



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

JOSÉ TELÉSPHORO E SILVA RIBEIRO

**PRINCIPAIS SINTOMAS PREDITORES DO DIAGNÓSTICO DE AUTISMO
AVALIADOS PELA ESCALA LABIRINTO**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2022

JOSÉ TELÉSPHORO E SILVA RIBEIRO

**PRINCIPAIS SINTOMAS PREDITORES DO DIAGNÓSTICO DE AUTISMO
AVALIADOS PELA ESCALA LABIRINTO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no componente Metodologia da Pesquisa 1 (MP1).

Orientador (a): Dra. Milena Pereira Pondé

SALVADOR - BA

2022

RESUMO

Introdução: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é caracterizado por déficits persistentes na interação e comunicação social em múltiplos contextos, associados a um padrão de comportamento rígido e repetitivo. A ampliação do conceito do autismo foi acompanhada pelo aumento da prevalência do TEA nos últimos anos, chegando a afetar 1 em cada 59 crianças. Por não existirem marcadores biológicos para o TEA, o diagnóstico é eminentemente clínico, realizado através de anamnese, exame físico e exame psíquico, de acordo com os critérios do DSM-5. Instrumentos diagnósticos, como escalas de avaliação do comportamento são utilizados para auxiliar na avaliação sistemática de cada domínio comportamental descrito pelos manuais diagnósticos. A Escala LABIRINTO consiste em um protocolo de atividades estruturadas a serem realizadas pela criança, e avalia os sintomas centrais do TEA, bem como sintomas associados e sintomas somáticos, frequentemente presentes em pacientes com esse transtorno. **Objetivos:** identificar os principais sintomas preditores do diagnóstico de autismo avaliados pela Escala LABIRINTO em crianças com idade entre 2 a 4 anos e 11 meses. **Metodologia:** Estudo observacional, de corte transversal, individuado, utilizando dados de prontuários de crianças com diagnóstico de TEA e desenvolvimento típico, atendidas em ambulatórios especializados, avaliadas pela Escala LABIRINTO. **Resultados:** A análise de regressão logística realizada no presente estudo mostrou que dentre os sintomas avaliados pela escala, apenas os sintomas centrais apresentaram capacidade em prever um diagnóstico de TEA. O sintoma central que apresentou maior capacidade em realizar a predição diagnóstica foi “Comunicação Verbal”, indicando que um ponto no escore total de comunicação verbal aumenta em 1,43 vezes as chances de um diagnóstico de TEA. Os sintomas que apresentaram maior capacidade em prever a gravidade do TEA foram “Interação Social” e “Comunicação Não Verbal”, respectivamente, seguidos por “Comportamento Rígido e Repetitivo” e “Comunicação Verbal”. **Conclusão:** Os sintomas centrais avaliados pela da Escala LABIRINTO apresentam capacidade para prever tanto o diagnóstico quanto a gravidade do TEA. O sintoma central que apresentou maior capacidade em prever o diagnóstico de TEA foi Comunicação Verbal, enquanto os sintomas que apresentaram maior capacidade em prever a gravidade do autismo foram Interação Social e Comunicação Não Verbal, respectivamente.

Palavras-chave: Autismo. Diagnóstico. Escala LABIRINTO. Preditores

ABSTRACT

Introduction: Autism Spectrum Disorder (ASD) is characterized by persistent deficits in social interaction and communication across multiple contexts, accompanied by a pattern of rigid and repetitive behaviors. The broadening of the autism concept has been accompanied by an increase in the prevalence of ASD in recent years, affecting 1 in every 59 children. Due to the lack of biological markers for ASD, diagnosis is primarily clinical, based on history-taking, physical examination, and psychiatric assessment according to DSM-5 criteria. Diagnostic tools, such as behavior assessment scales, are used to assist in the systematic evaluation of each behavioral domain described by diagnostic manuals. The LABIRINTO scale consists of a protocol of structured activities to be performed by the child, evaluating the core symptoms of ASD, as well as associated and somatic symptoms often present in patients with this disorder. **Objectives:** To identify the main predictive symptoms for autism diagnosis assessed by the LABIRINTO scale in children aged 2 to 4 years and 11 months. **Methodology:** An observational, cross-sectional, individualized study using medical record data from children diagnosed with ASD and typical development, seen in specialized outpatient clinics, evaluated by the LABIRINTO scale. **Results:** Logistic regression analysis in this study showed that among the symptoms assessed by the scale, only the core symptoms had the ability to predict an ASD diagnosis. The core symptom that showed the greatest ability to make a diagnostic prediction was "Verbal Communication," indicating that a one-point increase in the total verbal communication score increases the odds of an ASD diagnosis by 1.43 times. The symptoms that showed the greatest ability to predict the severity of ASD were "Social Interaction" and "Nonverbal Communication," respectively, followed by "Rigid and Repetitive Behavior" and "Verbal Communication." **Conclusion:** The core symptoms assessed by the LABIRINTO scale have the ability to predict both the diagnosis and severity of ASD. The core symptom with the greatest ability to predict ASD diagnosis was Verbal Communication, while the symptoms with the greatest ability to predict autism severity were Social Interaction and Nonverbal Communication, respectively.

Keywords: Autism. Diagnostic. LABIRINTO scale. Predictors

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	6
OBJETIVOS	9
Objetivo geral	9
Objetivos específicos	9
REVISÃO DE LITERATURA	10
Evolução histórica do diagnóstico de autismo	10
Fatores genéticos, ambientais e preditores do diagnóstico de TEA	12
Instrumentos em saúde mental	14
A Escala LABIRINTO	17
MÉTODOS	20
Desenho de estudo	20
Local e período do estudo	20
População alvo	20
Coleta de dados	21
Análise de dados	22
Aspectos éticos	23
RESULTADOS	24
DISCUSSÃO	38
CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS	44
ANEXOS	46

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é caracterizado por déficits persistentes na comunicação e interação social em múltiplos contextos, bem como por um padrão rígido e repetitivo de comportamento, interesses e atividades (APA, 2013). É considerado um dos distúrbios comportamentais mais graves da infância, afetando diversas esferas do neurodesenvolvimento. Estudos de seguimento indicam que apenas 1 em cada 5 indivíduos com TEA alcançam um desempenho satisfatório na vida adulta, tomando como parâmetros a vida independente, a formação de amizades e a participação em empregos (BIELENINIK et al, 2017)

O TEA é uma condição que tem início no período do desenvolvimento e acompanha o indivíduo por toda a vida. Embora não exista cura para o TEA, estudos mostram que, em função da elevada plasticidade cerebral presente no início da vida, a intervenção precoce pode estimular o desenvolvimento das habilidades comprometidas, promovendo uma melhor adaptação ao indivíduo e sua família (DAWSON, 2008; FERNANDES; TOMAZELLI; GIRIANELLI, 2020)

Pesquisas recentes mostram um aumento expressivo na prevalência do TEA nos últimos anos. Entretanto, este aumento deve-se ao fato de sua heterogeneidade ser universalmente aceita no nível fenotípico do DSM-5, enquadrado dentro do termo “espectro”, abrangendo outras condições psiquiátricas, perdendo, conseqüentemente, sua especificidade (MOTTRON; BZODOCK, 2020). Tal cenário reforça a importância de identificar preditores mais fidedignos para o autismo.

O diagnóstico do TEA, assim como o dos demais transtornos mentais, tem como referência critérios estabelecidos internacionalmente pelos principais manuais diagnósticos utilizados na atualidade: a Classificação Internacional das Doenças (CID), coordenada pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 1993), e o Manual Diagnóstico e Estatístico para Transtornos Mentais (DSM), editado pela Associação Americana de Psiquiatria (APA, 2013), atualmente na sua 5ª edição.

Por não existirem marcadores biológicos comprovados para o TEA, o diagnóstico é essencialmente clínico, feito com base na observação direta do comportamento, história do desenvolvimento ou relato dos pais (BASSO ZANON; BACKES CLEONICE ALVES BOSA, 2014 ; FERNANDES et al, 2020; PALOMO et al., 2006).

O método diagnóstico através do relato dos pais apresenta algumas desvantagens. Em primeiro lugar, os pais podem ser influenciados pelo conhecimento prévio de um eventual diagnóstico para seu filho, configurando um viés à avaliação. Além disso, a recordação dos pais sobre o comportamento da criança pode ser imprecisa ou conter informações que não condizem com a realidade (viés de memória), especialmente em crianças mais velhas. Por fim, nem todos os pais vão perceber os sinais patológicos sutis que médicos especialistas são treinados para identificar (PALOMO et al., 2006)

O diagnóstico na primeira infância é um desafio, em função das semelhanças comportamentais entre o TEA e outros transtornos do neurodesenvolvimento, bem como pela elevada taxa de outras comorbidades. (PALOMO et al., 2006) Essa dificuldade pode causar um equívoco no diagnóstico, e, conseqüentemente, na intervenção, piorando o prognóstico desses pacientes (DAWSON, 2008; PALOMO et al. , 2006)

Diante disso, instrumentos padronizados, como escalas de avaliação do comportamento, são usados por profissionais da saúde com objetivo de auxiliar na avaliação de pacientes que podem ter o transtorno, através da observação sistemática de cada domínio comportamental apresentado de forma descritiva pelos manuais diagnósticos, trazendo mais objetividade à avaliação (FERNANDES; TOMAZELLI; GIRIANELLI, 2020).

A Escala LABIRINTO é um instrumento brasileiro, validado para o diagnóstico e caracterização clínica do autismo (PONDÉ et al., 2021). O instrumento consiste em um protocolo de atividades estruturadas a serem realizadas pela criança no momento da consulta, e conta com itens que contemplam a avaliação dos sintomas centrais do autismo, sintomas frequentemente associados, e alterações somáticas que interferem de forma significativa no prognóstico e na apresentação clínica desses pacientes. Assim, a escala permite não só avaliar a

intensidade dos sintomas, mas também identificar as áreas cognitivo-comportamentais e somáticas mais afetadas, e aquelas que estão mais preservadas, viabilizando intervenções mais específicas após o diagnóstico (PONDÉ et al., 2021).

O objetivo do presente estudo é identificar os principais sintomas preditores do diagnóstico de autismo avaliados pela Escala LABIRITNO no módulo projetado para avaliar crianças com idade entre 2 anos e 4 anos e 11 meses.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Identificar os sintomas avaliados pela Escala LABIRINTO que melhor predizem o diagnóstico de transtorno do espectro do autismo (TEA) em crianças com idade entre 2 anos e 4 anos e 11 meses.

Objetivos específicos

- Identificar os principais sintomas centrais preditores do diagnóstico de TEA.
- Identificar a existência dos sintomas associados que predizem o diagnóstico de TEA (fenótipos do autismo).
- Identificar os sintomas centrais que predizem a gravidade do TEA.
- Identificar os sintomas associados que predizem a gravidade do TEA.
- Estabelecer pontos de corte para gravidade do TEA , de acordo com os sintomas centrais avaliados pela Escala LABIRINTO

REVISÃO DE LITERATURA

Evolução histórica do diagnóstico de autismo

Historicamente, as descrições dos transtornos mentais eram realizadas por clínicos que acompanhavam pacientes, descreviam seus sinais e sintomas e os organizavam na forma de uma síndrome (PONDÉ, 2022). A necessidade de sistematizar os transtornos mentais em uma linguagem comum, para uma comunicação adequada entre profissionais do mundo inteiro deu origem aos principais manuais diagnósticos usados nos dias atuais: a Classificação Internacional das Doenças (CID), coordenada pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 1993) , e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) , editado pela Associação Americana de Psiquiatria, atualmente na sua 5ª edição (APA, 2013).

Na história do que conhecemos hoje como transtorno do espectro do autismo (TEA), o psiquiatra austríaco Leo Kanner possui um papel de destaque. Kanner analisou 11 casos de crianças que tinham entre si algumas características em comum. Dentre elas: a incapacidade de estabelecer conexões com outras pessoas desde o início de suas vidas, severos distúrbios de linguagem e um anseio obsessivo pela manutenção das mesmas coisas. (KANNER, 1943).

Um ano depois (1944), Hans Asperger, um psiquiatra também austríaco, descreveu um quadro semelhante ao relatado por Kanner, de quatro crianças que tinham dificuldade em interagir socialmente em grupos, com a diferença que todas tinham a inteligência preservada. Nomeou a condição como “psicopatia autística da infância” (PONDÉ, 2022).

As concepções acerca do autismo passaram por muitas mudanças ao longo dos anos, bem como a sua classificação pelos manuais de categorização nosológica (FERNANDES; TOMAZELLI; GIRIANELLI, 2020). Kanner foi o primeiro a sistematizar, em um manual, uma classificação completa dos transtornos psiquiátricos da infância, denominado “*Psiquiatria Infantil*”. Na última edição revisada pelo autor, o autismo era considerado uma psicose, classificada dentro do capítulo da esquizofrenia (KANNER, 1962). Nas duas primeiras edições do DSM, o autismo também era considerado uma psicose, denominado “Reação

Esquizofrênica Infantil” e “Esquizofrenia tipo infantil”, no DSM-I e DSM-II, respectivamente (APA, 1952, 1968).

A separação entre psicose e autismo só aconteceu na década de 1970, a partir de trabalhos que distinguiam a apresentação clínica dessas duas condições (PONDÉ, 2022). Somente após essa diferenciação o autismo passa a constar como uma categoria diagnóstica independente na terceira edição revisada do DSM (DSM-III), o “Transtorno Autístico” (APA, 1987).

Na décima edição da Classificação Internacional das Doenças (CID-10), o autismo é classificado dentro do capítulo dos Transtornos Globais do Desenvolvimento (TGD), em uma série de diagnósticos distintos: autismo infantil, autismo atípico, síndrome de Rett, outro transtorno desintegrativo da infância, transtorno de hiperatividade associado a retardo mental e movimentos estereotipados e síndrome de Asperger (OMS, 1993). O DSM-IV segue uma organização semelhante, classificando as diversas categorias no eixo dos Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TID). Nesse eixo, encontram-se o transtorno autista, transtorno de Asperger, transtorno de Rett, transtorno desintegrativo da infância e transtorno invasivo do desenvolvimento sem outra especificação (TID-SOE) (APA, 1994)

O DSM-5, diferente dos seus antecessores, propõe uma abordagem dimensional ao diagnóstico e agrupa os Transtornos Invasivos do Desenvolvimento em uma única categoria, o Transtorno do Espectro Autista (TEA) – exceto a síndrome de Rett, que migrou para o capítulo das síndromes genéticas - (APA, 2013). O manual conta com especificadores para individualização do diagnóstico. São eles: gravidade, presença ou não de comprometimento intelectual, presença ou não de comprometimento da linguagem, associação à condição médica ou síndrome genética, associação com outro transtorno do neurodesenvolvimento ou com catatonia (APA, 2013).

No DSM-5, o TEA é classificado dentro do capítulo dos transtornos do neurodesenvolvimento, definidos como um grupo de condições com início no período do desenvolvimento, em geral antes da criança ingressar na escola (APA, 2013). Fazem parte desse grupo: transtorno do desenvolvimento intelectual (deficiência intelectual), transtornos da comunicação, transtorno de

déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), transtorno do espectro do autismo, transtornos de aprendizagem, transtornos motores e transtornos de tiques. (APA, 2013).

O neurocientista Laurent Mottron (2020) critica o modelo atual de classificação do autismo proposto pelo DSM-5, indicando que a combinação dos critérios sociocomunicativos e de comportamento repetitivo inespecíficos com quatro especificadores quantitativos (gravidade, presença de comprometimento intelectual, presença de comprometimento da linguagem e comorbidades) proporciona uma variedade ilimitada de apresentações clínicas possíveis, todas compatíveis com o diagnóstico de TEA (MOTTRON; BZDOK, 2020). Para os pesquisadores, uma única categoria diagnóstica com tamanha heterogeneidade dificulta a elaboração de planos de intervenção, serviços educacionais e pesquisas que buscam identificar marcadores biológicos para o autismo (MOTTRON; BZDOK, 2020).

Fatores genéticos, ambientais e preditores do diagnóstico de TEA

O Control Disease Center (CDC), utilizando bases de dados de 11 sites mostrou que a prevalência do TEA nos Estados Unidos, em 2012, foi de 1 em cada 68 crianças de 8 anos de idade (1:68). A razão de prevalência de meninos com relação a meninas foi de 4,5 (FRIEDEN et al., 2016)

Eric Fombonne (2009) realizou uma revisão de 43 estudos publicados desde 1966, incluindo estudos de larga escala, como o do CDC, que mostrou uma estimativa de prevalência para o TEA de 60 a 70/10.000 (equivalente a 6 a 7/1.000; ou 0,6% a 0,7%; ou 1 em cada 150 crianças). A prevalência foi maior no sexo masculino, com uma proporção de 4,2 meninos para cada menina (4,2:1). A ampliação do conceito do autismo, a construção de serviços de saúde mais especializados e a maior conscientização da população possivelmente explicam o aumento da prevalência do TEA, embora outros fatores que possam contribuir para essa tendência não podem e nem devem ser descartados, demandando uma maior investigação (FOMBONNE, 2009)

Existe uma forte evidência para o papel da genética no autismo. É o distúrbio psiquiátrico com maior taxa de herdabilidade, apresentando uma taxa de concordância de 60-90% entre gêmeos monozigóticos (SANTOS et al., 2023).

Uma coorte que comparou irmãos completos, meios-irmãos e primos mostrou que irmãos completos de pessoas com diagnóstico de TEA tiveram um risco 10 vezes maior para o transtorno em comparação à população normal. Os primos apresentaram um risco 2 vezes maior em comparação a população normal - 5 vezes menor que os irmãos completos - evidenciando que o risco individual para TEA aumenta com o grau de parentesco genético (SANDIN et al., 2014).

Um estudo longitudinal prospectivo acompanhou 654 bebês com irmão biológico mais velho com diagnóstico de TEA, desde o início de suas vidas até 36 meses, quando foram classificados como tendo ou não TEA. Para ser classificado como TEA, a criança precisava ultrapassar a pontuação de corte da ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*) e receber o diagnóstico clínico feito por um médico especialista. Um total de 18,7% das crianças desenvolveu TEA. O sexo do bebê e a presença de mais de 1 irmão mais velho afetado foram preditores significativos para o diagnóstico de TEA, havendo um aumento de quase 3 vezes no risco em crianças do sexo masculino, com um acréscimo adicional de 2 vezes no risco se houvesse mais de 1 irmão mais velho afetado (OZONOFF et al., 2011).

Um estudo de prevalência genética no autismo analisou o exoma de 11.986 pacientes com TEA e mostrou que 102 genes implicam no risco para o transtorno (SATTERSTROM et al., 2020). No entanto, estima-se que mais de mil genes possam estar envolvidos na fisiopatologia do TEA, e um único gene não é responsável por mais do que 1% a 2% dos casos (SANTOS et al., 2023). Acredita-se que muitos genes interagem entre si e com fatores ambientais para aumentar a predisposição ao TEA, no entanto, o papel dos genes e a forma como eles interagem com o ambiente ainda são pouco conhecidos, sendo uma área ativa de pesquisas (DAWSON, 2008).

Por não existirem marcadores biológicos comprovados para o TEA, o diagnóstico é feito com base na observação direta do comportamento, história do desenvolvimento ou relato dos pais (PALOMO et al., 2006) O diagnóstico na primeira infância é um desafio, principalmente em função das semelhanças comportamentais entre o TEA e outros transtornos do neurodesenvolvimento, como a deficiência intelectual, por exemplo, e pela elevada taxa de diagnósticos coexistentes (comorbidades). (PALOMO et al., 2006) Essa dificuldade pode

retardar o diagnóstico e a intervenção, piorando o prognóstico desses pacientes (DAWSON, 2008; PALOMO et al., 2006)

Os primeiros estudos que descrevem como o autismo aparece durante a infância foram baseados na análise de vídeos caseiros de crianças que posteriormente receberam um diagnóstico de TEA (DAWSON, 2008; PALOMO et al, 2006). Palomo et al (2006) fizeram uma revisão desses estudos e constatou-se que, aos 12 meses, os comportamentos mais encontrados em pacientes com um futuro diagnóstico de TEA que diferiram significativamente dos encontrados em crianças com desenvolvimento típico e crianças com deficiência intelectual foram a “resposta reduzida ao chamado do nome” e uma “frequência reduzida em olhar para o rosto de outras pessoas”. (PALOMO et al., 2006). Já no segundo ano de vida, os comportamentos mais diferenciadores eram aqueles relacionados ao compartilhamento da atenção, interesses e experiências com outras pessoas, como apontar para algum objeto, por exemplo, na tentativa de compartilhar o interesse com o outro. (PALOMO et al., 2006)

Um estudo também baseado na análise de vídeos mostrou que o apontar protoimperativo, ou seja, aquele que tem como objetivo pedir/exigir algo, surge primeiro em crianças com TEA do que o apontar protodeclarativo, ou seja, aquele usado para compartilhar o interesse/atenção com o outro, ao contrário do padrão observado em crianças com desenvolvimento típico (PALOMO et al., 2006).

Outros comportamentos que aparecem relacionados ao autismo, mas que não são empiricamente sustentadas (devido a um pequeno número de estudos , inconsistência entre os estudos e diferentes métodos usados) são a frequência reduzida em sorrir para outras pessoas, olhar para objetos segurados por outras pessoas, olhar alternado, seguir comandos verbais dados por outras pessoas, uso da comunicação verbal , além de uma maior frequência de posturas incomuns e brincadeiras atípicas com os objetos. (PALOMO et al., 2006)

Instrumentos em saúde mental

Os instrumentos em saúde mental podem ser classificados em instrumentos de triagem, de avaliação e entrevistas diagnósticas (LOSAPPIO, 2022) . Os instrumentos de triagem podem ser usados em ambientes menos especializados para maximizar a detecção de indivíduos que são doentes, mas que estão bem

e ainda não receberam um diagnóstico (LOSAPIO, 2022). O custo de aplicação em geral é baixo, e há pouca necessidade de treinamento demorado para seu uso (GORENSTEIN; WANG; HUNGERBUHLER, 2016). Suas características psicométricas são sensibilidade e especificidade. Sensibilidade é a capacidade do instrumento em detectar doentes (positivos) e especificidade é a capacidade de identificar saudáveis (negativos), portanto, um bom instrumento de triagem deve ter alta sensibilidade (LOSAPIO, 2022).

A M-CHAT (*Modified Checklist for Autism in Toddlers*) é um instrumento de triagem que tem como objetivo identificar sinais de autismo em crianças em idade precoce - entre 18 e 24 meses. É um instrumento internacional, validado e traduzido para o português (LOSAPIO; PEREIRA PONDÉ, 2008). Consiste em 23 questões do tipo sim/não que devem ser autopreenchidas pelos pais ou responsáveis, levando em consideração as observações destes com relação ao comportamento da criança (LOSAPIO, 2022). Depois de preenchida, a escala deve ser corrigida com o gabarito, que mostra quais respostas são esperadas, e quais são consideradas “anormais”. A criança é considerada “positiva” para TEA quando seu comportamento é considerado “anormal” em dois ou mais dos itens considerados críticos, ou em três itens quaisquer (LOSAPIO, 2022). Cumpre ressaltar que os instrumentos de triagem não fazem um diagnóstico clínico, e que nem todas as crianças que testam positivo pela M-CHAT receberão diagnóstico de autismo, mas todas devem ser encaminhadas para um médico especialista para uma avaliação mais detalhada (LOSAPIO, 2022).

As escalas de avaliação, por outro lado, são apropriadas para avaliar intensidade, frequência ou mudança dos sintomas, porém não devem ser usadas para fazer um diagnóstico clínico, que é função da entrevista diagnóstica (GORENSTEIN; WANG; HUNGERBUHLER, 2016). Além de complementar o diagnóstico, elas servem para avaliar as características clínicas de determinada doença, documentando a gravidade e o nível necessário de cuidado. São, portanto, importantes para determinar prognóstico e auxiliar na definição de condutas terapêuticas (GORENSTEIN et al., 2016).

As entrevistas servem para fazer um diagnóstico psiquiátrico, e, muitas vezes estão ancoradas em um sistema de classificação, como os critérios do DSM e da CID (GORENSTEIN; WANG; HUNGERBUHLER, 2016). Elas podem ser

estruturadas, semiestruturadas ou não estruturadas, e a sua escolha vai depender dos objetivos específicos e da formação do entrevistador (HUTZ; BANDEIRA; TRENTINI, 2015). As entrevistas não estruturadas seguem um roteiro “aberto”, e permitem a exploração do significado de um tema pelo entrevistado. Esse tipo de entrevista, por não seguir um roteiro padronizado, abre espaço para que certas informações relevantes para o diagnóstico permaneçam inexploradas, demandando, assim, uma alta experiência clínica por parte do entrevistador (GORENSTEIN; WANG; HUNGERBUHLER, 2016).

Uma entrevista estruturada, por sua vez, segue um roteiro predeterminado, com menor flexibilização das áreas abordadas, e tem como objetivo garantir que as mesmas perguntas sejam feitas da mesma forma para todos os entrevistados, eliminando os vieses de entrevistas não estruturadas (GORENSTEIN; WANG; HUNGERBUHLER, 2016). Na entrevista semiestruturada, também é seguido um roteiro predeterminado, mas o entrevistador deve ser um clínico experiente, valendo-se da sua expertise para determinar a presença ou não de sintomas (GORENSTEIN et al., 2016).

A ADI-R (*Autism Diagnostic Interview- Revised*) e o ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*) são instrumentos considerados padrão-ouro para o diagnóstico de autismo, ambos com tradução para o português

A ADI-R é uma entrevista semiestruturada ancorada nos critérios do DSM-IV e da CID-10, aplicada aos pais/cuidadores de crianças com suspeita de TEA, e que abrange todas as três principais áreas afetadas no autismo (qualidade na interação social recíproca; comunicação; padrão restrito, repetitivo e estereotipado de comportamentos) (LORD et al., 1994). O paciente é considerado “positivo” para TEA quando ultrapassa as notas de corte em todas as três áreas afetadas. Suas propriedades psicométricas são sólidas para crianças em idade pré-escolar, mas requerem investigações adicionais, especialmente em crianças mais velhas e adultos (LORD et al., 1994). O entrevistador deve ser um profissional treinado para ser capaz de aplicar a entrevista e interpretar os resultados.

O método diagnóstico através do relato dos pais apresenta algumas limitações, que consistem em 1) os pais podem ser influenciados pelo conhecimento prévio

de um eventual diagnóstico para seu filho, configurando um viés à avaliação; 2) a recordação dos pais sobre o comportamento da criança pode ser imprecisa ou conter informações que não condizem com a realidade (viés de memória), especialmente em crianças mais velhas; e 3) nem todos os pais vão perceber os sinais sutis que médicos especialistas são treinados para identificar (PALOMO et al., 2006)

O ADOS é um guia de avaliação diagnóstica, que propõe uma série de atividades a serem realizadas pelo clínico com o paciente, para que a observação direta do comportamento seja possível naquele momento, durante a consulta. Em seguida, os comportamentos relacionados ao autismo são quantificados por uma escala de sintomas. (LORD et al., 2000) O clínico deve preencher as questões referentes a cada comportamento. Cada questão possui quatro opções de preenchimento, que vão de 0 a 3 , sendo que 0 indica “nenhuma anormalidade encontrada” e 3 indica “anormalidades moderadas a severas”. A ADOS é dividida em quatro módulos, cada um destinado a indivíduos com um nível específico de desenvolvimento da linguagem. (LORD et al., 2000)

A *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) é uma escala de avaliação diagnóstica para o TEA que conta com 15 itens, com pontuações que variam de 1 a 4 (em cada item), em que um ponto equivale a um comportamento normal, e quatro pontos equivale ao comportamento autístico mais grave. A pontuação total da escala varia de 15 a 60. O ponto de corte estabelecido para o diagnóstico foi acima de 30 (SCHOPLER et al., 1980). Abaixo dessa pontuação, a escala sugere que o indivíduo não é autista. Pontuações acima de 36 (37 a 60) sugerem TEA grave e pontuações entre 30 a 36 sugerem um TEA leve a moderado (SCHOPLER et al., 1980). A CARS foi traduzida para o português e é validada no Brasil (PEREIRA; RIESGO; WAGNER, 2008).

Backes e colaboradores (2014) realizaram uma revisão sistemática sobre as propriedades psicométricas de instrumentos de avaliação do autismo, evidenciando uma escassez de ferramentas específicas para diagnóstico de TEA disponíveis para uso no Brasil (BACKES et al., 2014). A carência de instrumentos diagnósticos consiste em uma situação crítica para o aprimoramento da prática clínica no país, bem como para o desenvolvimento de pesquisas nessa área (BACKES et al., 2014).

A Escala LABIRINTO

A Escala LABIRINTO consiste em um protocolo de atividades estruturadas a serem realizadas pela criança (PONDÉ et al., 2021). Os sintomas centrais relacionados ao autismo são avaliados com base na observação direta do comportamento da criança durante as atividades realizadas com o avaliador no momento da consulta. As atividades são específicas e tem como objetivo estimular o comportamento da criança para a avaliação. O instrumento descreve tanto as atividades que devem ser realizadas para aliciar comportamentos na criança, quanto os itens a serem avaliados em cada uma delas (PONDÉ et al., 2021). Os sintomas centrais consistem 15 itens distribuídos nos seguintes domínios: interação social (3 itens), comunicação verbal (3 itens), comunicação não verbal (5 itens) e comportamento rígido e repetitivo (4 itens) (PONDÉ et al., 2021). Cada item recebe uma pontuação de “zero” a “cinco” de acordo com a resposta da criança, sendo que “zero” equivale a ausência de comportamento atípico, e “cinco” representa o comportamento mais atípico possível (PONDÉ; WANDERLEY; SIQUARA, 2022a).

No domínio sintomático da “interação social” são avaliados: a resposta da criança às aproximações feitas pelo avaliador; iniciativas feitas pela criança de buscar o outro; sorriso social. No domínio “comunicação verbal” são avaliados: qualidade da linguagem verbal expressiva; qualidade do repertório linguístico; reciprocidade na comunicação verbal. No domínio “comunicação não verbal” são avaliados: resposta ao chamado do nome; contato visual com o avaliador; intenção de atenção compartilhada realizada pela criança; resposta da criança às tentativas do avaliador de atenção compartilhada; gestos comunicativos. No domínio sintomático “comportamento rígido e repetitivo” são avaliados: o brincar/simbolização; dificuldade de mudança e interesses restritos; maneirismos; comportamento de hipo ou hiper-reatividade sensorial. (PONDÉ; WANDERLEY; SIQUARA, 2022a)

Os sintomas associados referem-se a características que estão frequentemente presentes no transtorno do espectro do autismo, mas não fazem parte dos sintomas centrais dessa condição (PONDÉ; WANDERLEY; SIQUARA, 2022a). Eles também são preenchidos com uma pontuação que varia de “zero” a “cinco”, porém, além da observação do comportamento da criança no momento da

consulta, também são necessárias informações que foram coletadas na anamnese com os pais (PONDÉ; WANDERLEY; SIQUARA, 2022a). Incluem: cognição (compreensão e execução); cognição (habilidades especiais); comportamento disruptivo; irritabilidade; explosões de raiva (reatividade a estímulos); impulsividade; hiperatividade; hipoatividade; comportamento heterolesivo; comportamento autolesivo; comportamento obsessivo/compulsivo (PONDÉ; WANDERLEY; SIQUARA, 2022a)

As alterações somáticas são sintomas somáticos que estão frequentemente associados ao autismo, podendo estar relacionados a fenótipos específicos (PONDÉ; WANDERLEY; SIQUARA, 2022a). Incluem: alterações no controle dos esfíncteres; padrão do sono; problemas gastrointestinais; problemas respiratórios; tônus; síndromes, alterações neurológicas ou dismorfismos; episódios pré ou pós-natais; epilepsia. Os itens são preenchidas de acordo com informações coletadas na anamnese, e também recebem uma pontuação que varia de zero a cinco (PONDÉ; WANDERLEY; SIQUARA, 2022a).

O artigo de validação da Escala LABIRINTO encontrou na pontuação de corte 12 os maiores valores para sensibilidade (100%) e especificidade (100%) para a escala (PONDÉ et al., 2021). Além da pontuação de corte, também é necessário atingir uma pontuação mínima em cada subescala dos sintomas centrais para um diagnóstico de TEA: acima de 2 pontos em interação social, acima de 3 pontos em comunicação verbal, acima de 1 ponto em comunicação não verbal e acima 3 pontos em comportamento rígido e gestos repetitivos. Tem-se então, critérios diagnósticos para classificação de crianças com TEA (PONDÉ et al., 2021; PONDÉ; WANDERLEY; SIQUARA, 2022b).

MÉTODOS

Desenho de estudo

Trata-se de um estudo individuado, observacional, de corte transversal, descritivo e analítico, com uso de dados primários e de caráter clínico do Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Autismo (LABIRINTO). Esse grupo tem como objetivo realizar pesquisas clínicas e epidemiológicas na área dos transtornos do neurodesenvolvimento, com enfoque no transtorno do espectro do autismo.

Local e Período do Estudo

O estudo foi realizado no Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Autismo, da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), na cidade Salvador/BA. A coleta de dados teve início no ano de 2014 e continua até a presente data.

População alvo

A população base desse estudo é constituída por crianças (2 a 4 anos e 11 meses) com diagnóstico de transtorno do espectro do autismo, atendidas no LABIRINTO, no Núcleo Interdisciplinar de Intervenção Precoce (NIIP) e em consultórios particulares na cidade de Salvador/BA, e crianças com desenvolvimento típico captadas em escola pública regular da mesma cidade.

Critérios de inclusão: pacientes que receberam diagnóstico de transtorno do espectro do autismo e pacientes com desenvolvimento típico

Critérios de exclusão: pacientes que não aceitaram participar do estudo e que não assinaram o TCLE.

Tamanho Amostral: Esse estudo não realizou cálculo amostral, uma vez que foi utilizada uma amostra de conveniência.

Coleta de dados

Treinamento dos avaliadores

Todos os participantes do estudo foram submetidos a avaliação por psicólogos e psiquiatras treinados previamente para o diagnóstico psiquiátrico de acordo com os critérios do DSM-5 e com a Escala LABIRINTO, considerado o padrão-ouro para esse fim. Todos os examinadores tem certificação para aplicação e uso da Escala LABIRINTO. Os examinadores fizeram um treinamento para aplicação do instrumento, sendo selecionados apenas os examinadores que alcançaram um índice de concordância maior ou igual a 80% em relação aos examinadores previamente considerados fidedignos. O treinamento foi feito através de vídeos de crianças avaliadas, de modo que os examinadores, após o treinamento, preencheram a escala de forma independente, baseados no conteúdo dos vídeos apresentados.

Aplicação do Instrumento

A *Escala LABIRINTO para o diagnóstico de autismo e sintomas associados* foi aplicada a todos os participantes do presente estudo. O instrumento consiste em um protocolo de atividades estruturadas a serem realizadas pela criança no momento da consulta, e o seu funcionamento está mais bem detalhado no último tópico da revisão de literatura desse trabalho (ver “A Escala LABIRINTO”).

A avaliação realizada pelo grupo LABIRINTO consiste, inicialmente, em uma anamnese, coletando informações com os pais sobre a história clínica do paciente, antecedentes médicos e antecedentes familiares. Posteriormente, é realizada uma avaliação com a criança, onde o examinador realizará atividades/brincadeiras específicas, utilizando brinquedos como bola, boneca, casinha, pião e encaixes de animais e formas geométricas. Nessas atividades, busca-se avaliar os comportamentos mais afetados pela sintomatologia do autismo, observando, por exemplo, se o paciente é capaz de respeitar as regras da brincadeira, se faz contato visual, se tenta interagir com o avaliador, se sorri como forma de aproximação social e se é capaz de se comunicar forma verbal e não verbal. A avaliação é gravada, e tanto a anamnese quanto a gravação são disponibilizadas para os integrantes do grupo.

Variáveis do estudo

-Sintomas centrais do TEA avaliados pela Escala LABIRINTO: resposta da criança às aproximações feitas pelo avaliador; iniciativas feitas pela criança de

buscar o outro; sorriso social; qualidade da linguagem verbal expressiva; qualidade do repertório linguístico; reciprocidade na comunicação verbal; resposta ao chamado do nome; contato visual com o avaliador; intenção da atenção compartilhada realizada pela criança; resposta da criança às tentativas do avaliador de atenção compartilhada; gestos comunicativos. No domínio sintomático “comportamento rígido e repetitivo” são avaliados: o brincar/simbolização; dificuldade de mudança e interesses restritos; maneirismos; comportamento de hipo ou hiper-reatividade sensorial

-Sintomas associados ao TEA avaliados pela Escala LABIRINTO: cognição (compreensão e execução); cognição (habilidades especiais); comportamento disruptivo; irritabilidade; explosões de raiva (reatividade a estímulos); impulsividade; hiperatividade; hipoatividade; comportamento heterolesivo; comportamento autolesivo; comportamento obsessivo/compulsivo

-Sintomas somáticos avaliados pela Escala LABIRINTO: alterações no controle dos esfíncteres; padrão do sono; problemas gastrointestinais; problemas respiratórios; tônus; síndromes, alterações neurológicas ou dismorfismos; episódios pré ou pós-natais; epilepsia.

Análise Estatística

Inicialmente, será realizada uma análise de regressão logística binária (método *enter*), a fim de determinar em que medida os conjuntos “Sintomas Centrais” e “Sintomas Associados” são capazes de prever o desfecho “diagnóstico de autismo”. Após isso, será realizada uma análise de regressão logística binária (método *enter*) para determinar a capacidade individual de cada domínio sintomático em prever o diagnóstico do TEA. Em seguida, será realizada uma análise de regressão linear múltipla (método *enter*) para determinar em que medida os conjuntos “Sintomas Centrais” e “Sintomas Associados” são capazes de prever o desfecho “gravidade do autismo”. Após isso, será realizada uma análise de regressão linear múltipla (método *enter*), a fim de determinar a capacidade individual de cada domínio sintomático em prever a gravidade do autismo. Serão considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$. Todas as análises serão realizadas por estatístico independente através do programa SPSS.

Aspectos Éticos

Esse estudo é derivado de um projeto de pesquisa maior, o “Projeto para construção e validação de instrumento para avaliação diagnóstica de pessoas com transtorno do espectro do autismo” que está aprovado através do parecer de número 3.119.402 aprovado na data 23 de Janeiro de 2019.

RESULTADOS

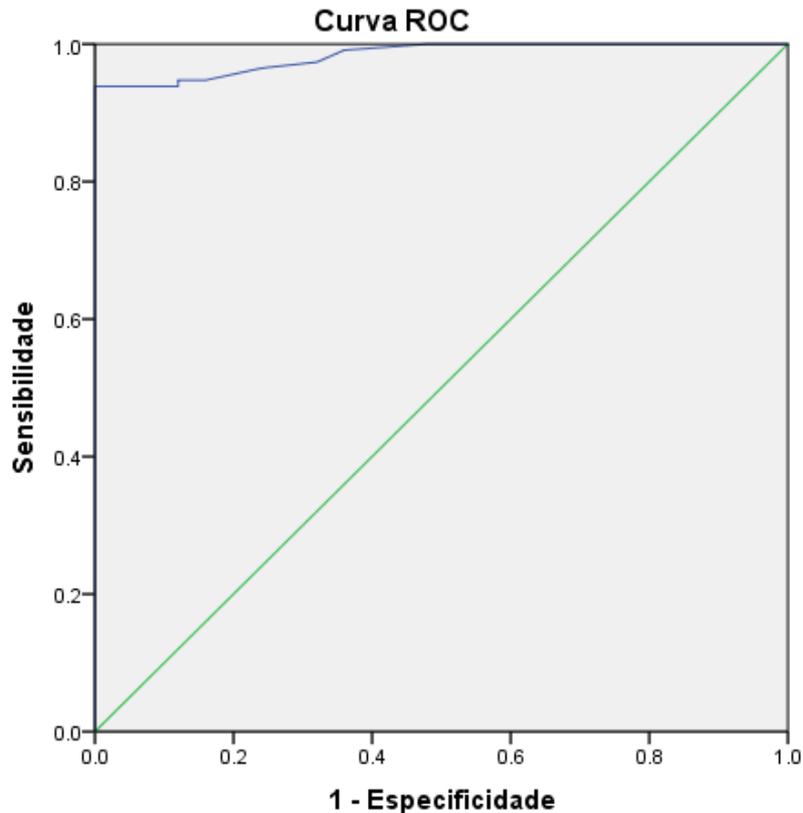
Foram coletados dados de 155 crianças. Todos os participantes tinham idade entre 2 e 4 anos e 11 meses no momento da coleta, e faziam parte do banco de dados do Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Autismo, da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP). As crianças foram avaliadas em ambulatórios especializados e escola regular, por psicólogos e psiquiatras treinados previamente para o diagnóstico psiquiátrico, de acordo com os critérios do DSM-5 e com a Escala LABIRINTO, sendo classificadas como portadoras do Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) ou não autistas.

A Escala LABIRINTO foi aplicada em todas as crianças. Desse total, nem todos os participantes foram incluídos em todas as análises realizadas, pelo não preenchimento de um ou mais itens da escala necessários para a análise de predição. Dessa forma, cada análise incluiu um número diferente de participantes da amostra. As análises serão descritas a seguir.

Foi traçada uma análise de curva ROC com objetivo de avaliar a sensibilidade e especificidade da Escala LABIRINTO, utilizando os sintomas centrais. Participaram 139 sujeitos, sendo 114 do grupo clínico (crianças com diagnóstico de TEA) e 25 do grupo não clínico (crianças com desenvolvimento típico).

Os resultados demonstraram uma curva estatisticamente significativa (AUC = 0.983, EP = 0.008; $p < 0.001$; 95% IC = 0.967 – 0.999), demonstrando que, em sendo escolhidos aleatoriamente, 98.3% (IC 0,967 – 0,999) dos casos clínicos apresentarão escores maiores do que os casos não clínicos na Escala LABIRINTO (Figura 1).

Figura 1. Curva ROC



Os segmentos diagonais são produzidos por empates.

O ponto de corte que maximizou a sensibilidade e a especificidade foi 19/20 (i.e., escores até 19 e a partir de 20), com sensibilidade de 0.939 e especificidade de 1.00 (Ver Tabela 1). A Escala LABIRINTO apresentou maior capacidade de classificar corretamente as crianças sem diagnóstico (100,0% dos casos) quando comparado com as crianças com diagnóstico (93,9% dos casos). com sensibilidade de 0.904 e especificidade de 1.00 (Ver Tabela 1).

De acordo com os critérios de Sweet e Picket (1998) citados por Muratori et al., citado por Pondé et al. , a área sob a curva (AUC) é interpretada da seguinte forma: a AUC < 0,7 sugere uma precisão baixa, enquanto uma AUC de 0,7 a 0,9 sugere uma precisão moderada, e uma AUC maior ou igual a 0,9 indica precisão excelente. A área sob a curva para a Escala LABIRINTO foi de 0,98 com um nível de significância de $p < 0,001$. Como mostrado na Tabela 1, ao utilizar a pontuação de corte 19/20 para a presença de TEA de acordo com a Escala LABIRINTO, encontrou-se uma sensibilidade de 93,9% e especificidade de 100%, em relação ao padrão ouro, que é o diagnóstico clínico de acordo com os critérios do DSM-5.

Tabela 1

Positivo se maior ou igual a ^a	Sensibilidade	1 – Especificidade
1.0000	1.000	1.000
2.5000	1.000	.960
3.5000	1.000	.880
4.5000	1.000	.800
5.5000	1.000	.720
6.5000	1.000	.640
7.5000	1.000	.600
8.5000	1.000	.560
9.5000	1.000	.520
10.5000	1.000	.480
11.5000	.991	.360
12.5000	.974	.320
14.0000	.965	.240
15.5000	.947	.160
16.5000	.947	.120
17.5000	.939	.120
18.5000	.939	.080
20.0000	.939	.000
21.5000	.921	.000
22.5000	.904	.000
23.5000	.886	.000
24.5000	.868	.000
25.5000	.842	.000
26.5000	.807	.000
27.5000	.754	.000
28.5000	.711	.000
29.5000	.702	.000
30.5000	.675	.000
31.5000	.640	.000
32.5000	.632	.000
33.5000	.596	.000
34.5000	.579	.000
35.5000	.526	.000
36.5000	.518	.000
37.5000	.509	.000
38.5000	.474	.000
39.5000	.430	.000
40.5000	.386	.000

41.5000	.360	.000
42.5000	.325	.000
43.5000	.298	.000
44.5000	.272	.000
45.5000	.246	.000
46.5000	.237	.000
47.5000	.211	.000
48.5000	.167	.000
49.5000	.158	.000
50.5000	.114	.000
51.5000	.105	.000
52.5000	.088	.000
53.5000	.070	.000
54.5000	.044	.000
55.5000	.035	.000
56.5000	.026	.000
57.5000	.018	.000
61.5000	.009	.000
66.0000	.000	.000

Para investigar em que medida o diagnóstico de autismo pode ser previsto pelos sintomas avaliados pela Escala LABIRINTO, foi utilizada a análise de regressão logística binária (método *enter*), e avaliados os escores totais dos “Sintomas Centrais” e “Sintomas Associados”.

Do total de crianças da amostra, 75 preencheram em totalidade os itens da escala referentes aos sintomas centrais e associados, sendo, portanto, incluídas na análise (Tabelas 2 e 3). Desse total, 58 possuíam diagnóstico de TEA e 17 não eram autistas.

A Tabela 2 mostra que o modelo utilizado foi capaz de prever adequadamente 96,0% dos casos, sendo 94,1% dos casos corretamente classificados para os crianças que receberam um diagnóstico negativo e 96,6% dos casos corretamente classificados para crianças que receberam um diagnóstico positivo.

Tabela 2.

Tabela de Classificações previstas pelo modelo

Valores Observados		Valores Preditos		Classificações corretas (%)
		Diagnóstico Não	Diagnóstico Sim	
Diagnóstico	Não	16	1	94,1
	Sim	2	56	96,6
Classificação correta (total)				96,0

A Tabela 3, mostra que, dentre os preditores, apenas os sintomas centrais apresentaram impacto estaticamente significativo ($\exp(b) = 1.419$ [95% IC: 1.158 – 1.740]), demonstrando que um ponto no escore de Sintomas Centrais aumenta em 1,419 vezes as chances de o indivíduo apresentar um diagnóstico positivo de TEA.

Tabela 3.

Variáveis preditoras de diagnóstico.

	Wald	G 	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
					Limite Inferior	Limite Superior
S. Centrais	11.345	1	0.001	1.419	1.158	1.170
S. Associados	1.750	1	0.186	0.893	0.755	1.056
Constante	8.581	1	0.003	0.010	-	-

Para investigar em que medida o diagnóstico de autismo pode ser previsto por cada um dos sintomas centrais avaliados pela Escala LABIRITO, foi utilizada a análise de regressão logística binária (método *enter*) e analisados os escores de cada sintoma central. Do total de crianças da amostra, 142 preenchem em totalidade os itens referentes aos sintomas centrais, sendo, portanto, incluídas na análise de regressão logística binária (Tabelas 3 e 4). Desse total, 114 possuíam diagnóstico de TEA e 28 não tinham autismo.

A Tabela 4 mostra que modelo utilizado foi capaz de prever adequadamente 93,7% dos casos, sendo 87,5% dos casos corretamente classificados para pacientes que receberam um diagnóstico negativo e 95,6% dos casos

corretamente classificados para pacientes que receberam um diagnóstico positivo de TEA.

Tabela 4.

Tabela de Classificações previstas pelo modelo

Valores Observados		Valores Preditos		Classificações corretas (%)
		Diagnóstico Não	Sim	
Diagnóstico	Não	24	4	85,7
	Sim	5	109	95,6
Classificação correta (total)				93,7

Na Tabela 5, estão dispostos os sintomas centrais avaliados pela Escala LABIRINTO e sua capacidade de prever o diagnóstico de TEA. Dentre os preditores, apenas “Comunicação Verbal” apresentou um impacto estatisticamente significativo ($\exp(b) = 1.466$ [95% IC: 1.043 – 2.059]), demonstrando que um ponto no escore da Comunicação Verbal aumenta em 1,466 vezes as chances de o indivíduo apresentar um diagnóstico positivo para TEA.

Tabela 5.

Variáveis preditoras de diagnóstico.

	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
					Limite Inferior	Limite Superior
Interação Social	0.649	1	0.420	1.231	0.965	1.075
Comunicação Verbal	4.862	1	0.027	1.466	0.962	1.129
Comunicação Não Verbal	1.737	1	0.188	1.250	0.988	1.140
Comp. Rígido	3.762	1	0.052	1.811	1.484	1.735
Constant	15.445	1	0.000	0.003	-	-

Para investigar em que medida os sintomas centrais e sintomas associados foram capazes de prever a gravidade do autismo, foi realizada uma análise de

regressão linear múltipla (método *enter*). Do total de crianças da amostra, 70 preenchem em totalidade os itens da escala referentes aos sintomas centrais, sintomas associados e gravidade do autismo, de modo que foram incluídos na análise.

Os resultados demonstraram haver uma influência significativa dos fatores, da escala, quando avaliados em conjunto ($F(2, 70) = 186,378, p < 0,001; R^2_{ajustado} = 0,837$) explicando em 83,7% a gravidade do autismo. Dentre os preditores, apenas os sintomas centrais apresentaram significância estatística em prever o grau de severidade do autismo ($\beta = 0,905, p < 0,001$), conforme exposto na tabela 6:

Tabela 6.

Variáveis preditoras da Gravidade.

Preditores	Coeficientes padronizados	T	Sig.
	Beta		
(Constant)	-	1,748	0,085
S. Centrais	0,905	18,418	0,000
S. Associados	0,047	0,962	0,339

Para investigar em que medida cada sintoma central avaliado pela Escala LABIRINTO foi capaz de prever a gravidade do autismo, foi realizada uma análise de regressão linear múltipla (método *enter*). Um total de 134 crianças preenchem todos os itens da escala referentes aos sintomas centrais e gravidade do autismo, sendo, portanto, incluídas na análise (Tabela 7).

Os resultados demonstraram haver uma influência estatisticamente significativa dos fatores da escala ($F(4, 134) = 138,302, p < 0,001; R^2_{ajustado} = 0,799$), que explicaram 79,9% da gravidade do autismo. Todos os sintomas centrais avaliados pela Escala LABIRINTO apresentaram uma influência estatisticamente significativa em prever a gravidade do TEA.

Na Tabela 7, estão dispostos os preditores e os valores dos seus respectivos coeficientes Beta (β). Esse coeficiente representa a influência do preditor no desfecho que está sendo avaliado, neste caso, o grau de severidade do autismo. Os sintomas centrais que mais impactaram na gravidade do TEA foram

“Interação Social” ($\beta = 0,331$, $p < 0,001$) e “Comunicação não Verbal” ($\beta = 0,305$, $p < 0,001$), respectivamente. Em seguida, “Comunicação Verbal” e “Comportamento Rígido e Gestos Repetitivos”, que apresentaram os mesmos valores para o coeficiente Beta ($\beta = 0,185$, $p < 0,05$).

Tabela 7.

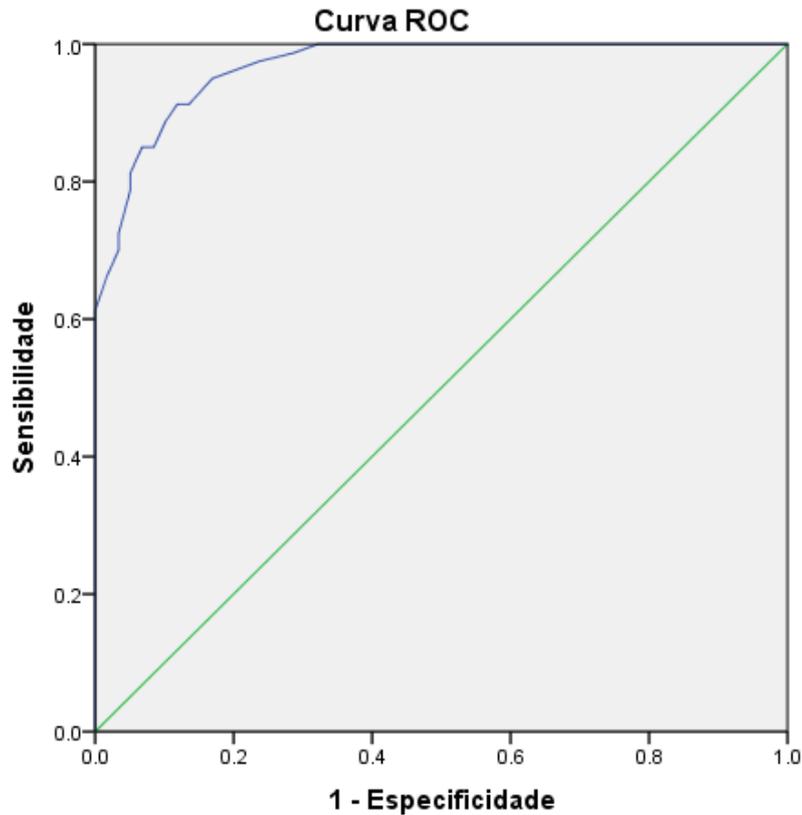
Variáveis preditoras da Gravidade.

Preditores	Coefficientes padronizados	<i>T</i>	Sig.
	<i>Beta</i>		
(Constant)	-	4,188	0,000
Interação Social	0,331	4,023	0,000
Comunicação Verbal	0,185	3,516	0,001
Comunicação Não Verbal	0,305	3,857	0,000
Comp. Rígido	0,185	3,074	0,003

Com objetivo de definir pontos de corte para determinar a gravidade do autismo, segundo a Escala LABIRINTO, foi traçada uma análise de curva ROC para determinar a sensibilidade e especificidade, utilizando os sintomas centrais. Participaram da análise 139 sujeitos, sendo 59 do grupo não clínico (leve) e 80 do grupo clínico (não leve) para determinar a pontuação de corte para um autismo leve.

Os resultados demonstraram uma curva estatisticamente significativa (AUC = 0.967, EP = 0.012; $p < 0.001$; 95% IC = 0.944 – 0.991), demonstrando que, em sendo escolhidos aleatoriamente, 96,7% (IC 0,944 – 0,991) dos casos não clínicos apresentarão escores maiores do que os casos clínicos na Escala LABIRINTO (Figura 2).

Figura 2. Curva ROC



Os segmentos diagonais são produzidos por empates.

O ponto de corte que maximizou a sensibilidade e a especificidade foi 29/30 (i.e., escores até 29 e a partir de 30), com sensibilidade de 0,913 (91,3%) e especificidade de 0,881 (88,1%), conforme mostra a Tabela 8. A Escala LABIRINTO apresentou maior capacidade de classificar corretamente as crianças com diagnóstico “não leve” (91,3% dos casos) quando comparado com as crianças com diagnóstico “leve” (88,1% dos casos). Isso significa que, uma pontuação na escala até 29 pontos sugere um autismo “leve”.

Tabela 8.

Positivo se maior ou igual a ^a	Sensibilidade	1 – Especificidade
1.0000	1.000	1.000
2.5000	1.000	.983
3.5000	1.000	.949
4.5000	1.000	.915
5.5000	1.000	.881
6.5000	1.000	.847
7.5000	1.000	.831

8.5000	1.000	.814
9.5000	1.000	.797
10.5000	1.000	.780
11.5000	1.000	.712
12.5000	1.000	.661
14.0000	1.000	.610
15.5000	1.000	.542
16.5000	1.000	.525
17.5000	1.000	.508
18.5000	1.000	.492
20.0000	1.000	.458
21.5000	1.000	.424
22.5000	1.000	.390
23.5000	1.000	.356
24.5000	1.000	.322
25.5000	.988	.288
26.5000	.975	.237
27.5000	.950	.169
28.5000	.913	.136
29.5000	.913	.119
30.5000	.888	.102
31.5000	.850	.085
32.5000	.850	.068
33.5000	.813	.051
34.5000	.788	.051
35.5000	.725	.034
36.5000	.713	.034
37.5000	.700	.034
38.5000	.663	.017
39.5000	.613	.000
40.5000	.550	.000
41.5000	.513	.000
42.5000	.463	.000
43.5000	.425	.000
44.5000	.388	.000
45.5000	.350	.000
46.5000	.338	.000
47.5000	.300	.000
48.5000	.238	.000
49.5000	.225	.000
50.5000	.163	.000
51.5000	.150	.000
52.5000	.125	.000

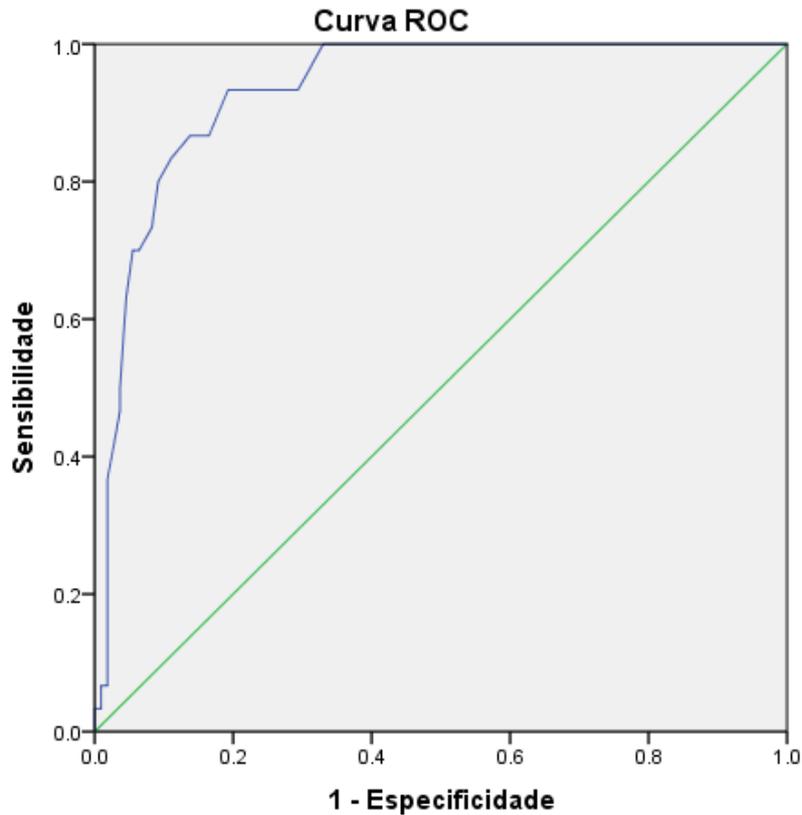
53.5000	.100	.000
54.5000	.063	.000
55.5000	.050	.000
56.5000	.038	.000
57.5000	.025	.000
61.5000	.013	.000
66.0000	.000	.000

a. O menor valor de corte é o valor mínimo de teste observado menos 1, e o maior valor de corte é o valor máximo de teste observado mais 1. Todos os outros valores de corte são as médias de dois valores de teste observados ordenados consecutivos.

Com objetivo de determinar as faixas de gravidade para o autismo moderado e grave, segundo a Escala LABIRINTO, foi realizada uma análise de curva ROC, utilizando as pontuações encontradas nos sintomas centrais. Participaram 139 sujeitos, sendo 30 do grupo não clínico (não moderado) e 109 do grupo clínico (moderado)

Os resultados demonstraram uma curva estatisticamente significativa (AUC = 0.933, EP = 0.021; $p < 0.001$; 95% IC = 0.891 – 0.975), demonstrando que, em sendo escolhidos aleatoriamente, 93,3% (IC 0,891 – 0,975) dos casos não clínicos apresentarão escores maiores do que os casos clínicos na Escala LABIRINTO (Figura 3).

Figura 3. Curva ROC



Os segmentos diagonais são produzidos por empates.

O ponto de corte que maximizou a sensibilidade e a especificidade foi 39/40 (i.e., escores até 39 e a partir de 40), com sensibilidade de 0,933 (93,3%) e especificidade de 0,807 (80,7%) , conforme indicado na Tabela 9. A Escala LABIRINTO apresentou maior capacidade de classificar corretamente as crianças com diagnóstico “não moderado” (93,3% dos casos) quando comparado com as crianças com diagnóstico “moderado” (80,7% dos casos). Esse resultado indica que pontuações de 30 a 39 sugerem um autismo “moderado”, enquanto uma pontuação a partir de 40 indica um TEA “grave”.

Tabela 9.

Positivo se maior ou igual a ^a	Sensibilidade	1 – Especificidade
1.0000	1.000	1.000
2.5000	1.000	.991
3.5000	1.000	.972
4.5000	1.000	.954

5.5000	1.000	.936
6.5000	1.000	.917
7.5000	1.000	.908
8.5000	1.000	.899
9.5000	1.000	.890
10.5000	1.000	.881
11.5000	1.000	.844
12.5000	1.000	.817
14.0000	1.000	.789
15.5000	1.000	.752
16.5000	1.000	.743
17.5000	1.000	.734
18.5000	1.000	.725
20.0000	1.000	.706
21.5000	1.000	.688
22.5000	1.000	.670
23.5000	1.000	.651
24.5000	1.000	.633
25.5000	1.000	.606
26.5000	1.000	.569
27.5000	1.000	.514
28.5000	1.000	.468
29.5000	1.000	.459
30.5000	1.000	.431
31.5000	1.000	.394
32.5000	1.000	.385
33.5000	1.000	.349
34.5000	1.000	.330
35.5000	.933	.294
36.5000	.933	.284
37.5000	.933	.275
38.5000	.933	.239
39.5000	.933	.193
40.5000	.867	.165
41.5000	.867	.138
42.5000	.833	.110
43.5000	.800	.092
44.5000	.733	.083
45.5000	.700	.064
46.5000	.700	.055
47.5000	.633	.046
48.5000	.500	.037
49.5000	.467	.037

50.5000	.367	.018
51.5000	.333	.018
52.5000	.267	.018
53.5000	.200	.018
54.5000	.100	.018
55.5000	.067	.018
56.5000	.067	.009
57.5000	.033	.009
61.5000	.033	.000
66.0000	.000	.000

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo confirmaram a capacidade da Escala LABIRINTO em diferenciar crianças com TEA daquelas com desenvolvimento típico (DT), na faixa etária de 2 a 4 anos e 11 meses. Os resultados mostraram que os sintomas centrais, de forma conjunta, foram capazes de predizer tanto o diagnóstico quanto a gravidade do TEA. O sintoma que apresentou melhor capacidade de predizer o diagnóstico foi Comunicação Verbal, enquanto Interação Social apresentou maior capacidade em predizer a gravidade do TEA.

Quando avaliados individualmente, o sintoma central “Comunicação Verbal” foi o que apresentou maior capacidade de predizer um diagnóstico de TEA. Nenhum outro sintoma foi, de forma independente, significativamente preditivo para o diagnóstico do autismo. Esses resultados divergem do encontrado por Maestro et al, em que déficits na comunicação não verbal e interação social (ausência de sorriso social e menor frequência em olhar para rostos de outras pessoas, respectivamente) foram os principais sintomas que diferenciaram crianças com TEA de crianças com DT, nos primeiros dois anos de vida (MAESTRO et al., 1999) . Também difere do encontrado no estudo de Greene et al, que demonstrou que comportamentos rígidos e repetitivos estão mais relacionados a um diagnóstico positivo de TEA em crianças de 5 a 16 anos, de acordo com a ADOS-2, instrumento considerado padrão-ouro para o diagnóstico do TEA (GREENE et al., 2022). Gotham et al encontraram que o domínio de afeto social da ADOS foi o principal preditor independente do diagnóstico de TEA, em crianças de 18 meses a 16 anos (GOTHAM et al., 2008) . O domínio afeto social inclui comunicação social e interação social, nesse estudo (GOTHAM et al., 2008). Uma revisão realizada por Palomo et al mostrou que, no segundo ano de vida, comportamentos repetitivos não são muito específicos para o TEA, sendo encontrados com alta frequência também em crianças com deficiência intelectual (PALOMO et al., 2006). A diferença entre os principais preditores encontrada nos estudos pode estar relacionada às diferentes faixas etárias das amostras, uma vez que crianças apresentam comportamentos distintos a em cada fase da infância, e aos diferentes métodos usados para mensurar esses comportamentos. O estudo de Mesibov et al demonstrou que os comportamentos de crianças com TEA se alteram com a entrada na

adolescência, de acordo com a CARS, escala de avaliação diagnóstica para o TEA (MESIBOV et al., 1989). Com base nos resultados dos estudos supracitados, incluindo os do presente estudo, é possível que déficits na interação social e comunicação social (verbal e não verbal) sejam os comportamentos mais diferenciadores em crianças com TEA nos primeiros quatro anos de vida, enquanto comportamentos rígidos e repetitivos tornam-se mais significativos para predizer um diagnóstico de TEA em idades maiores.

Todos os sintomas centrais, individualmente, demonstraram significância estatística em predizer a gravidade do TEA. Os sintomas que apresentaram maior capacidade de justificar a gravidade do autismo foram “Interação Social” e “Comunicação não Verbal”, respectivamente. Esses resultados estão em discordância com o encontrado por Gotham et al (2012), em que o quociente de inteligência verbal (QIV) foi um preditor significativo para a gravidade do TEA, indicando que valores maiores de QIV estão relacionados a uma diminuição da gravidade do TEA ao longo do tempo, ao passo que QIV menores estão relacionados a um TEA mais grave e sem melhora ao longo do tempo (GOTHAM; PICKLES; LORD, 2012). Ozonoff e colaboradores encontraram que o nível de linguagem expressiva e o quociente de inteligência (QI) são os principais preditores da gravidade do TEA no longo prazo, importantes para avaliar prognósticos futuros (OZONOFF; GOODLIN-JONES; SOLOMON, 2005) . Um estudo realizado na Turquia encontrou correlação positiva entre gravidade dos sintomas gastrointestinais, aumento da permeabilidade intestinal e gravidade do autismo (KARAGÖZLÜ; DALGIÇ; İŞERI, 2022). Os problemas gastrointestinais são avaliados pela Escala LABIRINTO dentro dos sintomas associados, no entanto, segundo o presente estudo, nenhum sintoma associado apresentou, de forma independente, significância preditiva para a gravidade do TEA. Tal fato pode ser explicado pela incompletude de dados encontrada nos prontuários de muitas crianças, impedindo a sua inclusão na análise de regressão linear múltipla, o que possivelmente diminuiu a significância estatística dos sintomas associados , incluindo problemas gastrointestinais.

O presente estudo demonstrou que a Escala LABIRINTO apresenta capacidade de diferenciar pacientes com um diagnóstico de TEA de crianças com desenvolvimento típico, acertando o diagnóstico em 96% dos casos, dos quais

96,6 % dos casos foram corretamente classificados para diagnósticos positivos (sensibilidade) e 94,1% para diagnósticos negativos (especificidade). Esses resultados estão condizentes com outros estudos que relataram sensibilidade de 90 a 97% e especificidade de 87 a 94% para os diferentes módulos da ADOS (GOTHAM et al., 2008). Estudos que investigaram a acurácia da ADOS-2 em populações com comorbidades psiquiátricas encontraram valores de especificidade menores: 65% (GREENE et al., 2022), 56,5% e 59,5% (módulos 3 e 4) (COLOMBI et al., 2020) . Isso ocorre porque os sintomas de muitos transtornos mentais se sobrepõem e elevam os escores de determinados itens e subescalas, resultando em diagnósticos falsos-positivos (COLOMBI; FISH; GHAZIUDDIN, 2020; GREENE et al., 2022) . Por exemplo, Colombi e colaboradores avaliaram o uso da ADOS-2 em crianças internadas por transtornos psiquiátricos graves e encontrou especificidade de 56,4% e 59,5% para os módulos 3 e 4 , valores significativamente menores que os encontrados em estudos que avaliaram crianças com autismo e DT, sem comorbidades (COLOMBI et al. , 2020) . O estudo de Greene et al identificou que a ansiedade eleva os escores da subescala de comunicação e interação social (contato visual pobre, menor iniciativa social e menor frequência de gestos comunicativos e expressões faciais) na ADOS-2 e foi um importante preditor de diagnósticos falsos-positivos (GREENE et al., 2022). Portanto, estudos que utilizem amostras de crianças com diagnóstico de transtornos psiquiátricos são importantes para investigar a acurácia da Escala LABIRINTO nessa população, a fim de avaliar sua capacidade de diferenciar indivíduos com TEA de indivíduos com outros transtornos mentais.

A análise de curva ROC realizada no presente estudo mostrou uma área sob a curva (AUC) de 0.98 para a Escala LABIRINTO, que se traduz em precisão excelente (AUC \geq 0.9). Esse resultado está em concordância com Pondé et al, que obteve resultado semelhante em estudo anterior, encontrando uma AUC de 0.99 para a Escala LABIRINTO (PONDÉ et al., 2021). Hong et al , obteve uma área sob a curva de 0.96 para a ADOS-2, módulo da infância (HONG et al., 2021). O estudo de Nah et al encontrou uma AUC de 0.81 para a CARS e 0.94 para a *Autism Detection in Early Childhood* (ADEC), em avaliação de crianças de 2 anos de idade (NAH; YOUNG; BREWER, 2014) . Esses resultados sugerem

que a escala LABIRINTO apresenta precisão semelhante à de instrumento considerado padrão-ouro, a ADOS-2, e possivelmente superior à de outros instrumentos amplamente utilizados para o diagnóstico de TEA no mundo inteiro.

A pontuação de corte que maximizou a sensibilidade e especificidade da Escala LABIRINTO, de acordo com os sintomas centrais, foi 19/20 (até 19 pontos indica um diagnóstico negativo e a partir de 20, um diagnóstico positivo) no presente estudo, encontrando uma sensibilidade de 93,9% e especificidade de 100%. Esse resultado diverge do obtido no estudo de Pondé et al, que encontrou uma pontuação de corte de 12 para maior sensibilidade (100%) e especificidade (100%), de acordo com a Escala LABIRINTO (PONDÉ et al., 2021). A mesma pontuação apresentou, em nosso estudo, sensibilidade de 99,1% e especificidade de 64% (Ver Tabela 1). Uma possível justificativa para essa divergência é a diferença entre o número de participantes, bem como a diferente proporção entre crianças com TEA e com desenvolvimento típico nas amostras de cada estudo – 114 com TEA (82%) e 25 com DT (18%) no presente estudo, contra 48 com TEA (64%) e 27 com DT (36%) no estudo citado – o que pode ter influenciado a análise dos resultados, e, conseqüentemente, o valor das pontuações de corte. Pontos de cortes menores aumentam a sensibilidade e diminuem a especificidade, e vice-versa (COLOSIMO; [s.d.]; HUTZ; BANDEIRA; TRENTINI, 2015). Com isso, é plausível pensar que, em uma amostra maior, a pontuação de 12 encontrada por Pondé et al preservaria a sensibilidade e diminuiria a especificidade da escala, enquanto a pontuação de 19/20, encontrada no nosso estudo, preservou a especificidade em sacrifício da sensibilidade, embora esta ainda tenha se mantido alta (93,9%). Quanto maior o tamanho da amostra, maior o poder do teste e a precisão dos resultados da análise estatística, permitindo a generalização destes para populações maiores (MIOT, 2011). Portanto, é possível que o ponto de corte para os maiores valores de sensibilidade e, principalmente, especificidade esteja mais próximo do encontrado no presente estudo do que o valor encontrado por Pondé et al (2021). No entanto, são necessários estudos adicionais com amostras maiores para testar essa hipótese.

Como um objetivo secundário, esse estudo também estabeleceu faixas de pontuação para a gravidade do TEA. O número total de pontos da Escala

LABIRINTO, para os sintomas centrais, varia de 0 a 75. O presente estudo encontrou que, uma pontuação de até 29 indica um autismo “leve”, de 30 a 39 pontos, um autismo “moderado” e a partir de 40 pontos, um TEA “grave”. Essa informação é relevante não só para a prática clínica, mas também para pesquisas que utilizam instrumentos para avaliar a gravidade do TEA ao longo do tempo, testar eficácia de intervenções e fatores que predizem melhora ou piora da gravidade (BACKES et al., 2014; GORENSTEIN; WANG; HUNGERBUHLER, 2016). Os criadores da CARS também estabeleceram pontos de corte para a gravidade do autismo. A escala tem uma pontuação que varia de 15 a 60, e pontuações abaixo de 30 indicam que o indivíduo não tem TEA, pontuações entre 30 e 36,5 sugerem um autismo leve a moderado e acima de 36, sugerem um TEA grave (SCHOPLER et al., 1980). Cabe ressaltar que essas faixas de pontuação, tanto da CARS quanto as obtidas no presente estudo para a Escala LABIRINTO, servem apenas como um auxílio inferencial para o clínico, não sendo possível, apenas por elas, determinar a gravidade do TEA.

A principal limitação deste estudo foi o pequeno tamanho da amostra devido a incompletude de dados nos prontuários utilizados. A Escala LABIRINTO possui 15 itens que representam os sintomas centrais e 21 itens que representam os sintomas associados, totalizando 36 itens. Essa foi uma dificuldade encontrada no nosso estudo, uma vez que o não preenchimento de apenas um item da escala impossibilitou a inclusão do indivíduo em determinadas análises realizadas, diminuindo o número de participantes da amostra total. Por se tratar de uma amostra de conveniência, o tamanho amostral não foi o suficiente para gerar significância estatística em todos os itens avaliados pela escala, conforme era esperado pelo autor deste trabalho. Apesar dessas limitações, o estudo atual fornece evidências fortes e confirmação de que a Escala LABIRINTO apresenta capacidade de diferenciar crianças com TEA daquelas com desenvolvimento típico, com alta precisão.

CONCLUSÃO

Os sintomas centrais avaliados pela Escala LABIRINTO apresentaram capacidade de diferenciar crianças com TEA daquelas com desenvolvimento típico e prever a gravidade do autismo, em crianças de 2 a 4 anos e 11 meses. Comunicação Verbal foi o sintoma central que apresentou maior capacidade de prever o diagnóstico, enquanto Interação Social foi o sintoma que apresentou maior capacidade de prever a gravidade do TEA. Estudos adicionais também são necessários para avaliar preditores, pontos de corte, sensibilidade e especificidade da Escala LABIRINTO em amostras maiores e com diagnósticos psiquiátricos comórbidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (ED.). **Diagnostic and Statistical Manual: Mental Disorders. DSM-I.** 1. ed. Washington, DC: APA , 1952.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (ED.). **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-II.** 2. ed. Washington, DC: APA, 1968.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA) (ED.). **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-III.** 3. ed. Washington: American Psychiatric Press, 1980.
- ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA - APA. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. DSM-IV.** 4. Ed. Washington: DC. 1994.
- ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA - APA. **Manual Diagnóstico e Estatístico de transtornos mentais, DSM-5.** 5a ed.P ed. Porto Alegre, RS: Artes Médicas , 2013.
- BACKES, B. et al. **Propriedades psicométricas de instrumentos de avaliação do transtorno do espectro do autismo: Uma revisão sistemática de estudos Brasileiros.** *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* Editora Científica Nacional Ltda, 2014.
- BASSO ZANON, R.; BACKES CLEONICE ALVES BOSA, B. **Identificação dos Primeiros Sintomas do Autismo pelos Pais.** *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, v.30 n. 1 , p 25-33, 2014.
- COLOMBI, C.; FISH, A.; GHAZIUDDIN, M. Utility of the ADOS-2 in children with psychiatric disorders. *European Child and Adolescent Psychiatry*, v. 29, n. 7, p. 989–992, 1 jul. 2020.
- COLOSIMO, E. A.; UFMG, /. **Princípios de Bioestatística Testes Clínicos.**
- DAWSON, G. Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. *Development and Psychopathology*, v. 20, n. 3, p. 775–803, jun. 2008.
- FERNANDES, C. S.; TOMAZELLI, J.; GIRIANELLI, V. R. Diagnóstico de autismo no século XXI: evolução dos domínios nas categorizações nosológicas. *Psicologia USP*, v. 31, p. 1–10, 2020.
- FOMBONNE, E. **REVIEW ARTICLES Epidemiology of Pervasive Developmental Disorders.** *Pediatric Research*, v.65 , n.6, 2009.
- FRIEDEN, T. R. et al. **Morbidity and Mortality Weekly Report Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012 Surveillance Summaries Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff (Serials) MMWR Editorial Board.** v.67, n. 35, 2016.
- GORENSTEIN, C.; WANG, Y.-P.; HUNGERBUHLER, I. **Instrumentos de Avaliação em Saúde Mental .** Porto Alegre : Artmed, 2016.
- GOTHAM, K. et al. A replication of the autism diagnostic observation schedule (ADOS) revised algorithms. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 47, n. 6, p. 642–651, 2008.
- GOTHAM, K.; PICKLES, A.; LORD, C. Trajectories of autism severity in children using standardized ADOS scores. *Pediatrics*, v. 130, n. 5, 2012.

GREENE, R. K. et al. Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS-2) elevations in a clinical sample of children and adolescents who do not have autism: Phenotypic profiles of false positives. **Clinical Neuropsychologist**, v. 36, n. 5, p. 943–959, 2022.

HONG, J. S. et al. Replication study of ADOS-2 Toddler Module cut-off scores for autism spectrum disorder classification. **Autism Research**, v. 14, n. 6, p. 1284–1295, 1 jun. 2021.

HUTZ, C. S.; BANDEIRA, D. R.; TRENTINI, C. M. **Psicometria** . Grupo A , 2015.

KANNER, L. Autistic disturbances of affective contact. **Nervous Child**, v. 2p. 215–250, 1943.

KANNER, L. **Psiquiatria Infantil**. Buenos Aires: Paidós, 1962.

KARAGÖZLÜ, S.; DALGIÇ, B.; İŞERİ, E. The Relationship of Severity of Autism with Gastrointestinal Symptoms and Serum Zonulin Levels in Autistic Children. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 52, n. 2, p. 623–629, 1 fev. 2022.

LORD, C. et al. **Autism Diagnostic Interview-Revised: A Revised Version of a Diagnostic Interview for Caregivers of Individuals with Possible Pervasive Developmental Disorders**. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v.24, n. 5, 1994.

LORD et al. **The Autism Diagnostic Observation Schedule – Generic: A Standard Measure of Social and Communication Deficits Associated with Spectrum of Autism**. **Journal of Autism and Developmental Disorders** , p. 205-223, 2000.

LOSAPIO, M. F. Instrumentos de triagem e avaliação para TEA: M-CHAT e ABC. Em: **Manual LABIRINTO para o diagnóstico de autismo e sintomas associados** . Salvador, BA: Diálogos Editorial, 2022. p. 261–304.

LOSAPIO, M. F.; PEREIRA PONDÉ, M. **Tradução para o português da escala M-CHAT-LOSAPIO & PONDÉ Tradução para o português da escala M-CHAT para rastreamento precoce de autismo Translation into Portuguese of the M-CHAT Scale for early screening of autism**. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, 2008.

MAESTRO, S. et al. **Study of the Onset of Autism through Home Movies**. **Psychopathology**, v.32, p.292-300, 1999.

MESIBOV, G. B. et al. Use of the Childhood Autism Rating Scale with Autistic Adolescents and Adults. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 28, n. 4, p. 538–541, 1989.

MIOT, H. A. **Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais**, **Jornal Vascular Brasileiro**, v.10 , n.4 , 2011.

MOTTRON, L.; BZDOK, D. **Autism spectrum heterogeneity: fact or artifact? Molecular Psychiatry** Springer Nature, , 1 dez. 2020.

NAH, Y. H.; YOUNG, R. L.; BREWER, N. Using the Autism Detection in Early Childhood (ADEC) and Childhood Autism Rating Scales (CARS) to predict long term outcomes in children with autism spectrum disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 44, n. 9, p. 2301–2310, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Classificação de Transtornos Mentais**. 10. ed. São Paulo: ArtMed, 1993.

- OZONOFF, S. et al. **Recurrence Risk for Autism Spectrum Disorders: A Baby Siblings Research Consortium Study.** *Pediatrics*. p. 498-495, 2011.
- OZONOFF, S.; GOODLIN-JONES, B. L.; SOLOMON, M. Evidence-based assessment of autism spectrum disorders in children and adolescents. **Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology**, 2005.
- PALOMO, R. N.; BELINCHO´N, M.; BELINCHO´N, B. **Early Identification Autism and Family Home Movies: A Comprehensive Review.** *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP* , v.27, n.2, 2006.
- PEREIRA, A. M.; RIESGO, R. S.; WAGNER, M. B. Childhood autism: Translation and validation of the Childhood Autism Rating Scale for use in Brazil. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 6, p. 487–494, nov. 2008.
- PONDÉ, M. P. et al. A validation study of the LABIRINTO scale for the evaluation of autism spectrum disorder in children aged 2 to 4 years. **Trends in psychiatry and psychotherapy**, v. 43, n. 4, p. 320–328, 1 out. 2021.
- PONDÉ, M. P. Histórico e evolução do diagnóstico de autismo . Em: **Manual LABIRINTO para diagnóstico de autismo e sintomas associados**. Salvador, BA: [s.n.]. p. 51–71.
- PONDÉ, M. P.; WANDERLEY, D. DE B.; SIQUARA, G. M. Escala LABIRINTO para Diagnóstico e Caracterização Clínica do TEA: módulo de 2 anos a 4 anos e 11 meses. Em: **Manual LABIRINTO para o diagnóstico de autismo e sintomas associados**. Salvador, BA: Diálogos, 2022a. p. 413–447.
- PONDÉ, M. P.; WANDERLEY, D. DE B.; SIQUARA, G. M. Guia LABIRINTO para avaliação de pessoas com suspeita de TEA, módulo de 2 anos a 4 anos e 11 meses. Em: **Manual LABIRINTO para o diagnóstico de autismo e sintomas associados** . Salvador, BA: Diálogos Editorial , 2022b. p. 389–412.
- SANDIN, S. et al. The familial risk of autism. **JAMA**, v. 311, n. 17, p. 1770–1777, 7 maio 2014.
- SANTOS, J. L. DE S. et al. **Modeling Autism Spectrum Disorders with Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Brain Organoids.** *Biomolecules MDPI*, 1 fev. 2023.
- SATTERSTROM, F. K. et al. Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. **Cell**, v. 180, n. 3, p. 568- 584.e23, 6 fev. 2020.
- SCHOPLER, E. et al. Toward Objective Classification of Childhood Autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS) **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v.10, n.1, p. 91-103, 1980.

ANEXOS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Projeto para construção e validação de instrumento para avaliação diagnóstica de pessoas com transtorno do espectro do autismo **Pesquisador:** Milena Pereira

Pondé **Área Temática:**

Versão: 2

CAAE: 00467217.2.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia - FAPESB

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.119.402

Apresentação do Projeto:

Esse projeto se propõe a construir um instrumento para avaliação diagnóstica do transtorno do espectro do autismo (TEA) que permita identificar fatores de sintomas, ao invés de apenas distinção na gravidade de sintomas, ampliando assim a possibilidade de pesquisas etiológicas e tornando mais específico o encaminhamento terapêutico após o diagnóstico. A elaboração da Escala constará de quatro etapas: Elaboração, através de extensa revisão da literatura e de debates, com especialistas em autismo e desenvolvimento infantil, de itens que contemplem a avaliação dos sintomas centrais no autismo e de sintomas que abarquem as comorbidades mais frequentemente associadas. Após uma primeira versão o instrumento será enviado a especialistas em TEA e desenvolvimento infantil de diferentes áreas. Na terceira etapa será realizado um projeto piloto para testar a aplicabilidade do instrumento, assim como a adequação dos itens propostos à prática da avaliação diagnóstica. A quarta etapa consistirá na validação do instrumento.

Objetivo da Pesquisa:

-Objetivo Primário:

Construção de um instrumento de diagnóstico e caracterização clínica para o Transtorno do Espectro Autista.

-Objetivo Secundário:

Construção de um instrumento de avaliação clínica que consiga separar o autismo de pessoas com desenvolvimento típico e de pessoas com outras condições psiquiátricas passíveis de serem confundidas com autismo, como retardo mental e transtorno de linguagem.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo a pesquisadora:

-Riscos:

Criar expectativas nos pais e pessoas avaliadas em relação à tecnologia de tratamento, o que será dirimido durante o atendimento.

-Benefícios:

Criar um instrumento brasileiro para avaliação de autismo, que possa ser amplamente utilizado pela comunidade científica e pelos clínicos em geral. Para as crianças de escola regular, o benefício direto será a entrega de uma cartilha sobre inclusão, bem como a realização na escola de palestras para professores, alunos e pais sobre inclusão e sobre autismo. Para as crianças já diagnosticadas com autismo, o benefício será a entrega de um relatório constando as informações sobre os sintomas associados ao TEA indicadas na avaliação realizada. Esse relatório pode auxiliar os profissionais que atendem a criança, em função de acrescentarem informações sobre processamento sensorial e comorbidades.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este estudo visa desenvolver um instrumento para diagnóstico de pessoas com TEA. A elaboração da

Escala constará de quatro etapas: 1) Elaboração, através de extensa revisão da literatura e de debates, com especialistas em autismo e desenvolvimento infantil, de itens que contemplem a avaliação dos sintomas centrais no autismo (comunicação e interação social; foco de interesse restrito; particularidades sensoriais; núcleo de habilidades) e de sintomas que abarquem as comorbidades mais frequentemente associadas ao TEA (TDAH, TDO, transtornos de aprendizagem, TOC, epilepsia, síndromes genéticas, exposições ambientais perinatais) e que interferem de forma importante no prognóstico e apresentação clínica dessa condição. Será a primeira versão do instrumento. 2) Após uma primeira versão o instrumento será enviado a especialistas em TEA e desenvolvimento infantil de diferentes áreas (psiquiatria, neurologia, genética, psicologia, fisioterapia, terapia ocupacional e nutrição) para avaliação do construto e sugestões. Após essa fase serão incorporados, modificados ou eliminados itens referentes aos construtos propostos, de acordo com as sugestões dos diferentes especialistas, gerando então a segunda versão do instrumento. 3) Na terceira etapa o instrumento será aplicado em um projeto piloto a 20 crianças, que fazem parte da amostra total de 320 crianças descritas a seguir na etapa de validação, com e sem diagnóstico de TEA buscando testar a aplicabilidade do instrumento, assim como a adequação dos itens propostos à prática da avaliação diagnóstica. 4) Na quarta etapa o instrumento final será exposto aos procedimentos de validação, que serão detalhados a seguir. O foco desse projeto é a validação do instrumento a partir de análises de validação de conteúdo, aparente, construto e concorrente. A primeira etapa da validade de conteúdo é a análise semântica: é a aplicação da versão inicial do instrumento a alguns sujeitos (público-alvo)

para os

quais o instrumento foi desenvolvido. A outra etapa é análise de juízes: é uma consulta feita a expertises - o número de participantes para essa etapa da validação será com um total de quinze juízes, profissionais e pesquisadores psicopedagogos, neuropediatras, psiquiatras, terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos e psicólogos, brasileiros com experiência em avaliação e diagnóstico em autismo. A validade de critério de um teste consiste no grau de eficácia que ele tem em prever um desempenho específico de um sujeito. Aborda a qualidade da escala ou teste de funcionar como um preditor presente ou futuro de outra variável, operacionalmente independente, chamada critério (Pasquali, 2007). Nessa etapa do estudo, terá um total de

320 participantes, captados nos seguintes locais: 160 crianças/adolescentes com diagnóstico de TEA – no LABIRINTO, no Núcleo Interdisciplinar de Intervenção Precoce (NIIP) e em clínicas privadas e 160 crianças/adolescentes típicos, frequentando escola regular. A validade de construto refere-se ao grau em que uma pessoa possui determinada característica a partir das definições operacionais do construto. Nessa etapa, os participantes serão os mesmos da etapa anterior: 320 crianças/adolescentes já descritos. Uma medida é fidedigna quando o componente de erro é pequeno, de modo a não flutuar aleatoriamente no tempo. Uma forma de se avaliar a fidedignidade do instrumento é realizar a “correlação teste-reteste”, que se refere à estabilidade da medida ao longo do tempo e é medida utilizando-se o instrumento duas vezes com as mesmas pessoas, sendo então calculada a correlação entre seus dois escores. A avaliação será refeita numa amostra de pacientes, após 6 a 12 meses da aplicação inicial. A correlação será

medida em

relação aos escores dos diferentes domínios, escore total e classificação. Para a validação do teste-reteste, será utilizada uma amostra de 40 crianças, sendo 20 de cada grupo (autismo e típicas), pertencentes à amostra inicial dos 320 participantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Folha de rosto foi apresentada adequadamente.
- Riscos e Benefícios: apresentados satisfatoriamente.
- Cronograma: ajustado.
- Orçamento: adequado.
- TCLE: adequados.
- Termos de Assentimento para crianças e adolescentes: ajustados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após reanálise bioética embasada na Res. 466/12 e documentos afins, as pendências assinaladas no Parecer Consubstanciado de nº 3.065.128 relativas a TA e cronograma foram devidamente sanadas garantindo a execução deste projeto dentro da metodologia e objetivos propostos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Atenção : o não cumprimento à Res. 466/12 do CNS abaixo transcrita implicará na impossibilidade de avaliação de novos projetos deste pesquisador.

XI DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) e b) (...)

- c) desenvolver o projeto conforme delineado;
- d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;

- e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou não publicação dos resultados

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_878931.pdf	08/12/2018 02:21:21		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_assent_menor_autista.doc	08/12/2018 02:18:48	Milena Pereira Pondé	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_assent_menor_tipico.doc	08/12/2018 02:18:08	Milena Pereira Pondé	Aceito
Cronograma	Cronograma_.docx	08/12/2018 01:54:37	Milena Pereira Pondé	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_juizes_atualizado.doc	07/10/2018 14:50:08	Milena Pereira Pondé	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_pais_crianças_autistas_atualizado.doc	07/10/2018 14:49:56	Milena Pereira Pondé	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_pais_crianças_típicas_atualizado.doc	07/10/2018 14:49:37	Milena Pereira Pondé	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_novo.docx	07/10/2018 14:49:18	Milena Pereira Pondé	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoatualizada.pdf	05/10/2018 16:08:46	Milena Pereira Pondé	Aceito
Outros	Cartas_de_anuencia.docx	11/09/2017 20:12:17	Milena Pereira Pondé	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 23 de Janeiro de 2019

**Assinado por:
Roseny Ferreira
(Coordenador(a))**

