen, N. E., Lord, C., & Volkmar, F. R. (2021). The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and Beyond. *Journal of autism and developmental disorders*, *51*(12), 4253–4270. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-04904-1>
- Russell, G., Golding, J., Norwich, B., Emond, A., Ford, T., & Steer, C. (2012). Social and behavioural outcomes in children diagnosed with autism spectrum disorders: a longitudinal cohort study. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *53*(7), 735–744. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2011.02490.x>
- Russell, James. *Autism as an Executive Disorder*. Oxford, Oxford University Press, 1997. <https://doi.org/10.1093/med:psych/9780198523499.001.0001>
- Salhia, H. O., Al-Nasser, L. A., Taher, L. S., Al-Khathaami, A. M., & El-Metwally, A. A. (2014). Systemic review of the epidemiology of autism in Arab Gulf countries. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*, *19*(4), 291–296.
- Samadi, S. A., & McConkey, R. (2011). Autism in developing countries: lessons from iran. *Autism research and treatment*, *2011*, 145359. <https://doi.org/10.1155/2011/145359>
- Samadi, S. A., Mahmoodizadeh, A., & McConkey, R. (2012). A national study of the prevalence of autism among five-year-old children in Iran. *Autism : the international journal of research and practice*, *16*(1), 5–14. <https://doi.org/10.1177/1362361311407091>

- Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Hultman, C., Larsson, H., & Reichenberg, A. (2017). The Heritability of Autism Spectrum Disorder. *JAMA*, *318*(12), 1182–1184. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.12141>
- Sciberras, E., Mulraney, M., Silva, D., & Coghill, D. (2017). Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD-Review of Existing Evidence. *Current psychiatry reports*, *19*(1), 1. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0753-2>
- Scott, F. J., & Baron-Cohen, S. (1996). Imagining real and unreal things: evidence of a dissociation in autism. *Journal of cognitive neuroscience*, *8*(4), 371–382. <https://doi.org/10.1162/jocn.1996.8.4.371>
- Scott, F. J., Baron-Cohen, S., Bolton, P., & Brayne, C. (2002). The CAST (Childhood Asperger Syndrome Test): preliminary development of a UK screen for mainstream primary-school-age children. *Autism : the international journal of research and practice*, *6*(1), 9–31. <https://doi.org/10.1177/1362361302006001003>
- Scott, F. J., Baron-Cohen, S., Bolton, P., & Brayne, C. (2002). The CAST (Childhood Asperger Syndrome Test): preliminary development of a UK screen for mainstream primary-school-age children. *Autism : the international journal of research and practice*, *6*(1), 9–31. <https://doi.org/10.1177/1362361302006001003>
- Senecky, Y., Chodick, G., Diamond, G., Lobel, D., Drachman, R., & Inbar, D. (2009). Time trends in reported autistic spectrum disorders in Israel, 1972-2004. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*, *11*(1), 30–33.
- Shattuck, P. T., Roux, A. M., Hudson, L. E., Taylor, J. L., Maenner, M. J., & Trani, J. F. (2012). Services for adults with an autism spectrum disorder. *Canadian journal of psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, *57*(5), 284–291. <https://doi.org/10.1177/070674371205700503>
- Sheldrick, R. C., Merchant, S., & Perrin, E. C. (2011). Identification of developmental-behavioral problems in primary care: a systematic review. *Pediatrics*, *128*(2), 356–363. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3261>
- Siegel, B., Pliner, C., Eschler, J., & Elliott, G. R. (1988). How children with autism are diagnosed: difficulties in identification of children with multiple developmental delays. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, *9*(4), 199–204.
- Siu, A. L., US Preventive Services Task Force (USPSTF), Bibbins-Domingo, K., Grossman, D. C., Baumann, L. C., Davidson, K. W., Ebell, M., García, F. A., Gillman, M., Herzstein, J., Kemper, A. R., Krist, A. H., Kurth, A. E., Owens, D. K., Phillips, W. R., Phipps, M. G., & Pignone, M. P. (2016). Screening for Autism Spectrum Disorder in Young Children: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, *315*(7), 691–696. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0018>

- Smith, T., & Iadarola, S. (2015). Evidence Base Update for Autism Spectrum Disorder. *Journal of clinical child and adolescent psychology : the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, 44(6), 897–922. <https://doi.org/10.1080/15374416.2015.1077448>
- Snow, A. V., & Lecavalier, L. (2011). Comparing autism, PDD-NOS, and other developmental disabilities on parent-reported behavior problems: little evidence for ASD subtype validity. *Journal of autism and developmental disorders*, 41(3), 302–310. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1054-3>
- Stahmer, A. C., & Mandell, D. S. (2007). State infant/toddler program policies for eligibility and services provision for young children with autism. *Administration and policy in mental health*, 34(1), 29–37. <https://doi.org/10.1007/s10488-006-0060-4>
- Steiner, A. M., Goldsmith, T. R., Snow, A. V., & Chawarska, K. (2012). Practitioner's guide to assessment of autism spectrum disorders in infants and toddlers. *Journal of autism and developmental disorders*, 42(6), 1183–1196. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1376-9>
- Stroup, D. F., Berlin, J. A., Morton, S. C., Olkin, I., Williamson, G. D., Rennie, D., Moher, D., Becker, B. J., Sipe, T. A., & Thacker, S. B. (2000). Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*, 283(15), 2008–2012. <https://doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>
- Sun, X., Allison, C., Auyeung, B., Matthews, F. E., Norton, S., Baron-Cohen, S., & Brayne, C. (2014). Psychometric properties of the Mandarin version of the Childhood Autism Spectrum Test (CAST): an exploratory study. *Journal of autism and developmental disorders*, 44(7), 1565–1576. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-2024-3>
- Sun, Xiang, and Carrie Allison. “A Review of the Prevalence of Autism Spectrum Disorder in Asia.” *Research in Autism Spectrum Disorders*, vol. 4, no. 2, Apr. 2010, pp. 156–167, [10.1016/j.rasd.2009.10.003](https://doi.org/10.1016/j.rasd.2009.10.003).
- Szatmari P. (2011). New recommendations on autism spectrum disorder. *BMJ (Clinical research ed.)*, 342, d2456. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2456> Matson, J. L.
- Tekola, B., Baheretibeb, Y., Roth, I., Tilahun, D., Fekadu, A., Hanlon, C., & Hoekstra, R. A. (2016). Challenges and opportunities to improve autism services in low-income countries: lessons from a situational analysis in Ethiopia. *Global mental health (Cambridge, England)*, 3, e21. <https://doi.org/10.1017/gmh.2016.17>

Towbin, Kenneth E. "Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified." *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*, 15 Apr. 2005, pp. 165–200, 10.1002/9780470939345.ch6.

Treffert D. A. (1970). Epidemiology of infantile autism. *Archives of general psychiatry*, 22(5), 431–438. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1970.01740290047006>

Tucker, L.R., Lewis, C. A reliability coefficient for maximum likelihood factor analysis. *Psychometrika* 38, 1–10 (1973). <https://doi.org/10.1007/BF02291170>

Van Naarden Braun, K., Pettygrove, S., Daniels, J., Miller, L., Nicholas, J., Baio, J., Schieve, L., Kirby, R. S., Washington, A., Brocksen, S., Rahbar, H., Rice, C., & Centers for Disease Control and Prevention (2007). Evaluation of a methodology for a collaborative multiple source surveillance network for autism spectrum disorders--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2002. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002)*, 56(1), 29–40.

Vivanti, G., Prior, M., Williams, K., & Dissanayake, C. (2014). Predictors of outcomes in autism early intervention: why don't we know more? *Frontiers in pediatrics*, 2, 58. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00058>

Wakefield, A. J., Murch, S. H., Anthony, A., Linnell, J., Casson, D. M., Malik, M., Berelowitz, M., Dhillon, A. P., Thomson, M. A., Harvey, P., Valentine, A., Davies, S. E., & Walker-Smith, J. A. (1998). Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet (London, England)*, 351(9103), 637–641. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)11096-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)11096-0) (Retraction published *Lancet*. 2010 Feb 6;375(9713):445)

Wang, F., Lu, L., Wang, S. B., Zhang, L., Ng, C. H., Ungvari, G. S., Cao, X. L., Lu, J. P., Hou, C. L., Jia, F. J., & Xiang, Y. T. (2018). The prevalence of autism spectrum disorders in China: a comprehensive meta-analysis. *International journal of biological sciences*, 14(7), 717–725. <https://doi.org/10.7150/ijbs.24063>

Wang, M., Zhou, J., He, F., Cai, C., Wang, H., Wang, Y., Lin, Y., Rong, H., Cheng, G., Xu, R., & Zhou, W. (2019). Alteration of gut microbiota-associated epitopes in children with autism spectrum disorders. *Brain, behavior, and immunity*, 75, 192–199. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.10.006>

Waterhouse, L., Wing, L., Spitzer, R., & Siegel, B. (1993). Diagnosis by DSM-III-R versus ICD-10 criteria. *Journal of autism and developmental disorders*, 23(3), 572–575.

Werner, E., & Dawson, G. (2005). Validation of the phenomenon of autistic regression using home videotapes. *Archives of general psychiatry*, 62(8), 889–895. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.8.889>

- Werner, E., Dawson, G., Osterling, J., & Dinno, N. (2000). Brief report: Recognition of autism spectrum disorder before one year of age: a retrospective study based on home videotapes. *Journal of autism and developmental disorders*, *30*(2), 157–162. <https://doi.org/10.1023/a:1005463707029>
- Wetherby, A. M., Guthrie, W., Woods, J., Schatschneider, C., Holland, R. D., Morgan, L., & Lord, C. (2014). Parent-implemented social intervention for toddlers with autism: an RCT. *Pediatrics*, *134*(6), 1084–1093. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0757>
- Willcutt, E. G., Nigg, J. T., Pennington, B. F., Solanto, M. V., Rohde, L. A., Tannock, R., Loo, S. K., Carlson, C. L., McBurnett, K., & Lahey, B. B. (2012). Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *Journal of abnormal psychology*, *121*(4), 991–1010. <https://doi.org/10.1037/a0027347>
- Willemsen-Swinkels, S. H., & Buitelaar, J. K. (2002). The autistic spectrum: subgroups, boundaries, and treatment. *The Psychiatric clinics of North America*, *25*(4), 811–836. [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(02\)00020-5](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(02)00020-5)
- Williams, J. G., Higgins, J. P., & Brayne, C. E. (2006). Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Archives of disease in childhood*, *91*(1), 8–15. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.062083>
- Williams, J., Scott, F., Stott, C., Allison, C., Bolton, P., Baron-Cohen, S., & Brayne, C. (2005). The CAST (Childhood Asperger Syndrome Test): test accuracy. *Autism : the international journal of research and practice*, *9*(1), 45–68. <https://doi.org/10.1177/1362361305049029>
- Williams, J., Scott, F., Stott, C., Allison, C., Bolton, P., Baron-Cohen, S., & Brayne, C. (2005). The CAST (Childhood Asperger Syndrome Test): test accuracy. *Autism : the international journal of research and practice*, *9*(1), 45–68. <https://doi.org/10.1177/1362361305049029>
- Windham, G. C., Zhang, L., Gunier, R., Croen, L. A., & Grether, J. K. (2006). Autism spectrum disorders in relation to distribution of hazardous air pollutants in the san francisco bay area. *Environmental health perspectives*, *114*(9), 1438–1444. <https://doi.org/10.1289/ehp.9120>

Wing, L. (2002). *The Autistic Spectrum : A Guide for Parents and Professionals*. Robinson.

Wing, L., & Gould, J. (1979). Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *Journal of autism and developmental disorders*, 9(1), 11–29. <https://doi.org/10.1007/BF01531288>

Wing, L., & Potter, D. (2002). The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 8(3), 151–161. <https://doi.org/10.1002/mrdd.10029>

Woolfenden, S., Sarkozy, V., Ridley, G., Coory, M., & Williams, K. (2012). A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder - epilepsy and mortality. *Developmental medicine and child neurology*, 54(4), 306–312. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04223.x>

World Health Organization. (2019 april 2019) ICD-11 for mortality and morbidity statistics. [<https://icd.who.int/browse11/1-m/en>]

World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders = ICD-10 : Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneve, World Health Organization, 1993.

Wu, H., Li, H., Bai, T., Han, L., Ou, J., Xun, G., Zhang, Y., Wang, Y., Duan, G., Zhao, N., Chen, B., Du, X., Yao, M., Zou, X., Zhao, J., Hu, Z., Eichler, E. E., Guo, H., & Xia, K. (2020). Phenotype-to-genotype approach reveals head-circumference-associated genes in an autism spectrum disorder cohort. *Clinical genetics*, 97(2), 338–346. <https://doi.org/10.1111/cge.13665>

Wu, H., Li, H., Bai, T., Han, L., Ou, J., Xun, G., Zhang, Y., Wang, Y., Duan, G., Zhao, N., Chen, B., Du, X., Yao, M., Zou, X., Zhao, J., Hu, Z., Eichler, E. E., Guo, H., & Xia, K. (2020). Phenotype-to-genotype approach reveals head-circumference-associated genes in an autism spectrum disorder cohort. *Clinical genetics*, 97(2), 338–346. <https://doi.org/10.1111/cge.13665>

Wu, S., Wu, F., Ding, Y., Hou, J., Bi, J., & Zhang, Z. (2017). Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 135(1), 29–41. <https://doi.org/10.1111/acps.12666>

Xu, G., Strathearn, L., Liu, B., & Bao, W. (2018). Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among US Children and Adolescents, 2014-2016. *JAMA*, 319(1), 81–82. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17812>

Yeargin-Allsopp, M., Rice, C., Karapurkar, T., Doernberg, N., Boyle, C., & Murphy, C. (2003). Prevalence of autism in a US metropolitan area. *JAMA*, *289*(1), 49–55. <https://doi.org/10.1001/jama.289.1.49>

Yeargin-Allsopp, M., Rice, C., Karapurkar, T., Doernberg, N., Boyle, C., & Murphy, C. (2003). Prevalence of autism in a US metropolitan area. *JAMA*, *289*(1), 49–55. <https://doi.org/10.1001/jama.289.1.49>

Zürcher, N. R., Rogier, O., Boshyan, J., Hippolyte, L., Russo, B., Gillberg, N., Helles, A., Ruest, T., Lemonnier, E., Gillberg, C., & Hadjikhani, N. (2013). Perception of social cues of danger in autism spectrum disorders. *PloS one*, *8*(12), e81206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081206>

Zwaigenbaum, L., Bryson, S., & Garon, N. (2013). Early identification of autism spectrum disorders. *Behavioural brain research*, *251*, 133–146. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.004>

ANEXOS

Anexo 1 – Escala de rastreamento CAST

QUESTIONÁRIO 3.

Por favor, leia as seguintes questões de modo cuidadoso e marque com um x a resposta apropriada.

	SIM	NÃO
01 É fácil para ele/ela participar de jogos ou brincadeiras com outras crianças?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
02 Ele/ela toma a iniciativa de ir até você para conversar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
03 Ele/ela já estava falando aos 2 anos de idade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
04 Ele/ela gosta de esportes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
05 É importante para ele/ela se entrosar no grupo de amigos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
06 Ele/ela parece perceber detalhes incomuns que os outros não percebem?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
07 Ele/ela tende a levar as coisas ao pé da letra?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
08 Quando ele / ela tinha 3 anos, ele/ela ficava muito tempo em brincadeiras de faz de conta (como por exemplo, brincando de super-herói ou brincando de casinha)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
09 Ele/ela gosta de fazer as coisas sempre do mesmo jeito, repetidamente, o tempo todo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 Ele/ela acha que fácil interagir com outras crianças?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 Ele/ela consegue manter uma conversa ao longo de algum tempo com outra pessoa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12 Ele/ela consegue ler de forma adequada para sua idade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13 Ele/ela na maioria das vezes têm os mesmos interesses que os demais da sua idade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14 Ele/ela tem algum interesse específico que toma quase todo o seu tempo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15 Ele/ela tem amigos, além de simples conhecidos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16 Ele/ela frequentemente traz para mostrar para você coisas que ele/ela está interessado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17 Ele/ela gosta de brincadeiras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18 Ele/ela tem dificuldade em entender as regras para se ter um comportamento bem-educado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19 Ele/ela parece ter uma memória exagerada para detalhes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20 A voz dele/ela é diferente (por exemplo, fala claramente como se fosse um adulto, fala sempre com a mesma entonação, ou então sua fala é muito monótona)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21 As pessoas são importantes para ele/ela?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22 Ele/ela consegue se vestir sozinho (a)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23 Ele é bom em saber quando falar e quando ouvir em uma conversa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24 Ele/ela brinca de faz-de-conta com outras crianças, fingindo também ser uma personagem ou outra pessoa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25 Ele/ela muitas vezes faz ou fala coisas sem tato ou socialmente inadequadas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26 Ele/ela consegue contar até 50 sem pular alguns números?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27 Ele/ela faz um contato visual ("olho no olho") como os demais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28 Ele/ela apresenta movimentos incomuns e repetitivos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29 O seu comportamento social é sempre muito unilateral e de acordo com suas próprias vontades?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30 Ele/ela às vezes diz "você" ou "ele/ela" quando na verdade quer dizer "eu"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31 Ele/ela prefere atividades de faz de conta (ex, encenar um "teatrinho", ou contar histórias) em vez de falar sobre números ou fatos que aconteceram ou ouvir?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32 Ele/ela às vezes não explica sobre o que está falando e a pessoa com quem está conversando fica sem entender?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33 Ele/ela sabe andar de bicicleta (mesmo com rodinhas)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34 Ele/ela tenta impor rotinas para e (a) mesmo (a), ou para os outros, de modo a causar problemas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35 Ele/ela se preocupa com o que as pessoas no resto do grupo acham dele (a)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36 Ele/ela frequentemente muda o assunto para seu tema favorito ao invés de continuar conversando sobre o que a outra pessoa quer falar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37 Ele/ela faz frases estranhas ou incomuns?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anexo 2 – Artigo submetido para aprovação