

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA FAMÍLIA
DISCENTE JOÃO HERNANDO RODRIGUES ALVES
ORIENTADOR FRANCISCO PLÁCIDO NOGUEIRA ARCANJO

DIAGNÓSTICO DOS TRANSTORNOS DO ESPECTRO AUTISTA NO
LACTENTE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE PREDITORES,
MARCADORES E TESTES DIAGNÓSTICOS

SOBRAL – CE

2018

JOÃO HERNANDO RODRIGUES ALVES

**DIAGNÓSTICO DOS TRANSTORNOS DO ESPECTRO AUTISTA NO
LACTENTE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE PREDITORES,
MARCADORES E TESTES DIAGNÓSTICOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Família da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde da Família. Área de concentração: Saúde da Criança.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Plácido Nogueira Arcanjo

SOBRAL – CE

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- A479d Alves, João Hernando Rodrigues.
Diagnóstico dos transtornos do espectro autista no lactente: uma revisão sistemática sobre preditores, marcadores e testes diagnósticos / João Hernando Rodrigues Alves. – 2018.
43 f. : il.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Família, Sobral, 2018.
Orientação: Prof. Dr. Prof. Francisco Plácido Nogueira Arcanjo.
1. Transtorno Autístico. 2. Transtorno do Espectro Autista. 3. Diagnóstico Precoce. 4. Comportamento do Lactente. 5. Revisão. I. Título.

CDD 610

RESUMO

Introdução: De acordo com as estimativas da Organização Mundial de Saúde e a Rede de Monitoramento de Deficiência e Desenvolvimento (ADDM) do CDC, a prevalência do Transtorno do Espectro Autista (TEA) aumentou significativamente nas últimas décadas, alcançando hoje, aproximadamente, 1 em cada 68 crianças.

Objetivo: Identificar o estado do conhecimento sobre os preditores, marcadores precoces e testes diagnósticos precoce do TEA em lactentes (0-23 meses de idade).

Métodos: Foi realizada uma busca de artigos publicados na base de dados da literatura científica do *PubMed Central: PMC*, usando o algoritmo de busca “*autism spectrum disorder*” e “*early diagnosis*”. Observaram-se os seguintes critérios de inclusão: artigos que descrevem preditores e marcadores precoces, bem como os métodos de diagnóstico do TEA em lactentes. Critérios de exclusão utilizados: artigos que não abordaram diretamente o tema do estudo, artigos sobre diagnóstico em outras faixas etárias e revisões da literatura.

Resultados: Um total de 193 artigos foi encontrado usando os algoritmos de busca escolhidos e selecionados para relevância. Destes, 65 documentos foram considerados elegíveis e submetidos à revisão de texto completo; dos quais 42 preenchiam os critérios de inclusão: 16 com preditores, 9 com marcadores precoces e 17 com testes diagnósticos para TEA em lactentes.

Conclusões: Ainda há a necessidade de fortalecimento das evidências para a prática clínica de diagnóstico de TEA antes dos 2 anos de idade. Os achados desse estudo quanto aos preditores, marcadores precoces e testes diagnósticos pretendem facilitar a detecção e intervenção precoce nesses pacientes pelos profissionais de saúde.

Palavras-chave: Transtorno Autístico; Transtorno do Espectro Autista; Diagnóstico Precoce; Comportamento do Lactente; Revisão.

ABSTRACT

Introduction: According to estimates by the World Health Organization and the CDC's Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) Network, the prevalence of Autistic Spectrum Disorder (ASD) has increased significantly in recent decades, reaching today approximately 1 in every 68 children.

Objective: To identify the state of knowledge regarding markers, predictors and early diagnosis of ASD (0-23 months of age).

Methods: A search was conducted for articles published in the PubMed Central: PMC scientific literature database, using the “*autism spectrum disorder*” and “*early diagnosis*” search algorithms. The following inclusion criteria were observed: articles describing predictors and early markers, as well as methods of diagnosis of ASD in infants. Exclusion criteria: articles that did not directly address the theme of the study, articles on diagnosis in other age groups, and literature reviews.

Results: A total of 193 articles were found using the search algorithms chosen and selected for relevance. Of these, 65 documents were considered eligible and submitted to the full text review; of which 42 met the inclusion criteria: 16 with predictors, 9 with early markers and 16 with diagnostic tests for ASD in infants.

Conclusions: There is still a need to strengthen evidence for the clinical practice of ASD diagnosis by 2 years of age. The findings of this study regarding predictors, early markers and diagnostic tests are intended to facilitate the detection and early intervention in these patients by health professionals.

Keywords: Autistic Disorder; Autism Spectrum Disorder; Early Diagnosis; Infant Behavior; Review.

INTRODUÇÃO

A palavra autismo deriva do grego *autos* (αὐτός, que significa auto) e foi difundida pelo psiquiatra suíço Paul Eugen Bleuler, a quem também se atribui a responsabilidade pelo primeiro uso do termo, quando em 1908, definia os sintomas da esquizofrenia [1].

Anos depois, tal palavra passou a tomar sentido moderno através de Hans Asperger, um pediatra austríaco, que em 1938 adotou a terminologia de Bleuler “psicopatas autistas” ao ministrar uma palestra sobre psicologia infantil, na Alemanha [2].

Em seguida, Kanner (1943) [3] relatou o conjunto básico de diretrizes para o diagnóstico do autismo; enquanto Asperger (1944) [4] discorreu sobre um padrão de comportamento e habilidades, os quais denominou “psicopatia autista”. As características de tal padrão envolvem: “falta de empatia, pouca capacidade de socialização, conversa unilateral, absorção intensa em um interesse especial e movimentos desajeitados”.

Apesar das descobertas relatadas, a desordem do autismo não obteve entusiasmo e somente em 1981 a psiquiatra Lorna Wing evidenciou o termo “síndrome de Asperger”, um subgrupo de autismo através de um relato clínico, escrito agora na língua inglesa. A abordagem em questão discute e classifica a síndrome englobando o autismo na primeira infância, em um grupo mais amplo de condições que tem em comum o prejuízo do desenvolvimento da interação social, comunicação e imaginação [5]. De fundamental importância para promoção de revisões sistemáticas, o termo “transtorno autístico” tornou-se, em 1981, um descritor no banco de dados MeSH (*Medical Subject Headings*).

O termo “transtorno de espectro autista” (TEA) surgiu mais recentemente e é definido como termo geral usado para um grupo de distúrbios complexos do desenvolvimento cerebral, conhecido como Transtornos Globais do Desenvolvimento (TGD) [6-8]. O TEA é um distúrbio de desenvolvimento que tem início na infância e seu diagnóstico depende da evidência do comprometimento na comunicação social e interações sociais, além de padrões persistentes restritos e repetitivos de comportamentos ou interesses [9].

O descritor “transtorno autístico” foi renomeado como “transtorno do espectro autista” em 2016, no banco de dados MeSH, termo este que abrange, os antes conhecidos como, autismo infantil precoce, autismo infantil, autismo de Kanner, autismo de alto funcionamento, autismo atípico, transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação, transtorno desintegrativo da infância e transtorno de Asperger, englobadas no grande grupos dos transtornos do neurodesenvolvimento no livro *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* versão 5 - DSM-5 (2013) [10].

Segundo as estimativas da Organização Mundial de Saúde e a Rede de Monitoramento de Deficiência e Desenvolvimento (ADDM) do Centro de Controle e Prevenção de Doença - CDC, dos Estados Unidos, a prevalência do TEA aumentou nos últimos anos estimando que 1 em cada 68 crianças tem TEA; além disso, o TEA é cerca de 4,5 vezes mais comum entre os meninos (1 em 42) do que entre as meninas (1 em 189) [6,11].

Em estudos mais recentes relatando o TEA, é possível perceber uma compreensão bem diferente da que se viu anteriormente. Tomando como base o aumento dramático de casos nas décadas recentes, situação nunca antes existente na história [12], e com a mudança do descritor; encontramos a necessidade de uma

atualização científica do estado do conhecimento referente ao TEA, bem como os métodos de diagnóstico precoce.

São encontrados poucos estudos usando esta nova terminologia e os protocolos de diagnóstico ainda necessitam de refinamentos para aperfeiçoar os tratamentos. Diante de tal premissa, o objetivo deste estudo foi identificar o estado do conhecimento sobre os preditores a partir da revisão sistemática da literatura, os preditores, os marcadores precoces e os testes diagnósticos do TEA em lactentes (0-23 meses de idade), acreditando que quanto mais cedo for possível diagnosticar o transtorno, mais eficazes serão as intervenções de tratamento.

Diante do contexto, considerando a relevância do problema levanta – se a seguinte questão de pesquisa: Quais estudos apresentam informações relativas a preditores, marcadores e testes diagnóstico em para detecção do TEA?

Portanto, o estudo tem como objetivo identificar estudos que relatem informações referentes a preditores, marcadores precoces e métodos diagnósticos do TEA em lactentes.

MÉTODOS

Tipo de estudo

Esta pesquisa trata de uma revisão sistemática da literatura que busca identificar a luz de conhecimentos científicos, estudos que relatem informações referentes aos preditores, marcadores precoces e métodos de diagnóstico do TEA.

Técnica de revisão da literatura

Para realizar esta revisão foram obedecidas as mesmas etapas de uma pesquisa primária:

- Identificação do tema, de modo a estabelecer o objetivo da pesquisa;
- Pesquisa da literatura, focando especificamente na linha de pesquisa do estudo;
- Avaliação dos estudos, aplicando critérios de inclusão e exclusão;
- Análise dos dados extraídos das fontes primárias; e
- Formulação e apresentação da síntese com a construção das técnicas e outros fatores relacionados.

Através de uma busca feita em artigos publicados na base de dados da literatura científica de *PubMed Central: PMC*; deu-se a escolha por tal base, considerando-se o interesse em explorar a construção desse conhecimento no mundo inteiro.

Descritores

O norteio da revisão foi realizado por meio do algoritmo de busca “*autism spectrum disorder*” e “*early diagnosis*”. Foi feito um condicionamento das datas de publicações aos últimos 5 anos (janeiro de 2013 a janeiro de 2018), considerando o fato de que o estudo busca o estado do conhecimento atual sobre os preditores e marcadores precoces, além dos métodos de diagnóstico do TEA em lactentes (0-23 meses de idade).

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram observados os seguintes critérios após a leitura dos títulos e resumos, tendo como base a pertinência e consistência do conteúdo: artigos que descrevem o objeto do estudo, bem como os preditores, marcadores precoces e os métodos de diagnóstico do TEA em lactentes. Os critérios de exclusão foram: artigos que não

abordaram diretamente o tema do estudo, artigos sobre diagnóstico em outras faixas etárias e revisões da literatura. Depois da pesquisa inicial, as listas de referência dos artigos selecionados foram revisadas manualmente. Três revisores (***,F.P.N.A. e M.D. dos S.) realizaram uma avaliação dos artigos de forma independente, buscando examinar a elegibilidade através de reuniões para confirmar a escolha dos estudos, Todas as eventuais divergências entre os revisores foram resolvidas através de encontros/reuniões e diálogo, o que determinou a conformidade e alinhamento de opiniões.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

A orientação PRISMA sobre revisões sistemáticas explicita a importância de diferenciar qualidade e risco de viés e manter o foco na avaliação e denuncia do último a realizar uma revisão sistemática [13]. Entretanto, na revisão trabalhada aqui, o objetivo consistiu apenas na identificação e consolidação de preditores, marcadores precoces e testes diagnósticos do TEA. Assim sendo, a análise dos estudos não teve como objetivo principal uma avaliação com precisão a sua qualidade ou risco de viés.

Extração e gerenciamento de dados

A extração de dados teve a colaboração de três revisores através de reuniões frequentes com o discente e orientador de pesquisa, buscando garantir que todos os dados apropriados fossem coletados. Para organização dos dados do artigo, foram elaboradas tabelas contendo os seguintes itens: autores, título, ano, tipo de estudo, informações e/ou detalhes sobre preditores, marcadores precoces e testes diagnósticos de TEA, assim como a justificativa da inclusão nesta revisão.

RESULTADOS

Usando os algoritmos de busca encontrou-se um total de 193 documentos únicos, os quais foram escolhidos e selecionados para relevância (Figura 1). Destes, 65 documentos foram considerados aptos e submetidos à revisão de texto completo; 42 deles preenchem os critérios de inclusão (16 com preditores (Tabela 1), 9 com marcadores precoces (Tabela 2), e 17 com testes diagnósticos (Tabela 3) para TEA).

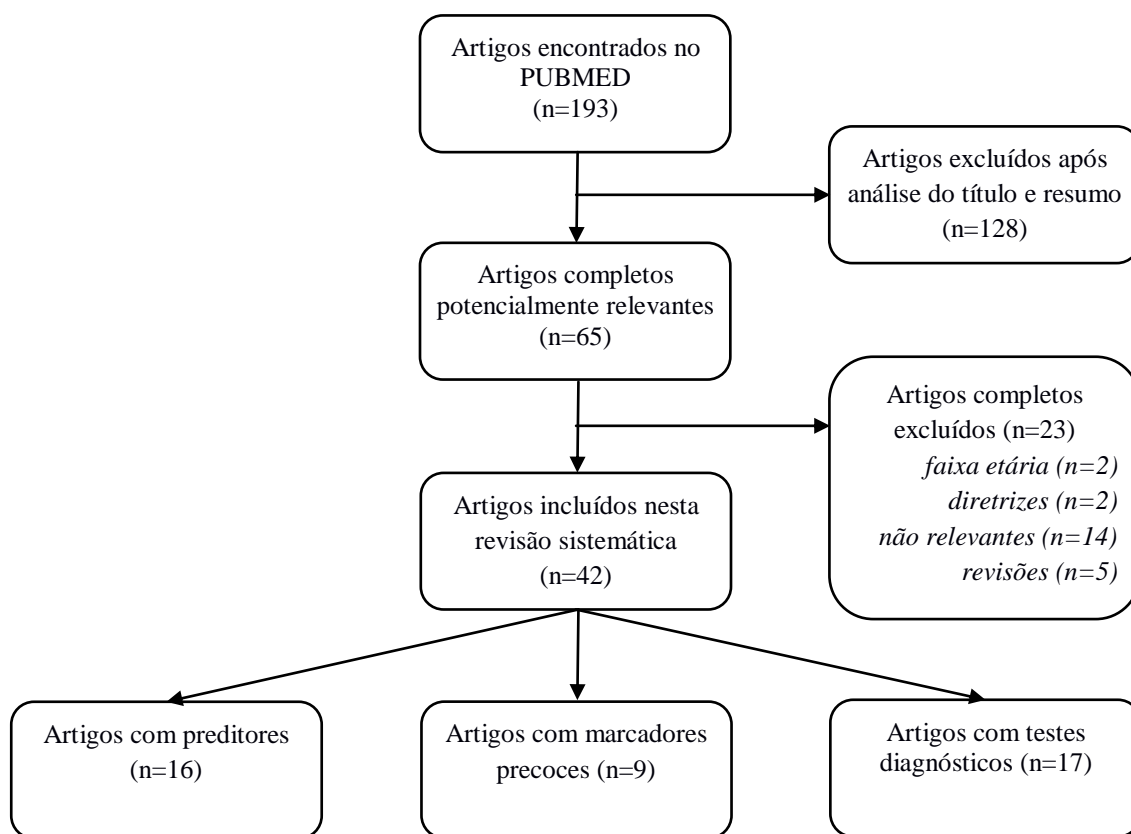


Figura 1. Fluxograma da revisão sistemática sobre o diagnóstico precoce do TEA

Preditores do TEA

Na tabela 1 são apresentados os diferentes preditores do TEA em lactentes, encontrados em publicações literárias nos últimos cinco anos. Thorup et al (2016) [14] conduziram um estudo usando o rastreamento dos olhos para avaliar o acompanhamento

do olhar durante a interação, em um grupo com lactentes de 10 meses de idade, com alto risco familiar de TEA, e outro grupo sem risco familiar. As crianças observavam um pesquisador manusear um fantoche. Duas situações serviram como base de comparação: na primeira, o pesquisador movia os olhos e a cabeça em direção ao fantoche (condição olhos e cabeça) e, na segunda, utilizava apenas o movimento dos olhos (condição somente olhos). Os lactentes do grupo de alto risco tiveram maior propensão a seguir o olhar na condição de olhos e cabeça do que na condição de somente olhos. Não foram observadas diferenças no grupo de baixo risco.

Em um estudo prospectivo longitudinal, realizado por Jones e Klin (2013) [15], os pesquisadores acompanharam um grupo de lactentes, desde o nascimento até os 3 anos de idade, usando tecnologia de rastreamento ocular para medir a forma como os lactentes observam e respondem aos estímulos visuais. Foi constatado que os lactentes posteriormente diagnosticados com autismo mostraram deficiência na atenção para os olhos de outras pessoas, a partir dos 2 meses de idade, padrão não encontrado em lactentes que não desenvolveram TEA.

Swain et al (2015) [16] avaliaram, em um estudo retrospectivo, se as habilidades iniciais de comunicação social podem ser detectadas aos 12 meses de idade, usando a Escala de Comunicação e Comportamento Simbólico - Perfil de desenvolvimento (*Communication and Symbolic Behavior Scales—Developmental Profile*). Foi identificado que as crianças do grupo portador do TEA, apresentaram significativamente, menores habilidades de comunicação social do que o grupo com desenvolvimento típico. Gammer et al (2015) [17], em um estudo prospectivo, usando a Escala de Observação de Autismo para Lactentes (*Autism Observational Scale for Infants*) com dois grupos aos 7 e 14 meses de idade, um com alto risco familiar e o outro de controles de baixo risco. Os escores da escala aos 14 meses (mas não aos 7

meses) foram moderadamente correlacionados aos escores posteriores no cronograma de observação diagnóstica do autismo, sugerindo a continuidade do comportamento atípico do autista, mas apenas a partir do segundo ano de vida.

Mammen et al (2015) [18] trataram sobre as associações preditivas entre respostas infantis aos estímulos táteis e espectro do autismo infantil, internalização e externalização de comportamentos. No estudo, pais de crianças adotadas pintaram as mãos e os pés dos seus filhos de nove meses e os pressionaram no papel para formar flores. Os pesquisadores coletaram dados observacionais sobre as reações negativas dos bebês (a expressão de sentimentos ou emoções desagradáveis e comportamentos de evitação). Uma vez que o toque é essencial nas primeiras interações sociais, percebeu-se que ato de evitar contato físico durante a infância pode ser uma maneira de se prever desenvolvimento social prejudicado, o que funciona como indicador principal do TEA.

Lazenby et al (2016) [19] observaram as diferenças de linguagem aos 12 meses de idade, em um estudo prospectivo com 346 crianças; tais observações apontaram expressivas menores escalas de fala receptiva em lactentes que posteriormente foram diagnosticados com TEA. O Estudo de Atenção e Comunicação Social [20] envolveu a implementação bem sucedida do monitoramento de desenvolvimento dos marcadores iniciais de distúrbios do TEA em uma base comunitária. Este estudo foi realizado com o objetivo de determinar os marcadores mais discriminatórios e preditivos de distúrbios do espectro do autismo, usados no Estudo de Atenção e Comunicação Social aos 12, 18 e 24 meses de idade, a fim de distinguir com maior precisão os distúrbios do espectro autista nas crianças. Os marcadores-chave recorrentes da desordem autista e do distúrbio do espectro do autismo, usados em todas as idades, foram: deficiência no contato visual bem como no ato de apontar, a partir de 18 meses os déficits na comunicação social e o ato de apontar objetos tornaram-se um marcador importante.

Ademais, tais comportamentos juntamente com o fingimento de jogo formaram o melhor grupo de preditores para classificação diagnóstica de melhor estimativa do transtorno autista / distúrbio do espectro do autismo, aos 24 meses. Outro estudo analisou dados de avaliação inicial (a partir de 9 meses) com três crianças surdas ou com deficiência auditiva e posteriormente diagnosticadas com TEA, usando o Inventário de Desenvolvimento Comunicativo de MacArthur-Bates; uma das crianças não possuía habilidades e linguagem esperadas para as idades de 9 e 14 meses, outra criança perdeu habilidades e linguagem após os 17 meses, já o terceiro teve resultados, em sua maioria, dentro/acima da faixa média de até 3 anos de idade [21].

Outros estudos foram conduzidos utilizando questionários, o primeiro realizou uma triagem de desenvolvimento e autismo por meio de telefone, com 2845 crianças examinadas por atrasos no desenvolvimento, utilizando uma avaliação do estado de desenvolvimento dos pais e a Lista de Verificação Modificada para Autismo em Lactentes (M-CHAT). Entre as 1605 crianças selecionadas com o M-CHAT, 21,2% apresentaram risco elevado de TEA [22]. Em outro estudo foi adotada entrevistas pós-parto como ferramenta de pesquisa, compostas por mais de 200 perguntas direcionadas a 76.441 mães, sobre o desenvolvimento de habilidades motoras, cognitivas, linguísticas e sociais, incluindo habilidades de visão e audição de seus filhos aos 6 e 18 meses. Aos 6 meses, foram encontradas poucas associações entre sinais iniciais do TEA ou deficiência intelectual; entretanto, aos 18 meses, havia deficiência em habilidades linguísticas, sociais e motoras, com uma suspeita de problemas de visão e audição. Mesmo assim, os sinais que distinguiram o TEA da deficiência intelectual não ficaram claros, e os valores preditivos positivos em relação ao TEA foram inferiores a 10% para preditores individuais e pontuação de risco agregada [23].

O Inventário do Primeiro Ano-Lite [24] consistiu de um questionário padronizado, contendo 24 itens para triagem do TEA aos 12 meses de idade, posteriormente, com as escalas de Observação de Autismo para Lactentes e de Mullen de Aprendizagem Precoce, em comparação com os controles, os lactentes de risco apresentaram pontuação significativamente maior na escala de observação, menores escores compostos na escala de Mullen e maior taxa de referência para uma avaliação do desenvolvimento. Usando a Lista de Verificação para Autismo em Lactentes (CHAT), foi realizada uma triagem com 8000 lactentes de 18-36 meses de idade, dos quais 367 crianças apontaram risco para TEA, e, posteriormente, 22 delas foram diagnosticadas com TEA. Nesta amostra a prevalência do TEA foi de 27,5 para 10000 [25]; o mesmo inventário foi usado em outro estudo que examinou se o relatório feito pelos pais, sobre comportamentos sócio-comunicativos e repetitivos aos 12 meses, pode ser útil na identificação do transtorno nos irmãos mais novos; os resultados mostraram que o desinteresse pelas brincadeiras, junto à comunicação e imitação vocal prejudicada, classificou corretamente a maioria dos casos do TEA, com alta especificidade [26]; outro estudo avaliou as características do desenvolvimento padrão em crianças de 6 e 18 meses de idade pós-termo, com extremo baixo peso ao nascer, posteriormente diagnosticados com TEA, usando a Escala Quioto de Desenvolvimento Psicológico. De acordo com a escala os resultados foram significativamente menores em crianças com TEA do que nos lactentes de desenvolvimento típico, em todas as idades [27].

Outros preditores serviram como objeto de estudo, de modo que a observação dos padrões de estereotípias motoras e a manipulação repetitiva de objetos apontaram que o grupo com alto risco para TEA possuía significativamente mais estereotípias motoras e repetitivas, sugerindo que a avaliação do comportamento repetitivo durante a

infância pode aumentar os esforços de identificação precoce [28]; um estudo semelhante analisou o status do balbucio canônico e a frequência de vocalização com vídeo retrospectivo em crianças de 9-12 e 15-18 meses, a maioria dos lactentes posteriormente diagnosticados com TEA produziram baixas taxas de balbucio canônico (sílabas repetidas formadas por consoante e uma vogal) e baixa frequência de vocalização em comparação àqueles com desenvolvimento considerado típico [29].

Tabela 1. Lista de artigos incluídos relativos aos preditores para TEA

ID	Artigo	Notas sobre inclusão
[14]	Thorup E, Nyström P, Gredebäck G, Bölte S, Falck-Ytter T; EASE Team. Altered gaze following during live interaction in infants at risk for autism: an eye tracking study. <i>Mol Autism</i> . 2016;7:12. doi: 10.1186/s13229-016-0069-9.	O rastreamento ocular foi utilizado para avaliar o acompanhamento do olhar.
[15]	Jones W, Klin A. Attention to eyes is present but in decline in 2-6-month-old infants later diagnosed with autism. <i>Nature</i> . 2013;504(7480):427-31. doi: 10.1038/nature12715.	Lactentes posteriormente diagnosticados com autismo mostraram uma diminuição da atenção aos olhos de outras pessoas, a partir dos 2 meses de idade.
[16]	Swain NR, Eadie PA, Prior MR, Reilly S. Assessing early communication skills at 12 months: a retrospective study of Autism Spectrum Disorder. <i>Int J Lang Commun Disord</i> . 2015;50(4):488-98. doi: 10.1111/1460-6984.12150.	Menor habilidade de comunicação social aos 12 meses.
[17]	Gammer I, Bedford R, Elsabbagh M, Garwood H, Pasco G, Tucker L, et al. Behavioural markers for autism in infancy: scores on the Autism Observational Scale for Infants in a prospective study of at-risk siblings. <i>Infant Behav Dev</i> . 2015;38:107-15. doi: 10.1016/j.infbeh.2014.12.017.	Marcadores comportamentais da escala observacional para o autismo na infância evidenciados aos 14 meses de idade.
[18]	Mammen MA, Moore GA, Scaramella LV, Reiss D, Ganiban JM, Shaw DS, et al. Infant Avoidance During a Tactile Task Predicts Autism Spectrum Behaviors in Toddlerhood. <i>Infant Ment Health J</i> . 2015;36(6):575-87. doi: 10.1002/imhj.21539.	Associações preditivas entre respostas infantis aos estímulos táteis e espectro do autismo infantil, internalização e externalização de comportamentos.

- [19] Lazenby DC, Sideridis GD, Huntington N, Prante M, Dale PS, Curtin S. Language Differences at 12 Months in Infants who Develop Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2016;46(3):899-909. doi: 10.1007/s10803-015-2632-1. Menores escores de fala receptiva e expressiva em lactentes que mais tarde foram diagnosticados com TEA.
- [20] Barbaro J, Dissanayake C. Early markers of autism spectrum disorders in infants and toddlers prospectively identified in the Social Attention and Communication Study. *Autism.* 2013 Jan;17(1):64-86. doi: 10.1177/1362361312442597. Principais marcadores: déficits no contato visual e no apontar; e a partir de 18 meses, déficits na comunicação social e apontar objetos.

(continua)

(continua)

ID	Artigo	Notas sobre inclusão
[21]	Kellogg EC, Thrasher A, Yoshinaga-Itano C. Early predictors of autism in young children who are deaf or hard of hearing: three longitudinal case studies. <i>Semin Speech Lang.</i> 2014;35(4):276-87. doi: 10.1055/s-0034-1389100.	Inventários de Desenvolvimento Comunicativo de MacArthur-Bates e Palavras e Gestos do Inventário de Desenvolvimento Comunicativo.
[22]	Roux AM, Herrera P, Wold CM, Dunkle MC, Glascoe FP, Shattuck PT. Developmental and autism screening through 2-1-1: reaching underserved families. <i>Am J Prev Med.</i> 2012;43(6 Suppl 5):S457-63. doi: 10.1016/j.amepre.2012.08.011.	Triagem de desenvolvimento e autismo por telefone com o M-CHAT, 21,2% das crianças apresentou risco elevado de TEA.
[23]	Lemcke S, Juul S, Parner ET, Lauritsen MB, Thorsen P. Early signs of autism in toddlers: a follow-up study in the Danish National Birth Cohort. <i>J Autism Dev Disord.</i> 2013;43(10):2366-75. doi: 10.1007/s10803-013-1785-z.	Entrevistas pós-parto compostas por mais de 200 perguntas sobre o desenvolvimento de habilidades motoras, cognitivas, linguísticas e sociais, incluindo habilidades de visão e audição, aos 6 e 18 meses.
[24]	Ben-Sasson A, Habib S, Tirosh E. Feasibility and validity of early screening for identifying infants with poor social-communication development in a well-baby clinic system. <i>J Pediatr Nurs.</i> 2014;29(3):238-47. doi: 10.1016/j.pedn.2013.11.001.	O Inventário do Primeiro Ano-Lite (FYI-L), questionário padronizado de 24 itens para triagem do TEA aos 12 meses de idade.
[25]	Huang JP, Cui SS, Han Y, Irva HP, Qi LH, Zhang X. Prevalence and early signs of autism spectrum disorder (ASD) among 18-36 month-old children of Tianjin in China. <i>Biomed Environ Sci.</i> 2014;27(6):453-61. doi: 10.3967/bes2014.008.	Utilização de questionário padronizado - CHAT para diagnosticar risco para TEA em lactentes.
[26]	Rowberry J, Macari S, Chen G, Campbell D, Leventhal JM, Weitzman C, et al. Screening for autism spectrum disorders in 12-month-old high-risk siblings by parental report. <i>J Autism Dev Disord.</i> 2015;45(1):221-9. doi: 10.1007/s10803-014-2211-x.	Desinteresse pelas brincadeiras; comunicação e imitação vocal prejudicadas.

(continua)

(conclusão)

ID	Artigo	Notas sobre inclusão
[27]	Kihara H, Nakamura T. Early standard development assessment characteristics in very low birth weight infants later classified with autism spectrum disorder. <i>Early Hum Dev.</i> 2015;91(6):357-9. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.03.012.	Usando a Escala Quioto de Desenvolvimento Psicológico, os resultados foram significativamente menores em crianças com TEA do que nos lactentes de desenvolvimento típico, em todas as idades.
[28]	Elison JT, Wolff JJ, Reznick JS, Botteron KN, Estes AM, Gu H, et al. Repetitive behavior in 12-month-olds later classified with autism spectrum disorder. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.</i> 2014;53(11):1216-24. doi: 10.1016/j.jaac.2014.08.004.	Observação dos padrões de estereotípias motoras e a manipulação repetitiva de objetos.
[29]	Patten E, Belardi K, Baranek GT, Watson LR, Labban JD, Oller DK. Vocal patterns in infants with autism spectrum disorder: canonical babbling status and vocalization frequency. <i>J Autism Dev Disord.</i> 2014;44(10):2413-28. doi: 10.1007/s10803-014-2047-4.	Status de balbucio canônico (sílabas repetidas consistindo de consoante e uma vogal) e frequência de vocalização.

Informações bibliográficas dos artigos incluídos nesta revisão. Para facilidade de referência, estes também estão incluídos nas referências.

Marcadores precoces para TEA

Alguns estudos realizados durante os primeiros anos de vida, em crianças posteriormente diagnosticadas com TEA, indicam que essas crianças apresentam algumas anormalidades que podem servir como marcadores precoces (Tabela 2). Zerbo et al (2014) [30] estudaram os níveis de citocina e quimiocina em espécimes de sangue de recém-nascidos, os pesquisadores encontraram níveis elevados da quimiocina MCP-1 (proteína quimiotática de monócitos) e diminuição dos níveis de quimiocina RANTES (regulada sob ativação, expressa e secretada por células T normais) no sangue de recém-nascidos posteriormente diagnosticadas com TEA. Num outro estudo retrospectivo, Mizejewski et al (2013) [31], utilizando amostras de sangue em um imunoensaio, foi determinado que um painel de 15 marcadores estatisticamente selecionados discriminassem com sucesso recém nascidos em risco de TEA.

Hazlett et al (2017)[32] relatam que a hiperexpansão cefálica pós-natal de áreas superficiais corticais muito precoce pode ter um papel importante no desenvolvimento do autismo; e que a compreensão dos mecanismos subjacentes à hiperexpansão da área superficial no primeiro ano em bebês humanos, provavelmente pode fornecer informações importantes sobre a patogênese do autismo. Samango-Sprouse et al (2015) [33] analisaram o perímetro cefálico e o reflexo da inclinação da cabeça, em lactentes de 9 meses de idade, buscando identificar risco do TEA, como resultado encontraram que a aceleração brusca da circunferência e a ausência do reflexo da inclinação da cabeça foram usadas para identificar lactentes em risco de desenvolverem TEA. Os resultados deste estudo forneceram um bom valor preditivo positivo (0,93) para a identificação do TEA, antes de 12 meses.

Righi et al (2015) [34] calcularam a coerência linear intra-hemisférica entre os locais anterior e posterior, como uma medida da conectividade funcional neural derivada da eletroencefalografia enquanto os bebês estavam ouvindo sons de fala e descobriram que crianças em risco do TEA, com 12 meses de idade, apresentaram conectividade funcional reduzida em comparação com crianças de baixo risco. Baseados na observação das anormalidades induzidas por TEA em tratos de substância branca cerebral e na conectividade de todo o cérebro que já apareceram dentro de 24 meses após o nascimento, Jin et al (2017) [35] propuseram uma nova estrutura de classificação com máquinas de vetores suporte (SVM) que usa múltiplos kernels de acordo com as características das conexões da substância branca, que são geradas através de regiões de interesse múltiplo e estatísticas de difusão múltipla, como anisotropia fracionada, difusividade média e comprimento médio das fibras, para a identificação de crianças de 6 meses de idade com alto risco para TEA, alcançando uma acurácia de 76%. Em um estudo conduzido por Wolff et al (2017) [36], com um grupo

de 217 crianças com alto risco familiar do TEA, as vias de substância branca cortical, cerebelar e estriatal específicas, foram definidas e mensuradas aos 6, 12 e 24 meses. Os resultados do estudo sugerem que os comportamentos restritos e repetitivos que contribuem para o diagnóstico do TEA, aos 2 anos de idade, estão associados com às propriedades estruturais dos circuitos e da substância branca cortical e cerebelar durante os primeiros meses de vida.

Em um estudo de rastreamento ocular com 334 crianças, de 10 a 49 meses de idade, Pierce et al (2016) [37] identificaram que uma preferência visual para a repetição geométrica pode ser um biomarcador de desenvolvimento precoce de um subtipo do TEA com sintomas mais graves. Elison et al (2013) [38] procuraram determinar se padrões específicos de funcionamento oculomotor e orientação visual caracterizam crianças de 7 meses de idade, que mais tarde atenderam aos critérios para TEA, e identificar os correlatos neurais desses comportamentos. Os autores concluíram que a orientação flexível e eficiente para salientar informação no ambiente é fundamental para o desenvolvimento cognitivo e social subsequente; além disso, a orientação visual atípica pode representar uma característica prodromática precoce de TEA.

Tabela 2. Lista de artigos incluídos relativos aos marcadores precoces para TEA

ID	Artigo	Notas sobre inclusão
[30]	Zerbo O, Yoshida C, Grether JK, Van de Water J, Ashwood P, Delorenze GN, et al. Neonatal cytokines and chemokines and risk of Autism Spectrum Disorder: the Early Markers for Autism (EMA) study: a case-control study. <i>J Neuroinflammation</i> . 2014; 11:113. doi: 10.1186/1742-2094-11-113.	Níveis elevados da quimiocina MCP-1 e diminuição dos níveis de quimiocina RANTES no sangue de recém-nascidos.

(continua)

(continua)

ID	Artigo	Notas sobre inclusão
[31]	Mizejewski GJ, Lindau-Shepard B, Pass KA. Newborn screening for autism: in search of candidate biomarkers. <i>Biomark Med.</i> 2013;7(2):247-60. doi: 10.2217/bmm.12.108.	Um painel de 15 marcadores sanguíneos estatisticamente selecionados para discriminar recém-nascidos em risco de TEA.
[32]	Hazlett HC, Gu H, Munsell BC, Kim SH, Styner M, Wolff JJ, et al. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. <i>Nature.</i> 2017;542(7641):348-351. doi: 10.1038/nature21369.	Hiperexpansão cefálica pós-natal precoce de áreas superficiais corticais.
[33]	Samango-Sprouse CA, Stapleton EJ, Aliabadi F, Graw R, Vickers R, Haskell K, et al. Identification of infants at risk for autism spectrum disorder and developmental language delay prior to 12 months. <i>Autism.</i> 2015;19(3):327-37. doi: 10.1177/1362361314521329.	A aceleração brusca da circunferência e a ausência do reflexo da inclinação da cabeça foram usadas para identificar risco de TEA, valor preditivo positivo = 0,93.
[34]	Righi G, Tierney AL, Tager-Flusberg H, Nelson CA. Functional connectivity in the first year of life in infants at risk for autism spectrum disorder: an EEG study. <i>PLoS One.</i> 2014; 9(8):e105176. doi: 10.1371/journal.pone.0105176.	Conectividade funcional reduzida durante o processamento da fala aos 12 meses de idade.
[35]	Jin Y, Wee CY, Shi F, Thung KH, Ni D, Yap PT, et al. Identification of infants at high-risk for autism spectrum disorder using multiparameter multiscale white matter connectivity networks. <i>Hum Brain Mapp.</i> 2015; 36(12):4880-96. doi: 10.1002/hbm.22957.	Uma nova estrutura de classificação com máquinas de vetores suporte (SVM) que usa múltiplos kernels de acordo com as características das conexões da substância branca, para a identificação de crianças de 6 meses de idade com alto risco para TEA, com uma acurácia de 76%.
[36]	Wolff JJ, Swanson MR, Elison JT, Gerig G, Pruett JR Jr, Styner MA, et al. Neural circuitry at age 6 months associated with later repetitive behavior and sensory responsiveness in autism. <i>Mol Autism.</i> 2017;8:8. doi: 10.1186/s13229-017-0126-z.	Comportamentos restritos e repetitivos que contribuem para o diagnóstico do TEA, aos 2 anos de idade, estão associados com às propriedades estruturais dos circuitos e da substância branca cortical e cerebelar durante os primeiros meses de vida.

(continua)

(conclusão)

ID	Artigo	Notas sobre inclusão
[37]	Pierce K, Marinero S, Hazin R, McKenna B, Barnes CC, Malige A. Eye Tracking Reveals Abnormal Visual Preference for Geometric Images as an Early Biomarker of an Autism Spectrum Disorder Subtype Associated With Increased Symptom Severity. <i>Biol Psychiatry</i> . 2016;79(8):657-66. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.03.032.	Preferência visual para a repetição geométrica pode ser um biomarcador de desenvolvimento precoce de um subtipo do TEA com sintomas mais graves.
[38]	Elison JT, Paterson SJ, Wolff JJ, Reznick JS, Sasson NJ, Gu H, et al. White matter microstructure and atypical visual orienting in 7-month-olds at risk for autism. <i>Am J Psychiatry</i> . 2013;170(8):899-908. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12091150.	Padrões específicos de funcionamento oculomotor e orientação visual caracterizam crianças de 7 meses de idade que mais tarde atenderam aos critérios para TEA.

Informações bibliográficas dos artigos incluídos nesta revisão. Para facilidade de referência, estes também estão incluídos nas referências.

Testes diagnósticos para TEA

Os testes diagnósticos para TEA usados em lactentes são citados na tabela 3, trazendo informações sobre o uso da Lista de Verificação Modificada para Autismo em Lactentes (M-CHAT) [39-48], alguns com entrevista de acompanhamento (M-CHAT / F) [39, 46-48]. O M-CHAT é uma lista de verificação projetada para detectar riscos do TEA em lactentes, uma criança tem diagnóstico positivo para o transtorno quando falha em 3 dos 23 itens, ou em 2 dos 6 itens críticos. Na entrevista de acompanhamento os pais das crianças com diagnóstico positivo são entrevistados por um pediatra de atenção primária, para confirmar os resultados do M-CHAT.

Estudos distintos usaram os critérios de diagnóstico do DSM-5 [49, 50]; os mesmos apresentaram resultados que indicaram boa sensibilidade e especificidade para os critérios do DSM-5 no diagnóstico do TEA em lactentes.

Grodberg et al (2016) [51] avaliaram o uso de exame do estado mental do autismo (*autism mental status exam*), uma ferramenta de observação breve de oito itens projetada por profissionais da área da saúde, em 45 crianças de 18 meses a 5 anos, com

suspeita do TEA ou dificuldades de interação social e comunicação verbal; os achados indicaram uma sensibilidade otimizada de 94% e uma especificidade de 100% , no grupo estudado.

Hedley et al. (2015) [52] observaram a eficácia da ferramenta ADEC (*Autism Detection in Early Childhood*) na identificação do TEA em crianças de 12-36 meses com referência clínica nos EUA; a ferramenta que foi desenvolvido na Austrália é um instrumento de rastreio interativo baseado em comportamento.O ADEC retornou boa sensibilidade (0,93-0,94), mas uma especificidade menor (0,62-0,64) para o diagnóstico do TEA.

Miller et al (2017) [53] elaboraram uma tarefa de resposta ao nome, que foi testada em crianças de 6, 9, 12, 15, 18 e 24 meses de idade. A tarefa mencionada consiste em chamar o nome da criança com tom de voz límpida e volume normal, por até 2 vezes, enquanto ela está envolvida com brinquedos e sentada no colo dos pais, a pelo menos 60 cm de distância (e não voltada) do examinador. Aos 9 meses de idade as crianças portadoras do transtorno respondiam menos ao estímulo do chamado, permanecendo ainda aos 24 meses. A sensibilidade / especificidade para identificar o TEA baseado em pelo menos 1 falha entre 12 e 24 meses, foi estimada em 0,70, neste estudo.

Zander et al (2015) [54] analisaram a validade diagnóstica da entrevista de diagnóstico de autismo – revisada e o programa de observação diagnóstica do autismo em uma amostra clínica de crianças com 18 a 47 meses; as entrevistas de diagnóstico de autismo (revisadas) deram excelentes especificidades (91-96%), mas baixas sensibilidades (44-52%), a aplicação de pontos de corte ajustados (inferior ao recomendado com base nas características operacionais do receptor) resultou em um melhor equilíbrio entre a sensibilidade (77-82%) e a especificidade (60-62%); os

achados do programa de observação diagnóstica do autismo foram compatíveis com estudos anteriores com alta sensibilidade (94-100%) e ao lado de menor especificidade (52-76%) ao usar o limite do espectro do autismo, mas uma sensibilidade mais equilibrada (81-94%) e especificidade (81-83%) ao usar o ponto de corte de autismo.

Mais recentemente, Olliac et al (2017) [55] apresentaram a grade PREAUT (*Programme de Recherches et d'Etudes sur l'AUTisme*) que foi desenvolvida através da observação de filmagens familiares de bebês que foram diagnosticados posteriormente com autismo, a grade avalia a capacidade do bebê envolver-se de forma espontânea em interações síncronas e alegres, e é pontuada por um pediatra durante uma visita ao bebê e sua mãe (ou outro cuidador). Aplicada aos 4 meses de idade a grade mostrou uma sensibilidade de 16,0-20,6%, especificidade de 99,6%, valor preditivo positivo de 25.4-26.3%; e aos 9 meses de idade uma sensibilidade de 30,5-41,2%, especificidade de 99,3-99,4%, valor preditivo positivo de = 20,2-36,4%).

Tabela 3. Lista de artigos incluídos relativos aos testes diagnósticos para TEA

ID	Artigo	Notas sobre inclusão
[39]	Sturner R, Howard B, Bergmann P, Morrel T, Andon L, Marks D, et al. Autism Screening With Online Decision Support by Primary Care Pediatricians Aided by M-CHAT/F. <i>Pediatrics</i> . 2016; 138(3). pii: e20153036. doi: 10.1542/peds.2015-3036.	Lista de Verificação Modificada para Autismo em Lactentes (M-CHAT) com entrevista de acompanhamento (M-CHAT / F).

(continua)

(continua)

ID	Artigo	Notas sobre inclusão
[40]	Wiggins LD, Piazza V, Robins DL. Comparison of a broad-based screen versus disorder-specific screen in detecting young children with an autism spectrum disorder. <i>Autism</i> . 2014;18(2):76-84. doi: 10.1177/1362361312466962.	Compara a concordância entre a classificação do TEA e o resultado da Lista de Verificação Modificada para Autismo em Lactentes (M-CHAT) e a Avaliação dos Pais sobre a Condição de Desenvolvimento (APCD).
[41]	Kamio Y, Haraguchi H, Stickley A, Ogino K, Ishitobi M, Takahashi H. Brief Report: Best Discriminators for Identifying Children with Autism Spectrum Disorder at an 18-Month Health Check-Up in Japan. <i>J Autism Dev Disord</i> . 2015;45(12):4147-53. doi: 10.1007/s10803-015-2527-1.	Lista de Verificação Modificada para Autismo em Lactentes (M-CHAT-JV) (Versão japonesa).
[42]	Gabrielsen TP, Farley M, Speer L, Villalobos M, Baker CN, Miller J. Identifying autism in a brief observation. <i>Pediatrics</i> . 2015;135(2):e330-8. doi: 10.1542/peds.2014-1428.	Comparação entre breves observações clínicas e Lista de Verificação Modificada para Autismo em Lactentes (M-CHAT) (Breve observação: sensibilidade de 62%, especificidade de 82%, valor preditivo positivo de 61% e valor preditivo negativo de 81%).
[43]	Stenberg N, Bresnahan M, Gunnes N, Hirtz D, Hornig M, Lie KK, et al. Identifying children with autism spectrum disorder at 18 months in a general population sample. <i>Paediatr Perinat Epidemiol</i> . 2014;28(3):255-62. doi: 10.1111/ppe.12114.	Lista de Verificação Modificada para Autismo em Lactentes (M-CHAT) aos 18 meses de idade. O M-CHAT 6 itens chave: sensibilidade de 20,8%, especificidade de 97,9% e valor preditivo positivo de 3,3%; M-CHAT com critério de 23 itens: sensibilidade de 34,1%, especificidade de 92,7% e valor preditivo positivo de 1,5%.
[44]	Rotholz DA, Kinsman AM, Lacy KK, Charles J. Improving Early Identification and Intervention for Children at Risk for Autism Spectrum Disorder. <i>Pediatrics</i> . 2017;139(2). pii: e20161061. doi: 10.1542/peds.2016-1061.	Lista de Verificação Modificada para Autismo em Lactentes (M-CHAT), e ferramenta de triagem para o autismo em lactentes e pré-escolares (STAT).

(continua)

(continua)

ID	Artigo	Notas sobre inclusão
[45]	Gray PH, Edwards DM, O'Callaghan MJ, Gibbons K. Screening for autism spectrum disorder in very preterm infants during early childhood. <i>Early Hum Dev.</i> 2015;91(4):271-6. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.02.007.	Lista de Verificação Modificada para Autismo em Lactentes (M-CHAT).
[46]	Campbell K, Carpenter KL, Espinosa S, Hashemi J, Qiu Q, Tepper M, et al. Use of a Digital Modified Checklist for Autism in Toddlers - Revised with Follow-up to Improve Quality of Screening for Autism. <i>J Pediatr.</i> 2017;183:133-139.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.01.021.	Lista de Verificação Modificada para Autismo em Lactentes, revisada, com entrevista de acompanhamento (M-CHAT-R / F).
[47]	Weitlauf AS, Vehorn AC, Stone WL, Fein D, Warren ZE. Using the M-CHAT-R/F to Identify Developmental Concerns in a High-Risk 18-Month-Old Sibling Sample. <i>J Dev Behav Pediatr.</i> 2015;36(7):497-502. doi: 10.1097/DBP.000000000000194.	Lista de Verificação Modificada para Autismo em Lactentes, revisada, com entrevista de acompanhamento (M-CHAT-R / F) (sensibilidade de 78,26%, especificidade de 72,22%, valor preditivo positivo de 78,26% e valor preditivo negativo de 72,22%).
[48]	Robins DL, Casagrande K, Barton M, Chen CM, Dumont-Mathieu T, Fein D. Validation of the modified checklist for Autism in toddlers, revised with follow-up (M-CHAT-R/F). <i>Pediatrics.</i> 2014;133(1):37-45. doi: 10.1542/peds.2013-1813.	Lista de Verificação Modificada para Autismo em Lactentes, revisada, com entrevista de acompanhamento (M-CHAT-R / F).
[49]	Christiansz JA, Gray KM, Taffe J, Tonge BJ. Autism Spectrum Disorder in the DSM-5: Diagnostic Sensitivity and Specificity in Early Childhood. <i>J Autism Dev Disord.</i> 2016;46(6):2054-63. doi: 10.1007/s10803-016-2734-4.	Critérios de diagnóstico no DSM-5 em crianças até 5 anos de idade (sensibilidade de 84% e especificidade de 54%).
[50]	Barton ML, Robins DL, Jashar D, Brennan L, Fein D. Sensitivity and specificity of proposed DSM-5 criteria for autism spectrum disorder in toddlers. <i>J Autism Dev Disord.</i> 2013;43(5):1184-95. doi: 10.1007/s10803-013-1817-8.	Sensibilidade e especificidade dos critérios propostos pelo DSM-5 (sensibilidade de 93% e especificidade de 74%).
[51]	Grodberg D, Siper P, Jamison J, Buxbaum JD, Kolevzon A. A Simplified Diagnostic Observational Assessment of Autism Spectrum Disorder in Early Childhood. <i>Autism Res.</i> 2016;9(4):443-9. doi: 10.1002/aur.1539.	O exame de estado mental do autismo, em crianças de 18 meses a 5 anos, com suspeita de TEA ou dificuldades de interação social e comunicação verbal (sensibilidade de 94% e especificidade de 100% no grupo estudado).

(continua)

(conclusão)

ID	Artigo	Notas sobre inclusão
[52]	Hedley D, Nevill RE, Monroy-Moreno Y, Fields N, Wilkins J, Butter E, et al. Efficacy of the ADEC in Identifying Autism Spectrum Disorder in Clinically Referred Toddlers in the US. <i>J Autism Dev Disord.</i> 2015;45(8):2337-48. doi: 10.1007/s10803-015-2398-5.	Instrumento <i>Autism Detection in Early Childhood</i> - ADEC (sensibilidade de 93% e especificidade de 63%).
[53]	Miller M, Iosif AM, Hill M, Young GS, Schwichtenberg AJ, Ozonoff S. Response to Name in Infants Developing Autism Spectrum Disorder: A Prospective Study. <i>J Pediatr.</i> 2017;183:141-146.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.12.071.	Redução nos padrões de resposta de lactentes ao nome relacionado ao TEA (sensibilidade e especificidade estimada de 70%).
[54]	Zander E, Sturm H, Bölte S. The added value of the combined use of the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule: diagnostic validity in a clinical Swedish sample of toddlers and young preschoolers. <i>Autism.</i> 2015;19(2):187-99. doi: 10.1177/1362361313516199.	O uso combinado da entrevista diagnóstica para autismo revisada e o programa de observação diagnóstica do autismo (sensibilidade de 77-80% e especificidade de 87-90%).
[55]	Olliac B, Crespin G, Laznik MC, Cherif Idrissi E, Ganouni O, Sarradet JL, et al. Infant and dyadic assessment in early community-based screening for autism spectrum disorder with the PREAUT grid. <i>PLoS One.</i> 2017;12(12):e0188831. doi: 10.1371/journal.pone.0188831.	A grade PREAUT baseia-se na avaliação diádica através da interação e da emoção compartilhada (aos 4 meses de idade: sensibilidade de 16,0-20,6%, especificidade de 99,6%, valor preditivo positivo de 25,4-26,3%; aos 9 meses de idade: sensibilidade de 30,5-41,2%, especificidade de 99,3-99,4%, valor preditivo positivo de = 20,2-36,4%).

Informações bibliográficas dos artigos incluídos nesta revisão. Para facilidade de referência, estes também estão incluídos nas referências.

ANÁLISE E DISCUSSÃO

O TEA é uma doença do desenvolvimento, caracterizada por deficiências persistentes e significativas na interação social, comunicação e comportamentos, atividades restritivas e repetitivas, quando tais sintomas não podem ser explicados por outra condição. Poucos estudos examinaram os conhecimentos sobre os marcadores, os preditores e os testes diagnósticos do TEA, usando esta nova terminologia, de modo que

os protocolos de diagnóstico ainda precisam ser refinados para aperfeiçoar os tratamentos.

Com esta revisão foi possível identificar diferentes preditores, marcadores e testes diagnósticos do TEA, os principais seguem identificados abaixo:

- Preditores:
 - menor propensão a seguir o olhar;
 - o declínio na fixação dos olhos;
 - menores habilidades de comunicação social;
 - menor fala receptiva e expressiva;
 - o desinteresse em brincadeiras;
 - estereotipias motoras;
 - a manipulação repetitiva de objetos;
 - baixas taxas de balbucio canônico; e
 - a baixa volubilidade.

- Marcadores:
 - os biomarcadores séricos;
 - os níveis elevados da quimiocina MCP-1;
 - a diminuição dos níveis de quimiocina RANTES;
 - os biomarcadores cerebrais;
 - a hiperexpansão cefálica;
 - a ausência do reflexo da inclinação da cabeça;
 - a conectividade cerebral funcional reduzida; e
 - a preferência visual para a repetição geométrica.

- Testes diagnósticos:
 - o M-CHAT;

- o M-CHAT / F;
- os critérios de diagnóstico do DSM-5;
- o exame de estado mental do autismo;
- o ADEC;
- a tarefa de resposta ao nome;
- a entrevista de diagnóstico de autismo – revisada;
- o programa de observação diagnóstica do autismo; e
- a grade PREAUT.

Dawson e Bernier (2013) [56], numa revisão sobre o progresso na detecção precoce e tratamento da desordem do espectro autista, relatam que as mudanças em comportamentos iniciais, bem como alterações cerebrais estruturais em lactentes de 6 a 12 meses de idade, podem ser usados para detectar o autismo antes que a síndrome seja totalmente manifesta, e, conseqüentemente, reduzindo ou evitando que os sintomas se desenvolvam.

Outra revisão conduzida por Sacrey et al (2015) [57] relata as descobertas recentes sobre detecção e/ou diagnóstico precoce de TEA, bem como ensaios clínicos de intervenções precoces para crianças com risco e/ou diagnosticadas com TEA. De acordo com os achados, as "características prodrômicas" (anormalidades motoras e sensoriais) surgem no primeiro ano de vida, antes das anormalidades na comunicação social e nos comportamentos repetitivos que aparecem no segundo ano de vida. Entretanto, os autores relataram ainda ter um longo caminho para alcançar o objetivo de diagnóstico e intervenção precoce, para todas as crianças com TEA.

Numa coorte que verificou a concordância entre pais e clínicos na observação de sinais comportamentais precoces em lactentes de alto risco para TEA (irmãos de crianças que tinham o diagnóstico) de 12 e 18 meses de idade, Sacrey et al (2018) [58]

evidenciaram que os pais de crianças autistas tem maior capacidade de perceber sinais precoces em crianças de alto risco do que os clínicos.

Bhat et al (2014) [59] numa revisão, buscaram os fatores de causa, diagnóstico precoce e terapias de TEA; os autores relatam que embora o autismo seja uma desordem do neurodesenvolvimento que não pode ser curada, existem medidas que podem minimizar as incapacidades dessa condição. De acordo com a revisão, as alterações na estrutura do cromossomo X, devido a fatores ambientais, variações na conectividade neural e diferentes partes do cérebro, convergem para sintomas autistas e estes sintomas de comportamento atípico ocorrem após 18-24 meses, mas a identificação de índices de risco fenotípico, comportamental e neurofisiológico, com a ajuda de técnicas de neuroimagem, podem determinar os primeiros sinais do transtorno.

Segundo Allely et al (2014) [59] num estudo que explorou as diferenças em várias regiões do cérebro em indivíduos com TEA/ou que mais tarde recebem um diagnóstico do TEA, foi concluído que os estudos realizados nessas diferentes áreas revelaram a existência de atipicidades no primeiro ano de vida, muito antes de um diagnóstico TEA ser considerado confiável.

A triagem universal para TEA já foi recomendada pela Academia Americana de Pediatria [61] desde 2007, e em 2015, Zwaigenbaum et al [62] realizaram uma revisão sobre as evidências de triagem do TEA, com base em artigos revisados por pares. Os autores concluíram que a triagem em crianças de 18 a 24 meses pode auxiliar na detecção precoce, de acordo com as recomendações atuais da Academia Americana de Pediatria, eles ressaltaram ainda que há um crescente interesse em possíveis medidas biológicas que poderiam ser usadas antes (ou imediatamente após) o nascimento, para avaliar o risco de TEA; estes marcadores incluem metabólitos, aminoácidos, hormônios e fatores imunes, individualmente ou em combinação.

Assim, esta revisão sistemática é a primeira a descrever marcadores, preditores, e métodos de diagnóstico do TEA em lactentes após o surgimento do novo termo “transtorno do espectro autista”, em 2016. O diagnóstico precoce e o aumento do reconhecimento, como demonstrado nas taxas de prevalência, têm significantes implicações para serviços diagnósticos e terapêuticos. Os profissionais de saúde primários, incluindo os médicos generalistas, assistentes sociais, enfermeiros, técnicos em enfermagem, agentes comunitários de saúde, agentes de saúde pública e psicólogos, bem como os professores de creches, precisam ser conscientizados através de treinamento que os permita reconhecer os sinais iniciais de um possível TEA, de modo a garantir investigação mais específica.

CONCLUSÃO

Com crescente interesse em identificar métodos precoces para detectar o TEA, houve progresso no estabelecimento de marcadores, preditores e testes diagnósticos. Entretanto, ainda há muito a ser investigado para alcançar a meta de diagnosticar TEA em todas as crianças, antes de completar 2 anos de idade. Além disso, os achados destes estudos precisam ser traduzidos na prática clínica para avaliar o risco e a gravidade, proporcionando informações que podem levar a intervenções terapêuticas específicas adequadas dos respectivos sistemas de saúde.

Portanto, esta revisão pode facilitar a identificação precoce de TEA, e por sua vez, pode, eventualmente, melhorar as primeiras intervenções terapêuticas de TEA.

REFERÊNCIAS

1. BLEULER, Eugen. **Die Prognose der Dementia praecox (Schizophreniegruppe).** Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychischgerichtliche Medizin 1908; 65:436–464.
2. ASPERGER, Hans. **Das psychisch abnorme Kind. Wiener klinische Wochenschrift.** 1938; 51:1314–1317.
3. KANNER, Leo. **Autistic disturbances of affective contact. Nervous Child.** 1943; 2:217–250.
4. ASPERGER, Hans. **Die “Autistischen Psychopathen” im Kindesalter.** Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1944;117(1):76–136. doi:10.1007/bf01837709.
5. WING, Lorna. **Asperger's syndrome: a clinical account.** Psychol Med. 1981; 11(1):115-29.
6. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Autism spectrum disorders.** Fact sheet: January 2016. Geneva: WHO. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/autism-spectrum-disorders/en/> Acesso em: 28 de março de 2017.
7. WING, Lorna. **Autistic spectrum disorders.** BMJ. 1996; 312(7027):327-8. doi: 10.1136/bmj.312.7027.327
8. LORD, Catherine; COOK, Edwin; LEVENTHAL, Bennett; AMARAL, David G. **Autism spectrum disorders.** Neuron. 2000; 28(2):355–63. doi: 10.1016/S0896-6273(00)00115-X.
9. KINCAID, Debbi; DORIS, Michael; SHANNON, Ciaran; MULHOLLAND, Ciaran. **What is the prevalence of autism spectrum disorder and ASD traits in psychosis? A systematic review.** Psychiatry Res. 2017; 250:99-105. doi: 10.1016/j.psychres.2017.01.017.

10. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 5th Edition: DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
11. CHRISTENSEN, Deborah; BAIO, Jon; BRAUN, Van Naarden Kim; BILDER, Deborah; CHARLES, Jane; CONSTANTINO, John, et al. **Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012**. *MMWR Surveill Summ*. 2016; 65(3):1-23. doi: 10.15585/mmwr.ss6503a1.
12. MATSON, Johnny; KOZLOWSKI, Alison. **The increasing prevalence of autism spectrum disorders**. *Res Autism Spectr Disord*. 2011; 5:418e425. doi: 10.1016/j.rasd.2010.06.004.
13. MOHER, David; LIBERRATI, Alessandro; TETZLAFF, Jennifer; ALTMAN, Douglas G; The PRISMA Group. **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement**. *PLoS Med*. 2009; 6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
14. THORUP, Emilia; NYSTROM, Par; GREDEBACK, Gustaf; BOLTE, Sven; FALCK-YTTER, Terje. The EASE Team. **Altered gaze following during live interaction in infants at risk for autism: an eye tracking study**. *Mol Autism*. 2016;7:12. doi: 10.1186/s13229-016-0069-9.
15. JONES, Warren; KLIN, Ami. **Attention to eyes is present but in decline in 2-6-month-old infants later diagnosed with autism**. *Nature*. 2013; 504(7480):427-31. doi: 10.1038/nature12715.
16. SWAIN, Nathaniel Robert; EADIE, Patricia Ann; PRIOR, Margot Ruth; REILLY, Sheena. **Assessing early communication skills at 12 months: a retrospective study**

- of Autism Spectrum Disorder.** Int J Lang Commun Disord. 2015;50(4):488-98. doi: 10.1111/1460-6984.12150.
17. GAMMER, Isobel; BEDFORD, Rachael; ELSABBAGH, Mayada; GARWOOD, Holly; PASCO, Greg; TUCKER Leslie, et al. **Behavioural markers for autism in infancy: scores on the Autism Observational Scale for Infants in a prospective study of at-risk siblings.** Infant Behav Dev. 2015; 38:107-15. doi: 10.1016/j.infbeh.2014.12.017.
18. MAMMEN, Micah A; MOORE, Ginger A; SCARAMELLA, Laura V; REISS, David; GANIBAN, Jody M; SHAW, Daniel S, et al. **Infant Avoidance During a Tactile Task Predicts Autism Spectrum Behaviors in Toddlerhood.** Infant Ment Health J. 2015; 36(6):575-87. doi: 10.1002/imhj.21539.
19. LAZENBY, Dewayne C; SIDERIDIS, Georgios D; HUNTINGTON, Noelle; PRANTE, Matthew; DALE, Philip S; CURTIN, Suzanne. **Language Differences at 12 Months in Infants Who Develop Autism Spectrum Disorder.** J Autism Dev Disord. 2016; 46(3):899-909. doi: 10.1007/s10803-015-2632-1.
20. BARBARO, Josephine; DISSANAYAKE, Cheryl. **Early markers of autism spectrum disorders in infants and toddlers prospectively identified in the Social Attention and Communication Study.** Autism. 2013; 17(1):64-86. doi: 10.1177/1362361312442597.
21. KELLOGG, Elizabeth Cameron; THRASHER, Amy; YOSHINAGA-ITANO, Christine. **Early predictors of autism in young children who are deaf or hard of hearing: three longitudinal case studies.** Semin Speech Lang. 2014;35(4):276-87. doi: 10.1055/s-0034-1389100.
22. ROUX, Anne M; HERRERA, Patricia; WOLD, Cheryl M; DUNKLE, Margaret C; GLASCOE, Frances P; SHATTUCK, Paul T. **Developmental and autism screening**

- through 2-1-1: reaching underserved families.** Am J Prev Med. 2012; 43(6 Suppl 5):S457-63. doi: 10.1016/j.amepre.2012.08.011.
23. LEMCKE, Sanne; JUUL, Svend; PARNERP, Erik T; LAURITSEN, Marlene B; THORSEN, Poul. **Early signs of autism in toddlers: a follow-up study in the Danish National Birth Cohort.** J Autism Dev Disord. 2013;43(10):2366-75. doi: 10.1007/s10803-013-1785-z.
24. BEN-SASSON, Ayelet; HABIB, Sonia; TIROSHT, Emanuel. **Feasibility and validity of early screening for identifying infants with poor social-communication development in a well-baby clinic system.** J Pediatr Nurs. 2014; 29(3):238-47. doi: 10.1016/j.pedn.2013.11.001.
25. HUANG, Jun; CUI, Shan Shan; HAN, Yu; IRVA, Hertz Picciotto; QI, Li Hong; ZHANG, Xin. **Prevalence and early signs of autism spectrum disorder (ASD) among 18-36 month-old children of Tianjin in China.** Biomed Environ Sci. 2014; 27(6):453-61. doi: 10.3967/bes2014.008.
26. ROWBERRY, Justin; MACARI, Suzanne; CHEN, Grace; CAMPBELL, Daniel; LEVENTHAL, John ; WEITZMAN, Carol, et al. **Screening for autism spectrum disorders in 12-month-old high-risk siblings by parental report.** J Autism Dev Disord. 2015;45(1):221-9. doi: 10.1007/s10803-014-2211-x.
27. KIHARA, Hideki; NAKAMURA, Tomokiko. **Early standard development assessment characteristics in very low birth weight infants later classified with autism spectrum disorder.** Early Hum Dev. 2015; 91(6):357-9. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.03.012.
28. ELISON, Jed; PATERSON, Sarah; WOLFF, Jason; REZNICK, Steven; SASSON, Noah; GU, Hongbin, et al. **White matter microstructure and atypical visual**

- orienting in 7-month-olds at risk for autism.** *Am J Psychiatry.* 2013; 170(8):899-908. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12091150.
29. PATTEN, Elena; BELARDI, Katie; BARANEK, Grace; WATSON, Linda; LABBAN, Jeffrey; OLLER, DKimbrough. **Vocal patterns in infants with autism spectrum disorder: canonical babbling status and vocalization frequency.** *J Autism Dev Disord.* 2014; 44(10):2413-28. doi: 10.1007/s10803-014-2047-4.
30. ZERBO, Ousseny; YOSHIDA, Cathleen; GREThER, Judith K; VAN DE WATER, Judy; ASHWOOD, Paul; DELORENZED, Gerald N, et al. **Neonatal cytokines and chemokines and risk of Autism Spectrum Disorder: the Early Markers for Autism (EMA) study: a case-control study.** *J Neuroinflammation.* 2014;11:113. doi: 10.1186/1742-2094-11-113.
31. MIZEJEWSKI, Gerald; LINDAU-SHEPARD, Barbara; PASS, Kenneth A. **Newborn screening for autism: in search of candidate biomarkers.** *Biomark Med.* 2013; 7(2):247-60. doi: 10.2217/bmm.12.108.
32. HAZLETT, Heather Cody; GU, Hongbin; KIM, Sun Hyung; MUNSELL, Brent C; STYNER, Martin; et al. **Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder.** *Nature.* 2017; 542(7641):348-351. doi: 10.1038/nature21369.
33. SAMANGO-SPROUSE, Carole; STAPLETO, Emily; ALIABADI, Farhad; GRAW, Robert; VICKERS, Rebecca ; HASKELL, Kathryn, et al. **Identification of infants at risk for autism spectrum disorder and developmental language delay prior to 12 months.** *Autism.* 2015; 19(3):327-37. doi: 10.1177/1362361314521329.
34. RIGHI, Giulia; TAGER-FLUSBERG, Helen; TIERNEY, Adrienne L; NELSON, Charles A. **Functional connectivity in the first year of life in infants at risk for autism spectrum disorder: an EEG study.** *PLoS One.* 2014;9(8):e105176. doi: 10.1371/journal.pone.0105176.

35. JIN, Yan; WEE, Chong-Yaw; SHI, Feng; THUNG, Kim-Han; NI, Dong; YAP, Pew-Thian, et al. **Identification of infants at high-risk for autism spectrum disorder using multiparameter multiscale white matter connectivity networks.** Hum Brain Mapp. 2015; 36(12):4880-96. doi: 10.1002/hbm.22957.
36. WOLF, JasonJ; SWANSON, Meghan; ELISON, JedT; GERIG, Guido; PRUETT, John Jr.; STYNER, Martin, et al. **Neural circuitry at age 6 months associated with later repetitive behavior and sensory responsiveness in autism.** Mol Autism. 2017; 8:8. doi: 10.1186/s13229-017-0126-z.
37. PIERCE, Karen; MARINERO, Steven; HAZIN, Roxana; MCKENNA, Benjamin; BARNESB, Cynthia Carter; MALIGE, Ajith. **Eye Tracking Reveals Abnormal Visual Preference for Geometric Images as an Early Biomarker of an Autism Spectrum Disorder Subtype Associated With Increased Symptom Severity.** Biol Psychiatry. 2016; 79(8):657-66. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.03.032.
38. ELISON, Jed; PATERSON, Sarah; WOLFF, Jason; REZNICK, Steven; SASSON, Noah; GU, Hongbin, et al. **White matter microstructure and atypical visual orienting in 7-month-olds at risk for autism.** Am J Psychiatry. 2013; 170(8):899-908. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12091150.
39. STURNER, Raymond; HOWARD, Barbara; BERGMANN, Paul; MORREL, Tanya; ANDON, Lindsay; MARKS, Danielle, et al. **Autism Screening With Online Decision Support by Primary Care Pediatricians Aided by M-CHAT/F.** Pediatrics. 2016; 138(3). pii: e20153036. doi: 10.1542/peds.2015-3036.
40. WIGGINS, Lisa; PIAZZA, Vivian; ROBINS, Diana L. **Comparison of a broad-based screen versus disorder-specific screen in detecting young children with an autism spectrum disorder.** Autism. 2014; 18(2):76-84. doi: 10.1177/1362361312466962.

41. KAMIO, Yoko; HARAGUCHI, Hideyuki; STICKLEY, Andrew; OGINO, Kazuo; ISHITOBI, Makoto; TAKAHASHI, Hidetoshi. **Brief Report: Best Discriminators for Identifying Children with Autism Spectrum Disorder at an 18-Month Health Check-Up in Japan.** *J Autism Dev Disord.* 2015;45(12):4147-53. doi: 10.1007/s10803-015-2527-1.
42. GABRIELSEN, Terisa; FARLEY, Megan; SPEER, Leslie; VILLALOBOS, Michelle; BAKER, Courtney; MILLER, Judith. **Identifying autism in a brief observation.** *Pediatrics.* 2015; 135(2):e330-8. doi: 10.1542/peds.2014-1428.
43. STENBERG, Nina; BRESNAHAN, Michaeline; GUNNES, Nina; HIRTZ, Deborah; HORNIG, Mady; LIE, Kari Kveim, et al. **Identifying children with autism spectrum disorder at 18 months in a general population sample.** *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2014;28(3):255-62. doi: 10.1111/ppe.12114.
44. ROTHOLZ, David; CHARLES, Jane; KINSMAN, AnneM; LACY, Kathi. **Improving Early Identification and Intervention for Children at Risk for Autism Spectrum Disorder.** *Pediatrics.* 2017; 139(2). pii: e20161061. doi: 10.1542/peds.2016-1061.
45. GRAY, Peter; GIBBONS, Kristen; EDWARDS, Dawn M; O'CALLAGHAN, Michael J. **Screening for autism spectrum disorder in very preterm infants during early childhood.** *Early Hum Dev.* 2015;91(4):271-6. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.02.007.
46. CAMPBELL, Kathleen; CARPENTER, Kimberly; ESPINOSA, Steven; HASHEMI, Jordan; QIU, Qiang; TEPPER, Mariano, et al. **Use of a Digital Modified Checklist for Autism in Toddlers - Revised with Follow-up to Improve Quality of Screening for Autism.** *J Pediatr.* 2017; 183:133-139.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.01.021.
47. WEITLAUF, Amy; VEHORN, Alison C; STONE, Wend; FEIN, Deborah; WARREN, Zachary E. **Using the M-CHAT-R/F to Identify Developmental Concerns in a High-**

- Risk 18-Month-Old Sibling Sample.** J Dev Behav Pediatr. 2015; 36(7):497-502. doi: 10.1097/DBP.0000000000000194.
48. CASAGRANDE, Karís; ROBINS, Diana L; BARTON, Marianne; CHEN, Chi-Ming; DUMONT-MATHIEU, Thyde; FEIN, Deborah. **Validation of the modified checklist for Autism in toddlers, revised with follow-up (M-CHAT-R/F).** Pediatrics. 2014; 133(1):37-45. doi: 10.1542/peds.2013-1813.
49. CRISTIANSZ, Jessica; GRAY, Kylie; TAFFE, John; TONGE, Bruce. **Autism Spectrum Disorder in the DSM-5: Diagnostic Sensitivity and Specificity in Early Childhood.** J Autism Dev Disord. 2016; 46(6):2054-63. doi:10.1007/s10803-016-2734.
50. BARTON, Marianne; JASHAR, Dasal; BRENNAN, Laura; FEIN, Deborah; ROBINS, Diana L. **Sensitivity and specificity of proposed DSM-5 criteria for autism spectrum disorder in toddlers.** J Autism Dev Disord. 2013;43(5):1184-95. doi: 10.1007/s10803-013-1817-8.
51. GRODBERG, David; SIPER, Paige; JAMISON, Jesslyn; BUXBAUM, Joseph; KOLEVZON, Aalexander. **A Simplified Diagnostic Observational Assessment of Autism Spectrum Disorder in Early Childhood.** Autism Res. 2016;9(4):443-9. doi: 10.1002/aur.1539.
52. HEDLEY, Darren; MONROY-MORENO, Yessica; FIELDS, Natalie; WILKINS, Jonathan; NEVILL, Rose E; BUTTER, Eric, et al. **Efficacy of the ADEC in Identifying Autism Spectrum Disorder in Clinically Referred Toddlers in the US.** J Autism Dev Disord. 2015; 45(8):2337-48. doi: 10.1007/s10803-015-2398-5.
53. MILLER, Meghan; IOSIF, Ana-Maria; HILL, Monique; YOUNG, Gregory; OZONOFFO, Sally. **Response to Name in Infants Developing Autism Spectrum Disorder: A Prospective Study.** J Pediatr. 2017; 183:141-146.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.12.071.

54. ZANDER, Eric; STURM, Harald; BOLTE, Sven. **The added value of the combined use of the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule: diagnostic validity in a clinical Swedish sample of toddlers and young preschoolers.** *Autism.* 2015;19(2):187-99. doi: 10.1177/1362361313516199.
55. OLLIAC, Bertrand; CRESPIAN, Graciela; LAZNIK, Marie-Christine; CHERIF IDRISSE, El Ganouni Oussama; SARRADET, Jean-Louis, et al. **Infant and dyadic assessment in early community-based screening for autism spectrum disorder with the PREAUT grid.** *PLoS One.* 2017; 12(12):e0188831. doi: 10.1371/journal.pone.0188831.
56. DAWSON, Geraldine; BERNIER, Raphael. **A quarter century of progress on the early detection and treatment of autism spectrum disorder.** *Dev Psychopathol.* 2013; 25(4 Pt 2):1455-72. doi: 10.1017/S0954579413000710.
57. SACREY, Lori-Ann; BENNETT, Jeffrey; ZWAIGENBAUMZ, Lonnie. **Early Infant Development and Intervention for Autism Spectrum Disorder.** *J Child Neurol.* 2015; 30(14):1921-9. doi: 10.1177/0883073815601500.
58. SACREY, Lori-Ann; ZWAIGENBAUMZ, Lonnie; BRYSON, Susan; BRIAN, Jessica; SMITH, Isabel; ROBERTS, Wendy, et al. **Parent and clinician agreement regarding early behavioral signs in 12- and 18-month-old infants at-risk of autism spectrum disorder.** *Autism Res.* 2018. doi: 10.1002/aur.1920.
59. BHAT, Shreya; ACHARYA, Rajendra; ADELI, Hojjat; BAIRY, Muralidhar; ADELI, Amir. **Autism: cause factors, early diagnosis and therapies.** *Rev Neurosci.* 2014; 25(6):841-50. doi: 10.1515/revneuro-2014-0056.
60. ALLELY, Clare; GILLBERG, Christopher; WILSON, Philip. **Neurobiological abnormalities in the first few years of life in individuals later diagnosed with**

- autism spectrum disorder: a review of recent data.** Behav Neurol. 2014; 2014:210780. doi: 10.1155/2014/210780.
61. JOHSON, Chris Plauché; MYERS, Scott. **Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders.** American Academy of Pediatrics Council on Children with Disabilities. Pediatrics. 2007; 120(5):1183–215.
62. ZWAIGENBAUMZ, Lonnie; BAUMAN, Margaret L; FEIN, Deborah; PIERCE, Karen; BUIE, Timothy; DAVIS, Patricia, et al. **Early Screening of Autism Spectrum Disorder: Recommendations for Practice and Research.** Pediatrics. 2015; 136 Suppl 1:S41-59. doi: 10.1542/peds.2014-3667D.