

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

**Estudo da possível associação entre a doença
celíaca e as desordens do espectro autista**

Icaro Camargo Batista

Brasília 2011

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Estudo da possível associação entre a doença celíaca e as desordens do espectro autista

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade de Brasília, como requisito à obtenção do título de Doutor.

ICARO CAMARGO BATISTA

Orientador: Prof. Dr. Dioclécio Campos Júnior

Co-Orientador: Prof. Emérito Dr. Riccardo Pratesi

Brasília, 2011.

Dedico este trabalho...

Às minhas filhas Elisa e Lúcia em reconhecimento do amor, incentivo e pelo exemplo de profissionalismo e carreira acadêmica;

À esposa e companheira Celeste que compartilhou comigo as alegrias e as indecisões e com generosidade e compreensão me apoiou neste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Especial

A **DEUS** por permitir que eu concluísse este trabalho com saúde, dedicação e entusiasmo – Obrigado.

Aos meus pais, Darci e Anália, pelo exemplo, pela dedicação e pela proteção, obrigado.

Aos Professores Dioclécio Campos Júnior e Riccardo Pratesi, com reconhecimento e admiração agradeço o apoio irrestrito recebido.

Aos Colegas do Laboratório de Pesquisa da Pediatria Dra. Lenora Gandolfi, Rodrigo, Lucas, Yanna entre tantos outros, obrigado.

Aos colegas Dr. Simônides e Dra. Elisabeth pela contribuição na revisão de texto e da estatística, obrigado.

Aos Técnicos e Funcionários do Laboratório de Análises Clínicas do HUB, obrigado.

Aos pacientes, muito obrigado.

Às Secretarias de Educação e da Criança e do Adolescente do GDF, às profissionais do COOMP - DF, obrigado.

A ONG Orgulho Autista – DF, e ADEFA, obrigado.

Lista de tabelas	pág. VIII
Lista de siglas e abreviaturas	pág. IX
Lista de figuras	pág. X

SUMÁRIO

1. RESUMO	pág. 11
2. ABSTRACT	pág. 12
3. DOENÇA CELÍACA	
3.1 Definição e Histórico	pãg. 13
3.2 Epidemiologia	pãg. 15
3.3 Patogênese	pág. 15
3.4 Quadro Clínico	pág. 19
3.5 Diagnóstico	pág. 21
3.6 Tratamento	pãg. 25
3.7 Complicações	pág. 26
4. DESORDENS DO ESPECTRO AUTISTA	
4.1 Histórico e Definição	pág. 27
4.2 Prevalência	pág. 29
4.3 Etiologia	pág. 31
4.3.1 Questões Ambientais	pág. 35
4.3.2.1 Período Pré-Natal	pág. 35
4.3.3.2 Período Perinatal	pág. 35
4.3.3.3 Período Pós-Natal	pág. 36

4.3.2	Neuropatologia e Neuroimagem	pág. 38
4.4	Quadro clínico	pág. 39
4.4.1	Déficit de Competência Social	pág. 40
4.4.2	Déficit de Comunicação	pág. 43
4.4.3	Padrões Restritos, Repetitivos e Estereotipados, de Comportamento, interesses e Atividades	pág. 45
4.4.4	Regressão	pág. 47
4.4.5	Habilidades de Jogar	pág. 48
4.5	Prognóstico	pág. 50
4.6	Aconselhamento Genético	pág. 52
5.	JUSTIFICATIVA DO TRABALHO	pág. 53
6.	OBJETIVOS	pág. 55
7.	METODOLOGIA	pág. 56
7.1	Casuística	pág. 56
7.2	Método	pág. 57
7.3	Análise estatística	pág. 57
7.4	Termo de consentimento livre e esclarecido	pág. 57
7.5	Comitê de Ética	pág. 58
8.	RESULTADOS	pág. 59
9.	DISCUSSÃO	pág. 64
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	pág. 68
11.	CONCLUSÕES	pág. 70
12.	REFERÊNCIAS	pág. 71
13.	ANEXOS	
13.1	Anexo 1 – Documento - Aprovação do Comitê de Ética	pág. 88

- 13.2 Anexo 2 – Formulário de Coleta de Dados pag. 89**
- 13.3 Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**
pág. 90
- 13.4 Anexo 4 – Critérios de Diagnóstico – DSM IV para DEA** **pág. 91**
- 13.5 Anexo 5 – Artigo submetido e aceito para publicação** **pág. 94**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resultados das variáveis sexo e idade do grupo 1 – Desordens do Espectro Autista – DEAs. pág. 59

Tabela 2 – Resultados das variáveis sexo e idade do grupo 2 – Doença celíaca. pág. 59

Tabela 3 – Resultados das variáveis sexo e idade do grupo 2 – Doença celíaca. pág. 60

Tabela 4 – Prevalência de DEA encontrada entre os nossos 211 pacientes com DC comprovada por biópsia, e estimativa da prevalência de DEA encontrados em uma população de 307.790 crianças de oito anos de idade nos Estados Unidos. pág. 61

Tabela 5 – Prevalência de CD entre os nossos 147 pacientes DEA e em um grupo de 2.034 crianças e adolescentes provenientes de uma mesma região geográfica e de uma mesma classe de baixa renda. pág. 62

Tabela 6 – Prevalência da IgA-AGA em pacientes com DEA e em crianças não celíacas oriundas da mesma região e da mesma classe de baixa renda. pág. 63

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AGA	Anticorpo antigliadina
AS	Síndrome de Asperger
ELISA	Ensaio imunoenzimático
EMA	Anticorpo antiendomísio
ESPGAN	Sociedade Europeia de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica
HLA	Antígeno leucocitário humano
DA	Desordem autista
DC	Doença celíaca
DEA	Desordem do espectro autista
DSM – IV	Manual de Estatística de Transtornos Mentais, quarta edição
LIE	linfócitos intraepiteliais
IgA	Imunoglobulina da classe A
IgG	Imunoglobulina da classe G
IgA-AGA	Anticorpo antigliadina da classe IgA
IgG-AGA	Anticorpo antigliadina da classe IgG
IgA-tTG	Anticorpo antitransglutaminase da classe IgA
IgA – EMA	Anticorpo IgA antiendomísio da classe IgA
IgA tTg	Anticorpo antitransglutaminase
TID	Transtorno Invasivo de Desenvolvimento
PDD-NOS	Transtorno Desintegrativo de Desenvolvimento não Especificado

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Patogênese da Doença Celíaca	pág. 18
Figura 2 – O Iceberg Celíaco	pág. 20
Figura 3 – Classificação de Marsh (1992)	pág. 23

1. RESUMO

Introdução. Um aumento da presença de distúrbios gastrintestinais em pacientes com desordem do espectro autista – (DEA) é um tema recorrente, tanto na literatura médica quanto entre os pais e cuidadores de crianças autistas. Vários estudos têm relatado que as dietas sem glúten e livres de caseína melhoraram os sintomas do autismo, apesar de provas suficientes de que essa associação realmente existe, e uma completa concordância entre os autores sobre este tema ainda está faltando. Buie 2010, Erickson 2005, Molloy 2003 e Ibrahim 2009 Da mesma forma, a existência de possíveis ligações entre doença celíaca – (DC) e DEA (Barcia 2008) e entre DC ou sensibilidade ao glúten – (SG) e transtornos psiquiátricos tem sido sugerido por vários autores durante a última década (2006 e Kalaydijian Cascella 2011), mas contrariada em outros artigos. Pavone 1997

Objetivos. Avaliar a possível associação entre doença celíaca e ou sensibilidade ao glúten e desordem do espectro autista.

Métodos: A ocorrência de doença celíaca foi determinada em um grupo de crianças e adolescentes afetados pela desordem do espectro autista e a ocorrência desta foi avaliada em um grupo de pacientes com DC comprovada por biópsia. Para detectar a possível existência de SG, níveis de anticorpos anti gliadina foram determinados em pacientes com DEA e comparados à grupo de crianças não-celíacas.

Resultados: A prevalência de DC ou SG não estava aumentada no grupo de pacientes com desordem do espectro autista quando comparada a grupos de indivíduos originários da mesma região geográfica e similarmente, a prevalência de DEA não foi maior ao ser comparada a grupo de pacientes com DC.

Conclusões. Não houve associação estatisticamente demonstrável entre DC ou SG e DEA. Conseqüentemente exames de rotina para a detecção de DC ou SG em todos pacientes com desordem do espectro autista não são presentemente justificáveis.

Palavras-chave. Trastorno autístico; doença celíaca; prevalência.

2. ABSTRACT

Introduction: An increased presence of gastrointestinal disturbances in ASD patients is a recurring theme, both in the medical literature and among the parents and caregivers of autistic children. Several studies have reported that gluten-free and casein-free diets ameliorated autistic symptoms, although sound evidence that this association really exists and a complete agreement among authors regarding this topic is still lacking. Buie 2010, Erickson 2005, Molloy 2003 e Ibrahim 2009 Similarly, the existence of possible links between CD and ASDs (Barcia 2008) and between CD or gluten sensitivity and psychiatric disorders has been suggested by several authors during the last decade (Kalaydjian 2006 e Cascella 2011) but contradicted by other reports. Pavone 1997. **Objectives:** To evaluate the possible association between celiac disease (CD) and/or gluten sensitivity and Autism Spectrum Disorder (ASD). **Methods:** Occurrence of CD was determined in a group of children and adolescents affected by ASD and conversely, the occurrence of ASD was assessed in a group of biopsy-proven celiac patients. To detect the possible existence of gluten sensitivity (GS), levels of antigliadin antibodies were assessed in ASD patients and compared with a group of non-celiac children. **Results:** The prevalence of CD or GS in ASD patients was not increased when compared to groups originating from the same geographical area and similarly, the prevalence of ASD was not increased when compared to a group of biopsy proven CD patients. **Conclusions:** no statistically demonstrable association was found between CD or GS and ASD and, routine screening for CD or GS in all patients with ASD is, at this moment, neither justified nor cost effective.

Key Words: Autism Spectrum Disorder, Celiac disease, Prevalence.

3. Doença celíaca

3.1 Histórico e Definição

A doença celíaca (DC) é uma afecção autoimune, multifatorial e multissistêmica caracterizada principalmente pela presença de enteropatia de maior ou menor gravidade. Essa doença é desencadeada pela ingestão de várias proteínas interrelacionadas encontradas no trigo (gliadina), centeio (ordeína) e cevada (secalina) em associação com outros gatilhos ambientais de origem ainda não completamente esclarecida (Sollid *et al.*, 2000).

Nos indivíduos geneticamente predispostos, essas proteínas podem levar à progressiva destruição da mucosa do intestino delgado, resultando em um grau variável de lesão (Solid, 2000), caracterizada por atrofia total ou subtotal da mucosa. (Green & Cellier, 2007; Di Sabatino & Corazza, 2009).

Alguns acontecimentos tornaram-se importantes na evolução dos conhecimentos relacionados à doença celíaca. O primeiro deles foi a descrição da doença pelo médico grego Aretaeus da Capadócia no século II d.C. que se utilizou do termo grego *koliakos* (aqueles que sofrem do intestino) para designar a desordem. Aretaeus descreveu uma doença diarreica que levava mais de dois dias, que acometia mais adultos, especialmente mulheres, causando comprometimento do estado geral com edema, palidez, fraqueza e atrofia do corpo (Paveley, 1988).

Somente em 1888 veio a doença celíaca a ser novamente notada por Samuel Gee do Hospital São Bartolomeu, em Londres, que a descreveu como “indigestão crônica” que acometia pacientes de todas as idades, sendo mais comuns em crianças de até cinco anos e que, frequentemente, se iniciava nos dois primeiros anos. Este autor suspeitou que a dieta poderia ser uma das causas da doença celíaca; mas, ainda assim, não associou o consumo do trigo à doença. A dieta foi o principal tratamento recomendado para doença celíaca de 1920 a 1930 e incluía a ingestão de frutas e vegetais (Auricchio *et al.*, 1996).

Durante a ocupação da Holanda na Segunda Guerra Mundial, um pediatra holandês, Willem Karel Dicke, observou que as crianças com "afecção celíaca" melhoraram da sua doença, apesar da grave carência de alimentos, e que, quando aviões aliados deixaram cair pães na Holanda, as crianças

celíacas pioraram rapidamente. Essa observação foi marcante para a elucidação das causas da doença celíaca, sendo corroborada por Dicke, Weijers, outro pediatra holandês e J.H. van de Kamer, um bioquímico, que em estudos clássicos descreveram um método para a dosagem de gordura fecal, que viria demonstrar que o trigo e o centeio eram responsáveis pela esteatorreia dos doentes celíacos. Posteriormente, eles e outros pesquisadores desenvolveram ainda experimentos que identificaram a gliadina como o componente do trigo ativador da doença. Diante desse conhecimento, foi preconizada a dieta livre de glúten como forma de tratamento da doença celíaca (van Berge-Henegouwen & Mulder, 1993, Troncone *et al.*, 1996). Marsh (1992) estabeleceu a classificação histológica das lesões da mucosa do jejuno, a partir da hiperproliferação das criptas, proliferação de linfócitos intraepiteliais e do variável grau de atrofia vilositária.

A doença celíaca era considerada doença de prevalência rara, até o advento dos marcadores sorológicos específicos nas décadas de 70-80 por meio do desenvolvimento de técnicas de dosagem de anticorpos, assim como a imunofluorescência e o ensaio imunoenzimático, estes métodos possibilitaram a detecção dos anticorpos antigliadina e antirreticulina; a descrição do anticorpo antiendomísio, detectado por imunofluorescência indireta (Chorzelski *et al.*, 1984) e a identificação da transglutaminase como o autoantígeno da doença celíaca (Dietrich *et al.*, 1997). A disponibilidade e a crescente confiabilidade dos testes sorológicos, possibilitaram a identificação das diferentes formas da doença com a caracterização dos casos atípicos e silenciosos antes subdiagnosticados.

A identificação de marcadores genéticos propiciou um progresso não só no diagnóstico da doença celíaca, como também na sua epidemiologia e na compreensão de sua fisiopatologia.

3.2 Epidemiologia

A doença celíaca, anteriormente considerada afecção rara, com o coeficiente médio de prevalência na Europa e nos Estados Unidos de 1:3000 (Guandalini & Gupta, 2002), hoje está se tornando uma das doenças autoimunes mais comuns no mundo. Investigações epidemiológicas mais recentes, realizados na Europa e nos Estados Unidos, mostram que a prevalência da doença em questão pode chegar até a 1% na população geral (Catassi *et al.*, 2007; Fasano *et al.*, 2003). No Brasil, estudos realizados em diferentes regiões mostraram prevalência da doença de 1:214 a 1:681 em adultos e de 1:184 em crianças (Crovella *et al.*, 2007; Oliveira *et al.*, 2007; Pereira *et al.*, 2006; Melo *et al.*, 2006; Pratesi *et al.*, 2003; Gandolfi *et al.*, 2000). Na Itália, foi encontrada prevalência de 1:210 casos de crianças com doença celíaca (Catassi *et al.*, 1996). Em Portugal, a prevalência encontrada, em adolescentes na população geral, foi 1:134 (Antunes *et al.*, 2006). Na Tunísia, a prevalência foi 1:157 crianças com a doença em tela (Hariz *et al.*, 2007). Ainda nos habitantes do Saara (*sarahawis*) foi obtida a prevalência de 5 % segundo o trabalho de Catassi *et al.*, 1999. Estudos como esses contribuem para apontar maior prevalência da doença celíaca em crianças do que em adultos. Esta doença é considerada hoje, uma das enfermidades crônicas de maior prevalência na infância (Fasano *et al.*, 2001; Maki *et al.*, 2003; Van Heel *et al.*, 2006).

3.3 Patogênese

A patogênese da doença celíaca envolve uma complexa interação entre genética, ambiente e fatores imunitários (Alaedini & Green, 2005).

Estudos com familiares evidenciaram a predisposição genética à doença. Esses estudos reportaram prevalência desse distúrbio em parentes de primeiro grau de celíacos com variação de 4% a 18% (Bonamico *et al.*, 1996; Liu *et al.*, 2002; King *et al.*, 2000) e ainda a concordância entre gêmeos idênticos, de 70% a 90% e, entre gêmeos dizigóticos de 20% (Sollid *et al.*, 1993; Greco *et al.*, 2002). Vários estudos relatam frequência de 80% a 95% do

HLA-DQ2 entre os pacientes com doença celíaca, e os demais enfermos estão associados ao HLA-DQ8 (Sollid *et al.*, 1989; Sollid *et al.*, 1993; Sollid, 2000).

A doença celíaca é um raro exemplo de morbidade multifatorial em que o teste genético tem grande relevância clínica, pois é raro o desenvolvimento da doença em indivíduos que não apresentam os alelos HLA predisponentes. A ausência de alelos HLA (DQ2 ou DQ8) serve para excluir a possibilidade de desenvolvimento futuro da doença em pacientes com alto risco. A tipagem desses alelos contribui ainda para a resolução de casos de diagnóstico duvidoso, como o de assistidos que já iniciaram dieta isenta de glúten sem diagnóstico prévio e em casos de pacientes com biópsia inconclusiva (Wolters & Wijmenga, 2008; Megiorni *et al.*, 2009).

São citados fatores ambientais que contribuem para o desencadeamento da doença celíaca como infecções intestinais; ausência de aleitamento materno quando da introdução de glúten na dieta e a própria introdução dietética do glúten (Ivarsson *et al.*, 2002).

Atualmente vários estudos enfocam as consequências deletérias da introdução prematura do glúten na alimentação do lactente e o efeito protetor do leite materno. Evidenciam que, tanto a amamentação ao peito durante a introdução do glúten na dieta quanto um período de amamentação mais prolongado estão associados a risco reduzido de desenvolvimento da doença celíaca, apesar de não ser ainda claro se esses fatores tão somente retardam o aparecimento da afecção ou se fornecem proteção permanente (Peters *et al.*, 2001; Ivarsson *et al.*, 2002).

O termo glúten refere-se principalmente ao conjunto de proteínas presentes no trigo, mais especificamente gliadinas e gluteninas, que contêm os peptídeos ativadores da resposta imunitária na doença celíaca. Cevada e centeio contêm proteínas similares às do glúten do trigo e eventualmente podem desencadear a doença em tela. Digestões incompletas das proteínas do glúten podem atravessar o epitélio e entrar na lâmina própria do intestino delgado sobre certas condições (Briani *et al.*, 2008). Tem sido estipulado que fatores de estresse, como infecções intestinais, podem aumentar a permeabilidade intestinal, o que dá acesso aos peptídeos do glúten à lâmina

própria e irão interagir com células apresentadoras de antígeno na lâmina própria (Alaedini & Green, 2005).

A ativação das células T CD4⁺ específicas para a gliadina pode ser considerada o evento-chave no desenvolvimento da doença celíaca. Isso poderia ajudar a explicar o importante papel da genética dominante do HLA de classe II na doença. As células T CD4⁺, após reconhecerem os peptídeos do glúten, emitem respostas do tipo Th1 e Th2. A resposta do tipo Th1 produz principalmente citocinas, as quais provocam a proliferação celular nas criptas intestinais e induzem a secreção de metaloproteinases de matriz pelos fibroblastos intestinais, causando a destruição da mucosa, característica da doença celíaca. Um infiltrado inflamatório, com células mononucleares e fibroblastos, torna a produção de tTG e a deaminação da gliadina ainda mais ativas, potencializando a apresentação dos antígenos e a resposta imunitária das células T CD4⁺ (Briani *et al.*, 2008; Kagnoff, 2005). A resposta do tipo Th2 produz interleucinas, que promovem a maturação dos plasmócitos e consequente produção de anticorpos contra a gliadina, os tecidos conectivos, a transglutaminase tecidual e os complexos gliadina-tTG (figura 1) (Kagnoff, 2007; Alaedini & Green, 2005).

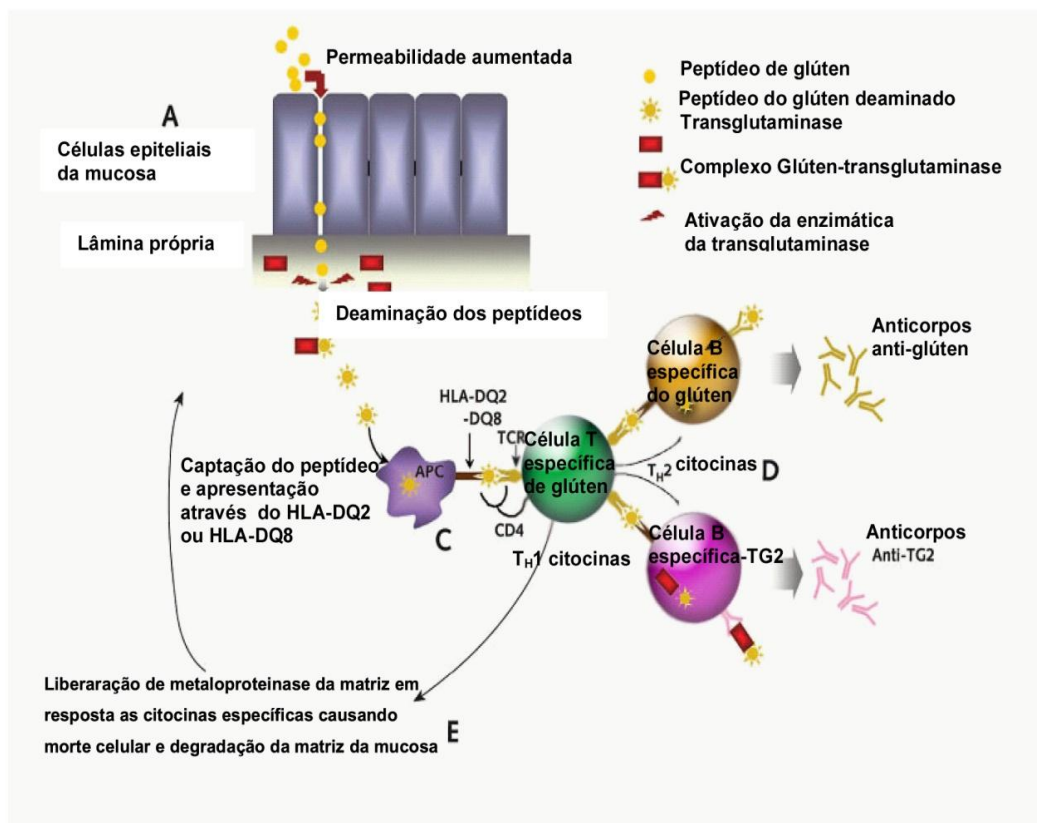


Figura 1. Patogênese da doença celíaca

A: peptídeos do glúten resistentes a enzimas digestivas chegam à lâmina própria após a permeabilidade intestinal aumentada. **B:** introdução dos peptídeos que são deaminados pela atividade enzimática da transglutaminase 2 (TG2), criando epítomos com maior potencial imunestimulatório. **C:** peptídeos do glúten deaminados são apresentados no complexo com moléculas do HLA-DQ2 ou DQ8 pelas células apresentadoras de antígenos (APC), tais como células dendríticas, macrófagos ou células B para células TCD4⁺. **D:** células B específicas para o glúten recebem ajuda de células T específicas do glúten, levando a expansão clonal de células B e liberação de anticorpos contra o glúten. Células B específicas para TG2 também recebem ajuda de células T específicas do glúten, quando retomam o complexo glúten-TG2 e especificamente apresentam os peptídeos do glúten para as células T. Este hipotético mecanismo intermolecular de ajuda tem sido proposto para explicar a liberação de anticorpos antitransglutaminase na ausência de células T específicas para transglutaminase. **E:** expressão de citocinas pro-inflamatórias ativadas por células T que promovem a liberação da matriz de metaloproteinase que causam danos às células epiteliais e aos tecidos de remodelação. A lesão tecidual resultante leva à maior liberação de transglutaminase 2. TCR: receptor de células T. Fonte: adaptada de Aleadini & Green, 2005.

3.4 Quadro clínico

A exteriorização clínica na doença celíaca é expressa por ampla e variada gama de sinais e sintomas, prevalecem sobretudo em crianças, os gastrointestinais tais como diarreias frequentes, distensão abdominal, flatulência e dor abdominal recorrente (Fasano & Catassi, 2005).

Casos atípicos evidenciados por sintomas frustrados ou mesmo exclusivamente extraintestinais, podendo afetar qualquer órgão ou sistema, são comumente observados em pacientes adultos (Fasano & Catassi, 2005).

O quadro clínico pode ser agrupado em quatro subtipos, com base na presença ou não de sintomas gastrointestinais, presença de testes sorológicos positivos e alterações da mucosa. Assim, pode-se encontrar a forma clássica, a forma atípica, a forma silenciosa e a forma potencial ou latente (Cerf-Bensussan *et al.*, 2003; Alaedini & Green, 2005).

- Doença celíaca clássica – diarreia, perda de peso, anemia e fraqueza;
- Forma atípica – sintomas extraintestinais: anemia crônica, dores articulares, baixa estatura, infertilidade, desordens neuropáticas;
- Forma silenciosa – sem sintomas, mudanças histológicas da parte proximal do intestino delgado, anticorpos positivos;
- Forma latente – mucosa normal, teste sorológicos positivos e HLA predisponentes.



Figura 2. Iceberg celíaco. Fasano *et al.*, 1996.

Esta diversidade na apresentação da doença celíaca fez que fosse conhecida por “iceberg celíaco”, em que a parte não identificada de pacientes celíacos é maior que a parte formada pelos pacientes já diagnosticados e tratados (Fasano *et al*, 1996).

3.5 Diagnóstico

O diagnóstico da doença celíaca é direcionado, principalmente, por um conjunto de fatores que podem envolver alterações hematológicas e bioquímicas, a presença dos marcadores sorológicos e genéticos, a clínica do paciente, os dados histológicos da mucosa intestinal, a história familiar e a presença de doença celíaca e ou outras doenças auto-imunes na família.

As indicações clínicas para a triagem sorológica da doença celíaca são: parentes de primeiro grau de paciente celíaco, anemia ferropriva inexplicada, baixa estatura, osteoporose, elevação inexplicada das transaminases, doenças autoimunes (*diabetes mellitus* tipo I, cirrose biliar primária e tireoidites), além de síndrome de Down e de Turner e desordens neurológicas, como epilepsia e ataxia inexplicadas (Baptista *et al.*, 2006). Uma verificação de alelos do HLA (DQ2 e DQ8) que conferem predisposição genética a doença celíaca, também pode ser realizada, a fim de afastar a necessidade de futuros testes sorológicos (Hill *et al.*, 2005).

Os testes séricos mais usados para o diagnóstico da doença celíaca são baseados na detecção dos elementos relatados a seguir.

Anticorpos antigliadina (IgA e IgG-AGA)

Foram esses anticorpos os primeiros marcadores séricos de doença celíaca a serem largamente usados na prática clínica no início da década de 80. Duas classes são habitualmente medidas: IgA e IgG. Apesar de serem de fácil execução e terem baixo custo, apresentam baixa especificidade (Troncone & Fergusson, 1991). Observou-se que algumas condições como esofagite, colite ulcerativa, fibrose cística, síndrome de Down, gastrite, doença de Crohn – também causam níveis elevados de anticorpos antigliadina e podem levar a resultados falso-positivos de doença celíaca (Hill *et al.*, 2005).

Anticorpos antiendomísio (IgA-EMA) (Chorzelski *et al.*, 1983)

Nesse teste sorológico, usa-se a técnica de imunofluorescência indireta sobre secções de esôfago de primata. Tem-se mostrado ser de maior especificidade e sensibilidade, ambas aproximam-se de 100% (Stern *et al.*,

2000). No entanto, apresenta a desvantagem de ser um teste qualitativo, que exige observador qualificado, além de ser relativamente mais caro por depender de tecido obtido de primata. Em algumas situações, a utilização do IgA-EMA ficaria prejudicada no diagnóstico da doença celíaca. É o caso de enfermos com deficiência de IgA e em crianças abaixo de dois anos de idade (Catassi *et al.*, 2002).

Antitransglutaminase (IgA-tTG) (Troncone *et al.*, 1999)

A enzima transglutaminase tecidual (tTG) é o principal autoantígeno contra o endomísio e desencadeia resposta humoral com a produção de anticorpos da classe IgA. O método de ensaio imunoenzimático (ELISA) é usado para a detecção do anti-tTG e identificação de anticorpos IgA. Isso permite o rastreamento populacional da doença celíaca, sobretudo por ser técnica simples, rápida e econômica (Fasano & Catassi, 2001). A sensibilidade do teste IgA anti-tTG varia de 77% a 100% e especificidade de 91% a 100% (Hill *et al.*, 2005). O teste é qualificado como bom método sorológico para exclusão de doença celíaca, pois apresenta valores preditivos negativos altos, de aproximadamente 98,2% (Baudon *et al.*, 2004).

Atígeno leucocitário humano – HLA

A pesquisa do HLA, por meio da pesquisa de cadeia de polimerase, tem alto valor preditivo negativo, já que 98% dos celíacos têm HLA DQ2 e ou DQ8. Nos casos duvidosos em que não há HLA DQ2 e DQ8, possivelmente não se têm a doença celíaca ou o potencial de vir a desenvolvê-la. Entre a população caucasiana, este HLA é encontrado em 30% dos indivíduos. A pesquisa de HLA pode ser muito útil, particularmente nos casos em que há dúvidas em relação ao diagnóstico da doença celíaca, como eventos de pacientes que iniciaram dieta isenta de glúten sem diagnóstico prévio ou em doentes com resultado de biópsia duvidoso (Guandalini & Gupta, 2002). Pode ser útil ainda na detecção de casos de doença celíaca de formas atípicas, subclínicas, oligossintomáticas ou assintomáticas e latentes, que podem aparecer, por exemplo, entre parentes de celíacos (Bonamico *et al.*, 1996; Dolinsek *et al.*, 2004). Bonamico *et al.* (2006), por exemplo, encontraram entre parentes de celíacos 42,8% de casos típicos, especialmente entre filhos de celíacos. Ainda

encontraram 11,9% de casos de doença celíaca atípica e 45,2% de casos com a forma sem manifestações clínicas da doença.

Mesmo com o avanço propiciados pelos testes séricos, o diagnóstico definitivo da doença celíaca continua, ainda hoje, está sendo baseado nos resultados de biópsia da mucosa jejunal – o padrão-ouro.

anormalidades da mucosa jejunal (figura 1).

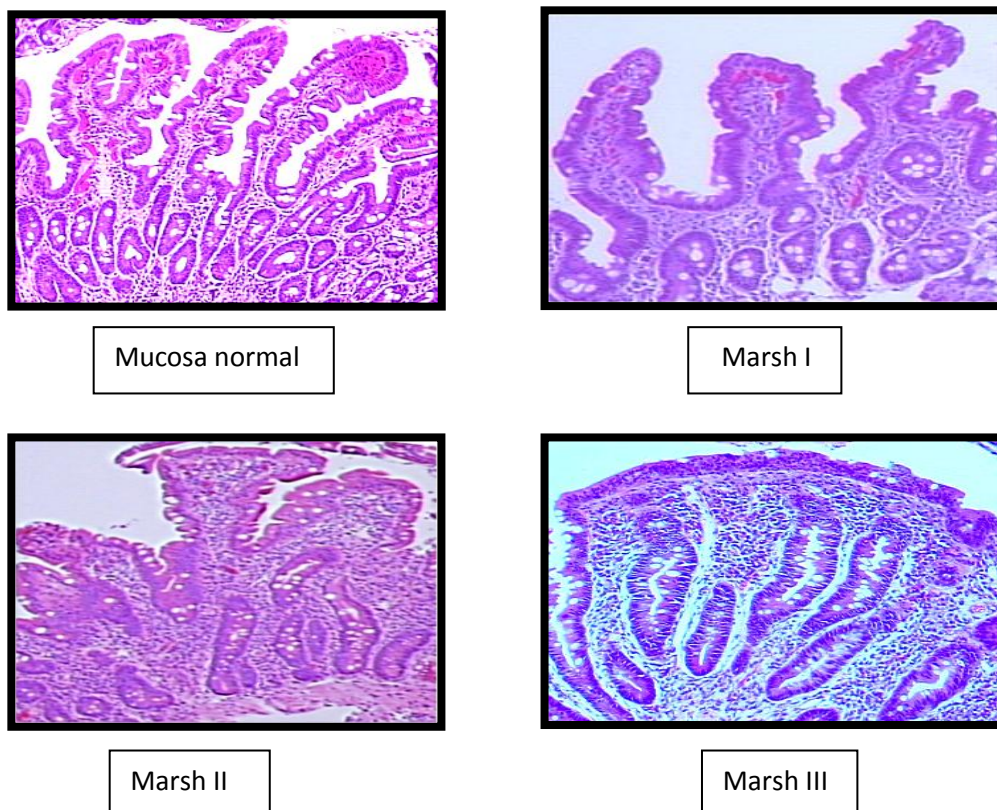


Figura 3. Classificação de Marsh (1992)

Tipo 0 – pré-infiltrativo: corresponde ao aspecto normal da mucosa.

Tipo I – infiltrativo: a arquitetura da mucosa permanece normal, com infiltrado marcante das vilosidades por uma população de linfócitos pequenos ou linfócitos intraepiteliais (LIE).

Tipo II – hiperplásico: é similar ao tipo I, mas o infiltrado linfocítico é maior, há alargamento e hiperplasia das criptas, sendo preservadas as vilosidades.

Tipo III – destrutivo: são encontradas todas as alterações descritas nos outros tipos e ocorre ainda perda das vilosidades. Subdivide-se em:

III a – com atrofia vilositária parcial;

III b – com atrofia vilositária subtotal;

III c – com atrofia vilositária total.

Tipo IV – hipoplásico: encontram-se não só a destruição das vilosidades, mas também perda das criptas.

Essas alterações na mucosa jejunal são consideradas clássicas, presentes em todos os pacientes com doença celíaca sintomática.

Com a evolução dos testes sorológicos, a evidência de que a doença celíaca é mais variável do que previamente se achava e a constatação de que o desafio com glúten não precisaria ser obrigatório para o diagnóstico da doença permitiram que, em 1989, os critérios de diagnóstico fossem revisados e simplificados.

De acordo com as novas diretrizes da European Society for Paediatric Gastroenterology – ESPGHAN, passou a ser aceito o diagnóstico de certeza da doença celíaca com base em testes séricos positivos, biópsia única intestinal com evidencia das alterações típicas da mucosa intestinal e melhora clínica após a instalação de dieta sem glúten (Walker-Smith *et al.*, 1990).

3.7 Tratamento

No momento, o único tratamento possível é o de exclusão do glúten da dieta, após confirmação do diagnóstico da doença celíaca por meio de biópsia intestinal. Os cereais que devem ser excluídos são centeio, cevada e o trigo.

Algumas deficiências nutricionais devem ser repostas, inclusos ferro, cálcio, ácido fólico e mais raramente vitamina B 12 (Farrell & Kelly, 2002).

3.8 Complicações

A adesão à dieta sem glúten parece prevenir ou reduzir as complicações que ocorrem na doença celíaca (Brousse *et al.*, 2005; Holmes *et al.*, 2003).

Doenças malignas podem ocorrer nos doentes não tratados e incluem carcinoma esofágico, neoplasias malignas do pescoço e do crânio, adenocarcinoma do intestino delgado e linfoma não Hodgkin, o qual pode ocorrer tanto no intestino como em outros locais (Green *et al.*, 2003; Hervonen *et al.*, 2004; Smedby *et al.*, 2005).



autismo.nutrição.inf.br

4. Desordens de espectro autista – DEA

4.1 Histórico e definição

Em 1943, o psiquiatra americano Leo Kanner, que trabalhava em Baltimore, Estados Unidos, descreveu, em uma publicação científica, onze casos clínicos de crianças com "distúrbios autistas de contato afetivo" e apresentou a primeira tentativa teórica de explicar tal alteração. Usou o termo *autista* para caracterizar a natureza do transtorno, termo que foi introduzido em 1911 pelo psiquiatra Eugen Bleuler para referir-se ao quadro de esquizofrenia que consiste na limitação das relações humanas com o mundo externo.

Autismo provém da palavra grega *autós* que significa *em si mesmo* e, ao contrário da esquizofrenia descrita por Bleuler, o quadro de autismo parecia se fazer presente desde o nascimento.

Lorna Wing em 1993, descreveu o que conhecemos como tríade de Wing, em que as pessoas com autismo apresentam deficiências específicas nas áreas de comunicação, socialização e imaginação.

Em 1994, a *American Psychiatric Association* publicou o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th Edition) DSM IV* e, em 2000, publicou o *DSM IV – TR (text revision)*, textos estes que hoje disciplinam os

critérios de diagnóstico clínico observacionais das desordens de espectro autista (anexo 4) (APA 1994; 2000; Gadia *et al.*, 2004).

O autismo e os transtornos invasivos do desenvolvimento (TID) são complexas desordens do desenvolvimento neurológico caracterizado por déficits nucleares em três domínios principais, ou seja, interação social e relacionamento social, comunicação verbal e não verbal, e interesses restritos e ou repetitivos ou comportamentos estereotipados e resistência a mudanças (Baird *et al.*, 2003; APA, 1994) Os déficits abrangem vasto contínuum que se estende desde peculiaridades leves a graves deficiências de desenvolvimento.

O Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-IV-TR) dá definições de várias doenças que inclui autismo, síndrome de Asperger, transtorno invasivo do desenvolvimento não especificado (PDD-NOS), transtorno desintegrativo da infância (TDI) e síndrome de Rett (APA, 2000). Devido à heterogeneidade desses transtornos, mas de características comuns, a maioria dos médicos e pesquisadores, em consenso, passaram a nominar o quadro como desordem do espectro autista.

4.2 Prevalência

Um aumento na prevalência de todos os transtornos do espectro do autismo está sendo relatado em todo o mundo. Antes de 1990, a maioria dos autores de estudos sobre o tema estimaram em 4 a 5 por 10.000 (1/2000 - 1/2500) a prevalência do autismo na população em geral (Fombonne *et al.*, 2001). Durante a década de 1990, os estudos sobre crianças pré-escolares no Japão, na Inglaterra e na Suécia relataram taxas de prevalência de autismo de 21 para 31 por 10.000 (1/476 - 1/323) (Arvidsson *et al.*, 1997; Baird *et al.*, 2003). A agência Centros de Controle e Prevenção de Doenças (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*), órgão governamental de saúde nos Estados Unidos, relata que, em New Jersey, foi encontrada prevalência de 40 por 10.000 (1/250) de autismo e 67 por 10.000 (1/149) para todos os transtornos generalizados do desenvolvimento (*pervasive developmental disorders – PDDs*). Um estudo epidemiológico do Reino Unido, com auxílio de enfermeiras visitantes especializadas, que monitoram a saúde e o desenvolvimento da criança nas idades de sete meses, 18 a 24 meses e três anos, relatou uma taxa de prevalência de 16,8 por 10.000 (1/595) para o autismo e 63 por 10.000 (1/159) para todos os distúrbios de espectro autista em crianças menores que cinco anos de idade (Chakrabarti & Fombonne, 2001). Essas taxas foram confirmadas, relatando-se a taxa de prevalência de 22 por 10.000 (1/455) para o autismo e 59 por 10.000 (1/169) para todas as desordens de espectro autista em crianças menores de seis anos de idade (Chakrabarti & Fombonne, 2005). oito anos (*Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network*, 2009). Dois estudos recentes nos Estados Unidos relatam o diagnóstico de desordem de espectro autista em 1 para cada 91 crianças ou adolescentes de 3 a 17 anos (Kogan *et al.*, 2009) e de 1 para cada 110 crianças em idade de oito anos (*Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network*, 2009).

Análises recentes indicam que a "epidemia de autismo" não reflete um aumento real na incidência de desordens de espectro autista, mas é atribuível ao aumento da conscientização tanto pelo público quanto pelos profissionais, e

o alargamento dos critérios de diagnóstico (Gernsbacher *et al.*, 2005; Fombonne *et al.*, 2006; Shattuck, 2006; Taylor, 2006; Atladottir *et al.*, 2007).

Outros fatores que podem também estar contribuindo para aumentar a percepção de prevalência incluem a recente identificação de crianças com doenças genéticas não relacionadas com desordens de espectro autista que às vezes também podem satisfazer os critérios para esses distúrbios, tais como síndrome de Down (Kent *et al.*, 1999; Starr *et al.*, 2005) e síndrome CHARGE (coloboma, doenças cardíacas, atresia coanal, retardo de crescimento e desenvolvimento e ou anomalias do sistema nervoso central, anomalias genitais e ou hipogonadismo e anomalias do ouvido e ou surdez (Johanson *et al.*, 2006) Finalmente, o diagnóstico de desordens de espectro autista pode ser feito em um membro mais velho da família com sinais e sintomas mais leves que não foram previamente reconhecidos até o diagnóstico de um mais jovem (Bishop *et al.*, 2006). Uma desordem de espectro autista muitas vezes não é diagnosticada por anos após o início das manifestações.

O transtorno autista tem relação de três a cinco homens para cada mulher, que varia com a presença ou ausência de retardo mental. Há um componente genético forte, demonstrado por aumento do risco de recorrência entre irmãos, estimado em 3% a 7%. A concordância entre gêmeos monozigóticos é estimada em aproximadamente 90% em se considerando o fenótipo ampliado das desordens do espectro autista enquanto, em gêmeos dizigóticos, essa frequência varia de 0% a 24% (Bayley *et al.*, 1995; Folstein, 1997; Hallmayer *et al.*, 2002). Adicionalmente o risco familiar de DEA é de cinco a dez vezes maior do que na população geral (Bayley *et al.*, 1995).

O autismo e as desordens de espectro autista, sem distinção, ocorrem mais comumente em meninos do que em meninas na proporção de 5:1. A síndrome de Asperger pode ser dez vezes mais comum nos meninos do que nas meninas. Somente a síndrome de Rett afeta mais as meninas (Wing *et al.*, 1993).

4.3 Etiologia

As desordens do espectro autista são perturbações do desenvolvimento neurológico, com forte base genética (Bailey *et al.*, 1996). Apesar desse fato, sua causa exata ainda é desconhecida. São doenças hereditárias complexas que envolvem múltiplos genes e demonstram grande variação fenotípica. Estimativas de riscos de recorrência, com base em estudos na família sobre desordens de espectro autista idiopáticas, são de aproximadamente 5% a 6% (intervalo: 2% a 8%) quando há um irmão mais velho com o distúrbio e, ainda mais quando já existem duas crianças com a doença na família (Risch *et al.*, 1999; Asherson *et al.*, 2001; Muhle *et al.*, 2004; Rutter *et al.*, 2005). Numa minoria de casos (10%), o distúrbio pode estar associado com uma condição médica ou a uma síndrome conhecida (Chakrabarti *et al.*, 2001; 2005).

Embora acreditando-se que a desordem de espectro autista é sobretudo de origem genética, os fatores ambientais podem modular a expressão fenotípica (Bailey *et al.*, 1995; 1998). A idade avançada do pai e ou da mãe (Reichemberg *et al.*, 2006; Croen *et al.*, 2007; Kolevzon *et al.*, 2007) foram mostrados com associação a aumento do risco de terem filhos com tal distúrbio autista, possivelmente por mutações espontâneas e ou alterações em *imprinting* genético. Exposições ambientais podem atuar como teratógenos do sistema nervoso central no início da vida gestacional (Arndt *et al.*, 2005).

Assim, tornou-se mais aparente que a causa é multifatorial, ou seja, uma variedade de fatores genéticos e, em menor medida, fatores ambientais (Veenstra *et al.*, 2006). Finalmente, a predominância do sexo masculino sugere também um papel na herança genética do autismo. Vários processos genéticos podem levar à predominância do sexo masculino, incluindo-se genes causadores localizado no cromossomo X, mas a razão da predominância masculina no autismo não é completamente compreendida (Rutter *et al.*, 2005).

Em uma discussão sobre a etiologia, subtipagem de DEAs idiopáticas ou secundárias é útil (Muhle *et al.*, 2004; Buxbaum *et al.*, 2005; Rutter *et al.*, 2005). Para efeitos dessa discussão, o termo DEA "idiopática" refere-se a caso em que as crianças satisfazem os critérios para o diagnóstico da doença, mas não têm condição médica ou síndrome conhecida associada. A maioria dos indivíduos com o quadro tem o tipo idiopático (90%). Crianças com a condição

idiopática mostram fenótipos comportamentais variáveis e são menos propensas a terem comorbidades e geralmente não têm características dismórficas que sinalizam uma síndrome reconhecível. Estimativas de riscos de recorrência, com base em estudos na família sobre desordens extendidas autistas idiopáticas, são de aproximadamente 5% a 6% (intervalo: 2% a 8%) quando há um irmão mais velho com a enfermidade e, ainda mais, quando já existem duas crianças com DEA na família (Risch *et al.*, 1999; Asherson *et al.*, 2001; Muhle *et al.*, 2004; Rutter *et al.*, 2005).

O termo DEA "secundário" refere-se a casos associados à síndrome ou desordem médica conhecida. Considerando-se análises anteriores, é relatado que a proporção de indivíduos com desordem de espectro autista secundária foi 10% a 20% (AAP, 2001; Rutter *et al.*, 2005; 2000; Chakrabarti *et al.*, 2001; 2005), e a proporção diminuiu para menos de 10% quando se utilizaram dados mais recentes (Battaglia & Bonaglia, 2006; Rutter *et al.*, 2005; Fombonne *et al.*, 2005; Battaglia & Carey, 2006). Em uma metanálise de 23 estudos epidemiológicos, Chakrabarti *et al.* (2001) e Fombonne *et al.* (2006) revelaram que uma condição reconhecível foi identificada em apenas 6% daqueles com uma DEA confirmada.

A taxa de desordens de espectro autista com retardo mental (comprometimento cognitivo associado a QI de? 70) diminuiu de 90% antes de 1990 para menos de 50% após 2000, possivelmente devido a melhores métodos nos testes de inteligência nessa população e ao aumento de identificação das crianças com DEA com características mais amenas e funcionamento superior (Yeargin *et al.*, 2003; Wiggins *et al.*, 2006; Demark *et al.*, 2003; Honda *et al.*, 2005). Essa tendência é importante, porque, coexistindo retardo mental grave, especialmente na presença de características dismórficas, aumenta-se a probabilidade de identificação de uma desordem conhecida (Miles *et al.*, 2000).

Síndromes neurogenéticas que parecem desempenhar um papel causal ou, de outra forma, estão associados com desordens de espectro autista incluem, mas não estão limitados a:

- síndrome do X frágil: é a causa genética mais comum conhecida da desordem em tela e do retardo mental no sexo masculino. O fenótipo inclui retardo mental, macrocefalia, glândula pineal volumosa, testículos volumosos

(principalmente após a puberdade), hipotonia, e hiperextensibilidade (Hagermam *et al.*, 2004; Rogers *et al.*, 2001). A identificação de um paciente com síndrome do X frágil é importante para fins de aconselhamento genético, pois o diagnóstico tem implicações com outros membros da família. Por outro lado, 30% a 50% dos indivíduos com síndrome do X frágil confirmados geneticamente demonstrarão algumas características de desordem de espectro autista (Demark *et al.*, 2003; Rogers *et al.*, 2001);

- distúrbios neurocutâneos: esclerose tuberosa é caracterizada por máculas hipocrômicas (às vezes exigem um exame da lâmpada de Wood para sua identificação em crianças pequenas), lesões renais, hamartomas de sistema nervoso central, convulsões, retardo mental, autismo e ou distúrbio de atenção (TDAH) como comportamentos. A esclerose é uma doença dominante com genes localizados em 9q e 16p, a maioria dos casos representam novas mutações (Smalley *et al.*, 1998; Curatolo *et al.*, 2006; Lauritsen *et al.*, 2001).

É caracterizada por manchas *café au lait* e sardas na axila e na região inguinal, neurofibromas e nódulos de Lisch ocular. A maioria dos pacientes tem evolução benigna e inteligência normal, um pequeno subconjunto de indivíduos têm retardo mental e características comportamentais que são compatíveis com desordem de espectro autista;

- fenilcetonúria: agora é uma rara causa de DEA e retardo mental, porque é evitável como resultado da triagem neonatal e intervenção dietética (Baieli *et al.*, 2003).

- síndrome álcool fetal: as crianças que estão expostas ao álcool durante a gestação têm aumento do risco de desordem de espectro autista, além de outras perturbações do neurodesenvolvimento (Aronson *et al.*, 1997).

- síndrome de Rett: esta geralmente se apresenta com um fenótipo clássico e deve ser considerada em todas as mulheres que mostram regressão similar à autista, especialmente se tiverem microcefalia, convulsões e estereotípias. Vídeos vistos retrospectivamente revelaram sintomas motores sutis e precoces durante o primeiro ano de vida (Ham *et al.*, 2005; Kerr *et al.*, 2002; Einspieler *et al.*, 2005).

Agora, que é possível confirmar esse diagnóstico com o teste de DNA (metil CpG de ligação a proteína 2 [MECP2]) em aproximadamente 80% dos casos, tornou-se evidente que há um espectro de gravidade, e alguns

pacientes podem apresentar recursos atípicos, incluindo-se os que forem compatíveis com desordem de espectro autista. A síndrome de Rett é muito menos comum em homens, e sua apresentação é mais variada (Ravn *et al.*, 2003; Moog *et al.*, 2003);

- síndrome de Smith-Lemli-Opitz: é uma síndrome rara (1 em 20.000) autossômica recessiva causada por erro metabólico da biossíntese do colesterol. Embora a maioria dos enfermos apresentem anomalias congênitas múltiplas, deficiência de crescimento e retardo mental, alguns podem mostrar características físicas sutis, tais como sindactilia do segundo e terceiro dedos do pé, hipotonia leve e as características autistas. O risco de um novo caso na família é de 25%, portanto, o aconselhamento genético é adequado e importante (Giampietro *et al.*, 2005).

Se as condições acima desempenham papel etiológico direto ou indireto ou simplesmente estão associados com desordem de espectro autista, elas representam uma pequena minoria de pacientes com o distúrbio.

4.3.1 Questões ambientais

Independentemente do mecanismo, uma revisão de estudos publicados nos últimos cinquenta anos, revelou evidência convincente que a maioria dos casos de DEAs resultam de fatores genéticos (Muhle *et al.*, 2004; Rutter *et al.*, 2005). No entanto, a expressão do autismo gene(s) pode ser influenciada por fatores ambientais, ou seja, fatores ambientais podem modular fatores genéticos preexistentes responsáveis pela manifestação das desordens de espectro autista em crianças (Asherson *et al.*; 2001; Muhle *et al.*, 2004; Bailey *et al.*; 1995).

Período pré-natal

Muitas das anormalidades cerebrais de desenvolvimento, conhecidas por estarem associadas com desordens de espectro autista, ocorrem durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez (Bristol *et al.*, 1996; Kemper *et al.*, 1998), e fatores ambientais, por exemplo, teratógenos, como a talidomida e o ácido valproico (Arndt *et al.*, 2005) são mais propensos a terem um papel no feto por via de fatores maternos.

É possível que a doença materna -- por exemplo, rubéola -- durante a gravidez tenha também um papel (Kemper *et al.*, 1998; Chess *et al.*, 1977). Recentemente, foi investigada a possível associação entre a concentração de testosterona fetal e certos comportamentos autistas, como relações sociais anormais e interesses restritos aos 4 anos de idade (Knickmeyer *et al.*, 2005).

Período perinatal

Os efeitos do peso ao nascer, duração da gestação e eventos em torno da época de nascimento têm sido investigados também, mas os resultados não foram consistentes (Kolevzon *et al.*, 2007; Badawi *et al.*, 1998; Larsson *et al.*, 2005). A associação significativa entre a encefalopatia em recém-nascidos e os filhos, mais tarde, com diagnóstico de desordem de espectro autista foi relatada recentemente (Kolevzon *et al.*, 2007; Badawi *et al.*, 2006). Badawi *et al.* (2006) informaram que 5% dos recém-nascidos sobreviventes de encefalopatia tiveram diagnóstico de desordem de espectro autista, o que representou aumento de quase seis vezes comparados com controles

pareados. Esse aumento pode representar uma predisposição geneticamente derivada, o que torna as crianças vulneráveis a encefalopatia e DEA ou um mecanismo independente.

Período pós-natal

A possibilidade etiológica, quando a doença ocorre após o nascimento, têm sido proposta, em particular, ser a vacina MMR (sarampo, caxumba e rubéola) contendo mercúrio (Wakefield *et al.*, 1998; Blaxill *et al.*, 2004; Kirby *et al.*, 2005).

Estudos que examinaram a associação entre a vacina MMR e o autismo concluíram que não havia nenhuma evidência de associação causal entre a vacina MMR e autismo (Fombonne *et al.*, 2006; Rutter *et al.*, 2005; Honda *et al.*, 2005; Richler *et al.*, 2006; DeStefano *et al.*, 2004).

Questões também foram levantadas sobre os efeitos da exposição ao mercúrio ambiental, incluindo-se vacinas com mercúrio, no desenvolvimento do cérebro em desordens de espectro autista (Blaxill *et al.*, 2004; Geier *et al.*, 2006; Kirby *et al.*, 2005). O mercúrio, em sua forma orgânica, é uma neurotoxina conhecida por causar sequelas neurais, incluindo-se deficiência motora e deficiência visual e intelectual, a depender da idade na exposição e do tipo de mercúrio.

Não há nenhuma evidência até o momento de que as crianças com deficiência do neurodesenvolvimento, incluso o autismo, nos Estados Unidos, tenham tido exposições ambientais a concentrações aumentadas de mercúrio (Stehr *et al.*, 2003).

Usando-se grandes conjuntos de dados dos Estados Unidos, da Suécia e da Dinamarca, até à data, nenhuma associação consistente foi encontrada entre vacinas com thimerosal, e os resultados do neurodesenvolvimento ou prevalência de DEAs (Fombonne *et al.*, 2006; Rutter *et al.*, 2005; Stehr *et al.*, 2003; Nelson *et al.*, 2003; Institute of Medicine, Immunization Safety, 2004).

Apesar das evidências em contrário, uma recente pesquisa de pais de crianças com desordem de espectro autista revelou que 54% acreditam que a doença de seu filho foi causada por imunizações; 53% pensaram que era causada por fatores genéticos (Harrington *et al.*, 2006).

Recentemente, mais atenção tem sido dada à equívoca associação entre os sintomas de transtornos do espectro autista e sintomas gastrointestinais. Valicenti-McDermott *et al.* (2006) encontraram significativa prevalência (70%) dos sintomas gastrointestinais em crianças com quadro dos transtornos em comparação com crianças com desenvolvimento normal ou com outros transtornos do desenvolvimento. Eles incluíram a seletividade alimentar como um sintoma gastrointestinal, enquanto não está claro se esta é uma consequência de sintomas autistas ou um problema gastrointestinal primário. Levy *et al.* (2007) confirmaram o aumento da incidência de sintomas gastrointestinais, mas não encontraram nenhuma associação com a ingestão dietética. Os sintomas gastrointestinais relatados foram: diarreia, obstipação crônica, distensão abdominal, dor abdominal e queixas, que segerem doença do refluxo gastroesofágico. Buie (2010) encontrou esta última doença em 24% dos crianças com desordem de espectro autista e queixas de distúrbios gastrointestinais.

Embora a discussão anterior revele uma variedade de condições conhecidas para serem associadas com desordem de espectro autista, atualmente, uma investigação etiológica da criança com o distúrbio concluiu que raramente é identificada uma causa, na ausência de atraso no desenvolvimento global e retardo mental, características dismórficas, uma história familiar positiva e ou um exame neurológico alterado (AAP, 2001; Chakrabarti *et al.*, 2001, 2005; Battaglia & Bonaglia, 2006; Filipek *et al.*, 1999; Miles *et al.*, 2000).

4.3.2. Neuropatologia e neuroimagem

Nos últimos anos, os esforços de pesquisa concentraram-se em elucidar a base neurobiológica da desordem de espectro autista. O crescente número de evidências dos estudos de neuropatologia e neuroimagem indicam que existem diferenças fundamentais no crescimento e na organização do cérebro em pessoas com a desordem, que têm sua origem no período pré-natal, mas estendem-se através da primeira infância e na idade adulta. Estudos neuropatológicos de tecido do cérebro de pessoas com autismo têm revelado várias anormalidades (Bauman *et al.*, 2005; Rodier *et al.*, 2005), como:

- reduzido número de células de Purkinje no cerebelo;
- maturação anormal do sistema límbico do cérebro anterior, incluindo-se tamanho reduzido neuronal;
- anormalidades no lobo frontal e temporal (Casanova *et al.*, 2002);
- anormalidades do tronco cerebral e malformações neocorticais (Rodier *et al.*, 2005).

Achados mais consistentes sugerem morbidade que surge no útero. A associação de aumento do risco de desordem de espectro autista associada a exposição pré-natal a teratógenos, como o ácido valproico e talidomida, sugere que insultos precoces durante períodos críticos do desenvolvimento do cérebro (já em 20 a 24 dias após a concepção, como no caso da talidomida) pode ser suficiente para causar a desordem em estudo (Rodier *et al.*, 2005). No entanto, todos esses achados neuropatológicos são baseados em estudo detalhado de número relativamente pequeno de cérebros, e investigação adicional é necessária.

Embora a pesquisa de neuroimagem identificou anormalidade volumétrica e outras nos grupos de pacientes com desordem de espectro autista, comparados com os controles, nenhum marcador confiável foi identificado, e exames de neuroimagem, na rotina clínica para indivíduos com o quadro, não são recomendados (Sokol *et al.*, 2004; Filipek *et al.*, 1999; 2000).

4.4. QUADRO CLÍNICO

Considerando-se déficits graves de habilidades sociais, comportamento repetitivos e restritos e padrões estereotipados, interesses e atividades são características fundamentais de todos os casos de desordem de espectro autista (AAP, 2001; APA, 1994). Não há nenhum recurso diagnóstico patognomônico, no entanto, alguns dos déficits sociais iniciais, por exemplo, atraso ou atenção compartilhada ausente (*joint attention*) parece ser sinal de alerta, precoce, bastante confiável de desordem de espectro autista.

O espectro do autismo abrange um fenótipo extremamente heterogêneo, com pontos indistintos nos extremos, em especial no final suave do espectro.

A gravidade de cada uma das deficiências variam significativamente entre as crianças com desordem de espectro autista.

Embora os déficits sociais ocorram mais cedo e possam ser mais específicos, eles podem ser sutis e frequentemente menos reconhecidos ou comentados pelos pais. Atraso da fala de seus filhos, normalmente, os pais levantam esta preocupação para o pediatra e a maioria percebem de 15 aos 18 meses de idade, mas podem atrasar a discutir suas preocupações com o médico de seu filho por vários meses (Wiggins *et al.*, 2006; Howlin *et al.*, 1997; 1999).

Recentemente, a mídia e os órgãos públicos têm levado à consciência pública a importância de reconhecer os primeiros sinais, incluindo-se aqueles presentes durante os primeiros anos de vida. Sendo esse o caso, prevê-se que os pais possam começar a expressar preocupações sobre seu filho ao pediatra mais cedo. As apresentações podem diferir amplamente de uma criança para a outra; algumas são percebidas pelos pais como "diferentes" durante a primeiros meses de vida, outras apresentam-se com atraso do desenvolvimento da fala durante o segundo ano de vida, e outros ainda podem parecer normais e só começarem a regredir e perder habilidades após o primeiro ano de vida (Tuchman *et al.*, 1997; Werner *et al.*, 2005). Na síndrome de Asperger, as crianças podem passar despercebidas até que estejam em idade escolar, quando os professores avisam das dificuldades com interações entre os pares (Sigman *et al.*, 2004; Johnson *et al.*, 2004; Chawarska *et al.*, 2005).

4.4.1. Déficit de competências sociais

Embora mais específica do que a deficiência de linguagem, o déficit social que aparece nos primeiros dois anos de vida muitas vezes escapam do reconhecimento dos pais (Zwaingenbaum *et al.*, 2005; Maestro *et al.*, 2006; Mitchell *et al.*, 2006).

Crianças com desordem de espectro autista universalmente mostram déficits de relacionamento social, definidos como forma inerente para se conectarem com os outros (Rogers *et al.*, 2000). Crianças com o problema muitas vezes não parecem buscar conexão, pois elas se contentam em estarem sozinhas, ignoram os gestos de seus pais em chamar sua atenção e raramente fazem contato visual ou oferta para os outros com gestos ou vocalizações. Anos mais tarde, eles têm dificuldade de compartilhar o estado emocional dos outros, em jogos cooperativos e atividades de grupo e podem ter poucos amigos se os tiverem.

O déficit de atenção conjunta ou compartilhada parece ser uma das mais distintivas características de crianças muito jovens com desordem de espectro autista (Charman *et al.*, 2003; Turner *et al.*, 2006; Dawson *et al.*, 2002; Klin *et al.*, 2005; Wetherby *et al.*, 2007; MacDonald *et al.*, 2006).

A atenção conjunta em uma criança normal é um comportamento espontâneo pelo qual a criança mostra prazer em compartilhar um objeto ou um evento com outra pessoa, olhando o objeto ou evento e o outro. Mais tarde, gestos e ou discurso também podem ser usados para envolver a atenção de outro em relação aos objetos e eventos, simplesmente para a gozo de compartilhar experiências. Assim como outras habilidades de desenvolvimento, o desenvolvimento de habilidades de atenção conjunta é gradual, ocorre em estádios iniciais nos primeiros meses de vida. A atenção conjunta começa com a demonstração de alegria, sorrindo, ao reconhecimento e à resposta a um pai ou cuidador familiar. Em aproximadamente 8 meses de idade, uma criança seguirá o olhar dos pais e olhar na mesma direção quando um pai olha para o lado. As crianças começam "a seguir um ponto" em cerca de 10 a 12 meses de idade. Se um dos pais aponta na direção de um objeto interessante ou evento e diz: "Olha!", a criança vai olhar na direção pretendida e, em seguida, depois de ver o objeto ou evento, olhar para trás, para o pai em

reconhecimento e expressão compartilhada. Crianças com desordem de espectro autista não podem seguir um ponto, mesmo quando se tenta repetidamente em voz alta chamando seu nome ou tocando no ombro da criança antes de apontar (Zwalgembbaum *et al.*, 2005). Podem olhar na direção indicada eventualmente, mas isso não é seguido por procura compartilhada e de expressão.

Em aproximadamente 12 a 14 meses de idade, no desenvolvimento típico da criança, ela começará a apontar para solicitar um objeto desejado que está fora do seu alcance e, alguns meses mais tarde, para chamar o pai à atenção para compartilhar um objeto, uma pessoa ou um evento de interesse. A depender de suas habilidades de discurso, ele pode proferir simples sons ("uh") ou palavras reais enquanto aponta. Apontar para solicitar um objeto é chamado de *protoimperative*. Algumas crianças com desordem de espectro autista podem fazer esforços rudimentares, apontando, abrindo e fechando a mão enquanto ela é levantada na direção do item desejado, mas sem nenhuma interação entre ela e o cuidador.

Outra estratégia comum é tomar a mão dos pais para levar-lhe ao objeto. Desde os 14 aos 16 meses de idade, a criança com desenvolvimento típico começa a apontar apenas para "comentar" sobre ou "compartilhar" um evento ou objeto interessante chamado de *protodeclarative*. Como ela aponta, ela vai olhar como alternativa entre o objeto ou evento de interesse e o pai. É a experiência social compartilhada, e não o objeto tangível ou evento, que a criança procura. Crianças com desordem de espectro autista consistentemente deixam de apontar para "comentar" na idade apropriada e, quando o fazem, eles são menos propensas a mostrar efeito positivo de conexão durante o ato. Algumas crianças com a DEA de alto funcionamento podem apontar para rótulos, objetos, formas e cores que eles aprenderam, mas isso geralmente é feito sem intenção de comunicar-se em um contexto social e isso não é considerado atenção conjunta.

O domínio da atenção conjunta parece ser necessário para o desenvolvimento funcional da linguagem, na verdade, o apontar *protodeclarative* parece ser um indicador confiável do desenvolvimento funcional da linguagem em uma criança de 1 ano de idade (Mundy *et al.*, 2000; Paparella *et al.*, 2004; Lord *et al.*, 1995).

Responder a estímulos sociais, em particular, responder ao chamado do próprio nome, é uma das primeiras habilidades (de 8 a 10 meses de idade) que, muitas vezes, é deficiente em crianças com desordem de espectro autista (Leekan *et al.*, 2006). No entanto, não é específico para crianças com a doença, porque as crianças com deficiência auditiva também podem falhar em responder ao chamado de seu nome. Em verdade, pais de crianças diagnosticadas com desordem de espectro autista levantam frequentemente uma preocupação com a audição. A audição parece "seletiva" em que as crianças com o distúrbio podem ouvir e atender bem aos sons ambientais, mas não para vozes humanas (Leekan *et al.*, 2000).

Referência social é a capacidade de reconhecer o estado emocional de outros e como eles respondem a vários estímulos (Wetherby *et al.*, 1998). Quando confrontada com uma situação nova, uma criança com desenvolvimento típico pode olhar para sua mãe para uma indicação de prazer, raiva ou medo em sua expressão facial. Esta, então, geralmente vai imitar a dela, embora ela possa não entender completamente a situação. Uma criança com desordem de espectro autista responde menos à imitação (Dawson *et al.*, 1990). Eles podem ser menos propensos a desenvolver relacionamentos com seus pares em razão da idade e da habilidade deficitária da linguagem. Eles podem ter poucos amigos ou não os ter e quando eles os fazem, as relações podem evoluir em torno dos seus interesses especiais.

Outro fator que impede amizades duradouras é a coerência central prejudicada ou a incapacidade de interpretar estímulos de uma forma global (Happé *et al.*, 1996; Briskman *et al.*, 2001). Em vez disso, eles se concentram sobre as peças, fazem menos uso de contexto e perdem a grande "imagem", o que torna as interações sociais desafiadoras.

Eles também têm dificuldades em compreender a perspectiva dos outros ou a falta "da teoria da mente" (ToM). ToM é a consciência de que os outros têm pensamentos e emoções e que são independentes da própria, é a capacidade que permite inferir sobre a base do comportamento externo (Briskman *et al.*, 2001; Twachtman *et al.*, 2000). Crianças com desenvolvimento típico começam a ter algum sentido do estado mental dos outros ao redor de 4 anos de idade (Astington *et al.*, 2001; Yirmya *et al.*, 1998). Por causa da deficiência ToM, crianças com desordem de espectro autista têm

dificuldades com empatia e compartilhamento. Baron-Cohen *et al.* (1995) cunharam o termo *mindblindedness* ao se referir a pessoas com DEA que mostram déficit grave ToM.

4.4.2. Deficiência de comunicação

A maioria das crianças que têm mais tarde diagnóstico de desordem de espectro autista apresentam-se aos seus pediatras com *atraso de linguagem*, embora isso possa mudar à medida que os pais estejam se tornando mais cientes de marcos sociais. Como observado anteriormente, a maioria dos pais percebe que algo está errado no momento em que a criança tem 18 meses de idade (Howlin *et al.*, 1997; 1999).

A falta de expressão tem sido considerada uma característica, em particular quando ela está associada com a falta de desejo de se comunicar e falta de esforços compensatórios não verbais, tais como gestos. No entanto, crianças com sintomas mais leves, especialmente aquelas com capacidades cognitivas normais, podem ter algum discurso.

Seu discurso não pode ser funcional ou fluente e pode ser programado (com vídeos favoritos ou programas de televisão) e estereotipado. Ecolalia, às vezes chamada de "repetindo", é a repetição da fala de outra pessoa. Ecolalia é classificada como imediata quando a criança repete vocalizações prontamente após ouvi-las ou retardada quando há um lapso de tempo em horas, dias, semanas. Crianças com desenvolvimento típico podem passar por breves períodos de ecolalia imediata e isso não é infrequente (Wetherby *et al.*, 2000). Por outro lado, a ecolalia em crianças com desordem de espectro autista pode persistir durante todo o ciclo de vida e consiste em uma mistura de variedades imediatas e tardias sofisticado, da gramática e da sintaxe. O médico deve ter o cuidado de diferenciar. Às vezes, a ecolalia pode até dar a impressão de discurso avançado por causa do vocabulário sofisticado, da gramática e da sintaxe. O médico deve ter o cuidado de diferenciar o evento entre ecolalia típica e autista, geralmente é necessária a avaliação formal feita por um fonoaudiólogo. Essa avaliação também pode revelar dissociação entre essa habilidade avançada, por assim dizer, de expressão e atraso em que a criança

pode ser incapaz de seguir um simples comando para olhar, que é uma habilidade normal de crianças com 12 a 14 meses de idade.

Alguns pais irão notar que sua criança parece muito "independente" porque, em lugar de pedir objetos desejados, ela usa habilidades motoras avançadas para obtê-los, isto é, movendo-se com um banquinho de balcão para obter um objeto em uma idade mais jovem do que normalmente esperado. Algumas crianças com desordem de espectro autista tornam-se muito hábeis em cores, rotulagem, formas, números e letras do alfabeto, mas elas são incapazes de apontar para aqueles itens quando solicitadas a fazê-lo ou incorporar as palavras na linguagem funcional. Alguns podem desenvolver mais tarde hiperlexia ou leitura verbal avançada, mas sem habilidade de compreensão correspondente (Wetherby *et al.*, 2000; Aronson *et al.*, 1997).

Ao mesmo tempo, eles são incapazes de combinar palavras em frases ou romance original ou sentenças que transmitam verdadeiro significado. Embora a falta de discurso, o discurso de *script*, repetindo sem intenção comunicativa, e palavras gigantes são comuns nas apresentações clássicas. Muitas vezes existem déficits que, se detectados, poderiam facilitar o diagnóstico precoce. Esses déficits incluem:

- falta de olhar apropriado;
- ausência de expressões, de alegria expressa pelo olhar;
- falta da vocalização alternada (para frente e para trás) entre a criança e o pai que geralmente ocorre aproximadamente aos 6 meses de idade, ou seja, as crianças com desordem de espectro autista geralmente continuam a vocalizar sem levar em conta:
 - a fala do pai;
 - falta de reconhecimento da voz da mãe ou do pai ou de outro cuidador;
 - desrespeito às vocalizações, ou seja, a falta de resposta à chamada de seu nome, mas há consciência aguda de sons ambientais;
- atraso no aparecimento da habilidade de balbuciar – normal (?) aos 9 meses

de idade;

- a referência a si mesmo como "você", "ela", ou "ele" além de 3 anos etários;
- gestos pré-linguagem diminuídos ou ausentes (acenar, apontar, mostrar);
- a falta de expressões como "oh oh" ou "huh", falta de interesse ou de qualquer tipo de resposta para declarações (Baird *et al.*, 2003)

4.4.3. Padrões restritos, repetitivos e estereotipados de comportamento, interesses e atividades

Crianças com desordem de espectro autista podem mostrar comportamentos atípicos em uma variedade de áreas, incluindo-se maneirismos, obsessões, compulsões, comportamentos autoagressivos e estereotípias.

Estereotípias são comportamentos atípicos repetitivos, não funcionais, tais como agitar as mãos, fazer movimentos dos dedos, movimento de balanço, ou de rodar (APA, 1994). Embora a maioria das estereotípias é inofensiva, elas são problemáticas na medida em que pode impedir a criança de realizar uma tarefa ou aprender novas habilidades. Embora as estereotípias sejam distintas e óbvias, elas não são específicas para crianças com desordem de espectro autista, porque muitas crianças com profundo retardo mental e ou grave deficiência sensorial também mostram estereotípias.

Mesmo com desenvolvimento típico, crianças, especialmente antes do início da linguagem fluente, podem abanar seus braços brevemente quando estão animadas ou frustradas (Stone *et al.*, 1999). Estereotípias associadas com desordem de espectro autista costumam não aparecer antes dos 3 anos de idade e comumente manifestam-se como estalar os dedos, olhar incomum, habitual andar na ponta dos pés e ou cheirando e lambendo itens não alimentares persistentemente.

Embora a maioria das crianças, em algum momento durante o seu desenvolvimento precoce, adotam um bicho de pelúcia, um travesseiro

especial ou um cobertor, as crianças com desordem de espectro autista preferem itens rígidos, como canetas esferográficas, lanternas, chaves, figuras. Além disso, a posse é mais persistente, na medida em que pode insistir em manter o objeto em todos os momentos, embora raramente sejam, em sua totalidade, utilizados no mundo real para brincar. Às vezes, o item ou tópico de interesse pode ser típico para qualquer criança, mas é o grau de interesse que é anormal.

Por exemplo, semelhante ao desenvolvimento normal das crianças, uma criança com desordem de espectro autista pode ser fascinada com dinossauros, mas ela sabe muito mais detalhes sobre eles e persiste discutindo o assunto com a exclusão de tudo o mais.

Crianças com desordem de espectro autista podem protestar vigorosamente quando são forçadas à transição de uma atividade ou tópico de interesse ou quando uma rotina é alterada. Sem aviso, esses protestos podem aumentar rapidamente para grave e prolongadas birras, caracterizadas por agressão ou comportamentos autoagressivos. Estes comportamentos, como bater a cabeça, pegar a pele, cutucar o olho com a mão, morder, são estereotípias que podem causar danos corporais e são mais comuns em crianças com doenças genéticas graves ou com retardo mental ou com desordem de espectro autista e doença genética ou com retardo mental como comorbidade (Schoeder *et al.*, 2001). Comportamentos autoagressivos podem ser precipitados pela frustração durante tentativa de comunicação sem sucesso, transições, ansiedade em novos ambientes, tédio, depressão, fadiga, privação do sono ou dor. A presença de comportamentos autoagressivos, agressão e outros comportamentos extremos podem impedir a criança de participar de atividades integradas na comunidade e causar significativo estresse familiar.

Uma característica única de desordem de espectro autista é a "desigualdade" de competências. As habilidades podem ser significativamente atrasadas em algumas áreas de desenvolvimento e ainda "avançado" em outros, muitas vezes por causa do foco excepcional de memória, cálculo, música ou habilidades nas artes (Willians *et al.*, 2005).

Raramente, habilidades ou talentos altamente desenvolvidos podem promover uma vocação que propicie independência financeira e, ocasionalmente, reconhecimento nacional (Grandin *et al.*, 1986; Treffert *et al.*, 2007).

4.4.4. Regressão

Aproximadamente 25% a 30% das crianças com desordem de espectro autista começam a dizer palavras, mas, em seguida, param de falar, muitas vezes em idades de 15 a 24 meses (Baird *et al.*, 2003; Tuchman *et al.*, 1997; Werner *et al.*, 2005; Turner *et al.*, 2006). A regressão de habilidades em crianças com DEA podem também incluir a perda de comunicação gestual e habilidades sociais (por exemplo, contato visual e a resposta ao elogio) ou uma combinação de ambos.

A regressão pode ser gradual ou súbita e pode ser sobreposta a atraso sutil de desenvolvimento preexistente ou de desenvolvimento atípico, como interesse incomum intenso em objetos ou outros estímulos não sociais durante o primeiro ano de vida (Maestro *et al.*, 2006).

Embora possa ser tentador atribuir a regressão a estressores ambientais, por exemplo, o nascimento de um novo irmão ou a mudança para uma casa nova, isso resulta em um atraso no diagnóstico. Regressão é um sinal bem documentado e deve sempre alertar o pediatra para considerar a hipótese de diagnóstico de desordem de espectro autista (Zwalgenbaun *et al.*, 2005; Wetherby *et al.*, 1998, 2000; 2004; 2007; Lord *et al.*, 1995).

Crianças com síndrome de Asperger (AS) podem ter atraso leve ou limitada de fala e escapar do reconhecimento até a idade pré-escolar ou quando sua incapacidade de fazer amigos se torna uma preocupação. Embora muitas vezes despercebido, o desenvolvimento da linguagem habitualmente é atípico. Crianças com a síndrome frequentemente são muito verbais sobre um determinado tema de interesse, mas são incapazes de expressar sentimentos simples ou reconhecer os sentimentos e pontos de vista dos outros. A fala pode ser fluente, mas limitada a apenas alguns tópicos, comumente aqueles

que produzem forte interesse para a criança. O discurso também pode ser excessivamente formal (pedante), uma razão pela qual as crianças síndrômicas às vezes são descritas como *pequenos professores* (Wetherby *et al.*, 2004; Twachtman *et al.*, 2000). Crianças com síndrome de Asperger, têm especialmente dificuldade de sustentar uma conversa sobre um tema iniciado por outro. A linguagem pode parecer estranha, egocêntrica e resulta em um monólogo monótono. Crianças com a doença podem ter dificuldade com o raciocínio abstrato e com a discussão sobre pensamentos e opiniões dos outros. Incapacidade de discernir e julgar as intenções de conversação dos outros, especialmente quando na conversa se incluem palavras ou frases ambíguas, com significados que prejudicam sua capacidade de compreender metáforas, humor, provocação, ironia, mentiras, piadas. As crianças mais velhas, com alto grau de funcionamento ou transtorno autista (AD), transtornos do desenvolvimento sem especificações (PDD-NOS) e fala fluente também podem mostrar algumas das características de linguagem acima mencionadas (Twachtman *et al.*, 2000; Yirmiya *et al.*, 1998).

4.4.5. Habilidades de jogar

O brincar das crianças com desordem de espectro autista muitas vezes é repetitivo, elas manipulam objetos de forma estereotipada ou ritualística e não têm criatividade e imitação (APA, 1994; 2000). Exemplos típicos incluem girar as rodas de carros de brinquedo ou alinhar os carros em vez de conduzi-los, alinhando lápis em vez de colorir com eles, ou empilhar de blocos na mesma sequência hora após hora. Muitas vezes, preferem brincar com objetos comuns (paus, pedras, canetas esferográficas) em lugar dos que lhes foram comprados em lojas de brinquedos, com exceção de trens ou personagens de vídeos e programas de televisão favoritos. Quebra-cabeças também são muito preferidos entre as crianças com desordem de espectro autista. Muitas vezes se contentam em jogar sozinhas por horas, exigindo pouca atenção ou supervisão (Wetherby *et al.*, 1998). Muitas vezes, esse *jogo* é construtivo (quebra-cabeças, blocos e jogos de computador), ritualista (objetos em fila, classificação ou correspondência de formas ou de cores) ou sensório-motor (boca, bater, girar). Essas crianças têm dificuldade de interagir em grupos e cooperarem nas regras sociais de jogos mais sofisticados. Muitas vezes, são

deixadas de fora, ignoradas e com alto risco de serem vitimizadas e intimidadas por seus colegas (Arik *et al.*, 2005).

4.5. Prognóstico

É fundamental que os pediatras reconheçam os primeiros sinais de desordem de espectro autista e estejam cientes de que os melhores resultados são obtidos em crianças com diagnóstico precoce e que participam de programas de intervenção apropriados (Kelley *et al.*, 2006).

O prognóstico é uma das maiores preocupações dos pais, no momento, especialmente em crianças com menos de três anos de idade (Charman *et al.*, 2005).

Importantes preditores precoces incluem habilidades de atenção conjunta ou compartilhada, habilidade funcional de jogar (Sigman, 2005) habilidades cognitivas e gravidade dos sintomas dos distúrbios autista (Lotter *et al.*, 1978; Howlin *et al.*, 2003). Estudos recentes revelaram que, embora a maioria das crianças com diagnóstico de desordem de espectro autista mantenha seu diagnóstico aos 9 anos de idade (Turner *et al.*, 2006) muitos, especialmente aqueles com PDD-NOS, melhoraram, e a minoria tem resultados ótimos, ou seja, elas têm inteligência normal e função razoavelmente boa em sala de aula, sem ajuda, mas ainda apresentam sinais clínicos de estranheza social residual, interesses restritos e infrequentes estereotípias. Alguns podem mostrar sinais de transtorno com hiperatividade e deficiência de atenção (TDAH), dificuldades de aprendizagem por déficit de linguagem ou outros problemas de aprendizado (Mundy *et al.*, 2000; Fein *et al.*, 2005; Sallows *et al.*, 2005; Kasari *et al.*, 2006; Kelley *et al.*, 2006).

Resultados mais pobres estão associadas à falta de atenção conjunta, ausência de fala funcional aos 5 anos de idade, retardo mental, convulsões – especialmente com início durante o período da adolescência –, comorbidade de natureza orgânica, por exemplo, esclerose tuberosa, ou transtornos psiquiátricos, como esquizofrenia –, e graves sintomas autistas, especialmente quando associados com extrema indiferença (Mundy *et al.*, 2000).

O prognóstico de autismo é variável e, provavelmente, dependente da gravidade das causas subjacentes (Tuchman *et al.*, 1991). Estudos com acompanhamento de crianças autistas até a idade adulta revelaram que o prognóstico está relacionado com seu nível de habilidades, demonstrados em testes cognitivos e de linguagem. Aproximadamente 5% a 10% das crianças

estudadas tornaram-se adultos independentes (1% a 2% com testes cognitivos e de linguagem normais) e, em torno de 25%, atingiram progresso considerável com algum grau de independência. Os demais 65% a 70% continuam com deficiências muito significativas e requerem elevado nível de cuidados.

Como fatores associados à melhora, vêm a identificação precoce da doença, o que resulta em aumento do número de matrículas iniciais e inclusão bem sucedida no ensino escolar regular em comunidades com os pares tipicamente em desenvolvimento (National Research Council, 2001; Szatmari *et al.*, 2003).

Os resultados obtidos em adultos parecem correlacionar-se melhor com o nível de funcionamento cognitivo adaptativo do que com a gravidade do quadro clínico do autismo. Pessoas com inteligência normal ou com funcionamento adaptativo e leves sintomas autistas, em geral têm os melhores resultados. Aqueles com retardo mental e graves manifestações de autismo têm os piores resultados dentro do *continuum*, e aqueles com habilidades cognitivas adaptativas normais com sinais e sintomas graves de autismo geralmente evoluem melhor do que aqueles com retardo mental ou deficiência intelectual e com sinais e sintomas de autismo, o que reafirma a contribuição da inteligência, em vez do grau de atipicidade dos sinais e sintomas autistas, na obtenção de bons resultados. No entanto, no subgrupo de crianças com inteligência normal, o grau de atipicidade, em seguida, se torna mais importante na determinação do prognóstico. Muitos acreditam que pessoas com a síndrome de Asperger têm melhores resultados do que aqueles com outras desordens de espectro autista. Isso pode ser verdade, porque, por definição, todos aqueles doentes com a síndrome têm inteligência normal (Coplan *et al.*, 2003).

4.6. Aconselhamento genético

Mesmo quando a avaliação etiológica é negativa, é importante efetuar aconselhamento genético sobre o risco de ocorrência de distúrbios em irmãos, porque tal risco é de aproximadamente 5% a 6% (intervalo: 2% a 8%) em uma família com uma criança que sofre de desordem de espectro autista idiopático (Muhle *et al.*, 2004; Rutter *et al.*, 2005). A prevalência de anormalidades em irmãos é ainda maior, talvez de 20%, quando o fenótipo mais leve, a comunicação, e as anormalidades comportamentais são considerados (Rutter *et al.*, 2005). Se existem dois irmãos com desordem de espectro autista em uma família, é provável que o risco de recorrência é bem acima dos 8%, podendo chegar a 25%, mas não há provas suficientes para estabelecer estimativas mais precisas (Rutter *et al.*, 2005). É importante discutir o risco de recorrência imediatamente após o diagnóstico, para oferecer aos pais essa informação antes de conceberem outra criança (Muhle *et al.*, 2004).

5. JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

A associação entre doença celíaca e disfunção do sistema nervoso central foi inicialmente sugerida há várias décadas por Cooke & Thomas-Smith, com sua análise inicial sendo seguida por numerosos artigos e relatos de casos estabelecidos de pacientes com doença celíaca em diferentes manifestações neuropáticas, incluindo-se ataxia, enxaquecas e epilepsia (Muller *et al.*, 1996).

A hipótese de que afecções aparentemente afastadas entre si, como é o caso da doença celíaca e do autismo, pudessem estar associadas vem de longa data. Goodwin *et al.*, em 1971, atentavam para a possível associação entre síndromes malabsortivas e autismo, apesar de que, em estudo mais recente Pavone *et al.* (1997) não identificaram casos de autismo entre 120 pacientes com doença celíaca e nem casos dessa doença entre onze crianças autistas. Mais recentemente, Barcia *et al.* (2008) rastream em estudo retrospectivo 150 crianças portadoras de desordens de espectro autista por meio de pesquisa de anticorpos antiendomísio (IgA-EMA) e antitransglutaminase (IgA-tTG), encontrando cinco (3,3%) crianças com autismo, positivas para os testes e com doença celíaca confirmada por biopsia jejunal.

Em que pese a falta de evidências que demonstrem haver indiscutível associação entre a doença celíaca e as desordens de espectro autista, um dos tratamentos opcionais mais populares tem sido a dieta livre de glúten e de caseína, com fundamento na hipótese de que os sinais e sintomas das referidas desordens poderiam ser secundários à presença de peptídeos opioides resultantes de incompleta digestão de alimentos contendo glúten e caseína. Essa dieta, como também outros tratamentos opcionais, ainda não foram ratificados por bons ensaios aleatórios e controlados, o que reforça a necessidade de efetuar mais pesquisas (Marcason *et al.*, 2009).

Alguns autores levantaram a hipótese de possível existência de sensibilidade ao glúten em pacientes com mucosa jejunal normal e testes negativos para antitransglutaminase (IgA-tTG) e antiendomísio (IgA-EMA). IgA-EMA e IgA-tTG são específicos para a detecção da presença de enteropatia e são excelentes indicadores de doença celíaca. No entanto, esses marcadores muitas vezes não são detectáveis em pacientes com

manifestações neuropáticas, especialmente na ausência de enteropatia. Embora o diagnóstico de sensibilidade ao glúten seja a presença de anticorpos anti gliadina positivos (IgA-AGA), nem sempre se consegue sua confirmação. O teste positivo nesses pacientes aumentaria o índice de suspeita e poderia ser considerado como um indicador para mais testes e acompanhamento (Hadjivassiliou, 2010).

Outra linha de pesquisa tem explorado a possível associação entre alterações da resposta imunitária e algumas formas de desordens de espectro autista, dada a estreita ligação entre o sistema imunitário e o sistema nervoso. Citocinas e outros produtos secundários à ativação do imunossistema podem causar significativas alterações em circuitos neuronais, podendo ter consequências comportamentais. Atividade imunitária aberrante durante períodos críticos de desenvolvimento do sistema nervoso, sobretudo durante períodos de desenvolvimento neuronal poderiam potencialmente resultar em disfunção neural típica do autismo. Várias hipóteses foram levantadas para tentar associar atividade imune disfuncional ao autismo como, por exemplo, anormalidades da imunidade materna durante a gravidez, incidência familiar aumentada de desordens autoimunes e vacinações (Ashwood *et al.*, 2006; Atladóttir *et al.*, 2009). O presente trabalho de investigação vem motivado pela série de questionamentos que pairam sobre doença celíaca e as desordens de espectro autista.

6. OBJETIVOS

Geral

Investigar a possível associação entre a doença celíaca e as desordens do espectro autista.

Específicos

1 – Estimar a prevalência de desordens de espectro autista em um grupo de pacientes com doença celíaca.

2 – Estimar a prevalência de sorologia positiva para doença celíaca em um grupo de pacientes com desordens de espectro autista - DEA;

3 – Determinar a prevalência de anticorpos antigliadina (anti-IgA – AGA) no grupo de pacientes com desordens de espectro autista – DEAs.

7. METODOLOGIA

7.1 Casuística

Grupo I. – Desordens do espectro autista -- DEAs

Amostra de conveniência de 147 pacientes, 127 do sexo masculino e 20 do sexo feminino, com diagnóstico de desordem do espectro autista, provenientes do setor de Educação Especial da Rede Pública de Ensino do Distrito Federal e de Associações de Familiares e Amigos de Portadores de Autismo. Foram incluídos todos os casos diagnosticados por profissionais da rede pública de saúde do GDF, fundamentados no teste DSM-IV (*American Psychiatric Association Washington DC*), USA (2000). Nenhum dos pacientes incluídos no presente trabalho estava em uso de dieta isenta de glúten. Foram utilizados como grupo controle, 2034 crianças e adolescentes provenientes da mesma região geográfica e da mesma classe social (Pratesi, 2003).

Grupo II. – Doença celíaca – DC

A amostra compreende 211 pacientes com doença celíaca, 69 sexo masculino e 142 do sexo feminino, diagnosticados no Laboratório de Investigação e Pesquisa em Pediatria, linha de pesquisa em doença celíaca, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília.

Todos pacientes preencheram os critérios para o diagnóstico de doença celíaca, como testes de anticorpos antitransglutaminase e antiendomísio e biopsia positivos. Para a estimativa de prevalência da população normal foram utilizados os dados do CDC, 2009, dos Estados Unidos de 307.790 crianças de oito anos de idade.

Os resultados da dosagem de anticorpos antigliadina foram comparados com os dados da pesquisa – Prevalência de IgA AGA em pacientes não celíacos, 131 crianças, em andamento do Laboratório de Pesquisa em Pediatria da Universidade de Brasília.

7.2 Método

Das crianças com desordens do espectro autista foi colhida uma amostra de dois a quatro mililitros de sangue para testes sorológicos de identificação de doença celíaca.

O soro foi usado para a determinação da presença de anticorpos antigliadina (anti-IgA-AGA), dosagem de imunoglobulina A sérica (IgA) e de anticorpos IgA antitransglutaminase tecidual (IgA anti-tTG) pelo método de ensaio imunoenzimático (ELISA), efetuado de acordo com as instruções do fabricante (INOVA Diagnostics, San Diego, CA, USA), sendo considerados positivos os resultados com ponto de corte acima de 25 U/mL. Caso os pacientes apresentassem positividade de IgA-AGA e ou IgA-tTG, seria verificada a presença de anticorpos IgA-antiendomísio (IgA-EMA) pelo método de imunofluorescência indireta (Chorzelski *et al.*, 1984).

7.3 Análise estatística

As prevalências de doença celíaca e de desordens do espectro autista e o aumento do nível de IgA-AGA foram estimadas em conjunto com seus exatos binomial intervalos de confiança de 95% (95% IC). Para comparar a prevalência entre os grupos, o valor exato de “p” para o teste do qui ao quadrado foi calculada com base na distribuição binomial.

Todos os resultados obtidos foram fornecidos aos responsáveis pelos participantes da pesquisa.

7.4 Termo de consentimento livre e esclarecido

Foi fornecido amplo esclarecimento verbal aos pais ou responsáveis pelo paciente com exposição dos objetivos da pesquisa, de seus riscos e benefícios. Após concordância dos pais em permitir a participação do paciente no estudo, foi firmado termo de consentimento livre e esclarecido em duas vias (anexo II).

7.5 Comitê de Ética

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Desenvolvimento de Recursos Humanos para Saúde – Divisão de Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde – Governo do Distrito Federal (anexo I).

8. RESULTADOS

Na tabela 1, observou-se que a proporção de meninos no grupo de desordens do espectro autista foi 6:1, com relação às meninas.

Tabela 1. Resultados das variáveis sexo e idade do grupo 1 – desordens do espectro autista - DEAs.

N/idade(anos)	Masculino	Feminino	Total
N	127 (86,39 %)	20 (13,61 %)	147 (100 %)
Média de idade	9	8	8
Mediana	7	5	7
Intervalo	2 a 24	2 a 35	2 a 35
N	127	20	147

Na tabela 2, observou-se que a proporção de meninas no grupo com doença celíaca foi 2:1 com relação aos meninos.

Tabela 2. Resultados das variáveis sexo e idade do grupo 2 – doença celíaca.

N/idade(anos)	Masculino	Feminino	Total
N	69 (32,70 %)	142(67,30 %)	211
Média de idade	14	21	19
Mediana	10	20	13
Intervalo	1 a 75	1 a 75	1 a 75
N	69	142	211

Entre os 147 pacientes com desordem do espectro autista, cinco tiveram resultados anormais no teste IgA-AGA, e 1 apresentou resultado fracamente positivo no teste IgA-tTG. Estes seis pacientes foram posteriormente testados para a presença de IgA-EMA, e os resultados foram negativos. Os resultados dos testes e dados clínicos desses pacientes podem ser vistos na tabela 3.

Tabela 3. Dados clínicos e laboratoriais de seis pacientes com desordens do espectro autista com resultados de testes sorológicos anormais.

Casos	Sexo	Idade (anos)	IgG-AGA	IgA-AGA	IgA-tTG	IgA-EMA	Manifestações (sinais e sintomas)
1	M	14	45.1	9.9	10.9	Negativo	Sem manifestações gastrointestinais
2	M	15	3.0	38.8	8.9	Negativo	Sem manifestações gastrointestinais
3	M	6	3.4	15.3	29.3	Negativo	Constipação e diarreia ocasional
4	M	4	12.7	50.6	12.6	Negativo	Sem manifestações gastrointestinais
5	M	5	5.1	44.1	6.3	Negativo	Anemia, constipação, flatulência, cólica abdominal, úlceras na boca e fadiga crônica
6	F	12	6.8	45.4	8.8	Negativo	Constipação e cólica abdominal ocasional

Entre os 211 pacientes com doença celíaca comprovada por biópsia seguidos na Clínica de Doença Celíaca, do Hospital Universitário - Universidade de Brasília, dois casos de desordem do espectro autista foram identificados: um menino de 11 anos etários, que cumpriu todos os critérios do DSM-IV para um transtorno autista, e um menino de 7 anos com síndrome de Asperger. Ambos os doentes foram encaminhados por seus médicos assistentes, devido à presença de manifestações gastrointestinais, compostas principalmente de frequentes episódios de cólicas abdominais e diarreia. A dieta sem glúten foi estritamente seguida apenas por uma das duas pacientes, que mostraram terem melhora progressiva dos sinais e sintomas gastrointestinais, embora nenhuma melhora de comportamento pôde ser detectada.

Como não há dados disponíveis sobre a prevalência de desordem do espectro autista no Brasil como referência para a prevalência desses distúrbios na população em geral usou-se a prevalência encontrada pelo último sumário VIGILÂNCIA EUA-CDC, realizado em uma população de 307.790 filhos (CDC 2009) de oito anos de idade. A prevalência de desordem do espectro autista em pacientes com doença celíaca foi 0,95% (95% IC - 0,11-3,82) e não foi estatisticamente diferente da prevalência de 0,9% encontrada na população geral dos Estados Unidos ($p = 1,00$), conforme dados apresentados na tabela 4.

Tabela 4. Prevalência de desordens do espectro autista encontrada entre os 211 pacientes estudados com doença celíaca comprovada por biópsia, e estimativa da prevalência de DEA encontrados em uma população de 307.790 crianças de oito anos de idade nos Estados Unidos.

Grupos	N	Prevalência de DEA	IC 95%*	–	<i>p</i> valor entre grupos
Prevalência de DEA entre os pacientes com DC	211	0.95	0.11 a 3.82		1.00
Prevalência de DEA na população dos Estados Unidos (307.790)		0.90			

*Baseado na distribuição binomial; † Teste Exato

Post-hoc power analysis = 1.000

DEA: desordem do espectro autista

DC: doença celíaca

Nenhum caso de doença celíaca foi encontrado entre os 147 pacientes com desordem do espectro autista. Como referência sobre a prevalência de doença celíaca na área em estudo foi utilizado um grupo composto de 2.034 crianças menores de 15 anos (faixa etária: 1-14 anos; média de idade de 8 anos de idade), que foram parte de um estudo anterior de rastreamento de prevalência de doença celíaca, realizado com participação do autor do presente trabalho, originário da mesma região geográfica e pertencentes a uma população de classe similar de baixa renda do grupo com doença celíaca. A prevalência de doença celíaca nesse grupo foi 0,54% e nenhum caso de desordem do espectro autista foi encontrado entre essas crianças.

Conseqüentemente, a prevalência da doença celíaca em pacientes com DEA foi 0,00% (IC 95% - 0-2,48) e não foi estatisticamente diferente da prevalência encontrada em crianças na mesma região (tabela 5).

Tabela 5. Prevalência de doença celíaca entre 147 pacientes com desordem do espectro autista e em um grupo de 2.034 crianças e adolescentes provenientes da mesma região geográfica e da mesma classe de baixa renda.

Grupos	N	Prevalência IgA-AGA	IC – 95%*	p valor entre grupos
Prevalência de DC entre pacientes com DEA	147	0,00	0,00 a 2,48	0,63
Prevalência de DC entre pacientes sem DEA	2.034	0,54		

*Baseado na distribuição binomial; † teste exato

Post hoc power analysis = 0.999993

DC: doença celíaca

DEA: desordens do espectro autista

Para avaliar a possível existência de sensibilidade ao glúten em pacientes com desordens do espectro autista foi usada como referência um grupo de 132 crianças com quantidade variável de sinais e sintomas gastrointestinais (faixa etária: 1 a 12 anos de idade, com idade média, 5,8 anos) que faziam parte de estudo em evolução sobre a prevalência de IgA-AGA em doença não celíaca (IgA-EMA e IgA-tTG negativos) em crianças. A prevalência de IgA-AGA entre essas crianças, provenientes da mesma região geográfica e socioeconômicas foi 9,3%, e a prevalência de IgA-AGA em pacientes com desordens do espectro autista (ASD) foi 3,4% (IC 95% - 1,11-7,76) (p = 0,08) (tabela 6).

Tabela 6. Prevalência da IgA-AGA em pacientes com desordens do espectro autista e em crianças sem doença celíaca oriundas da mesma região e da mesma classe de baixa renda.

Grupos	N	Prevalência IgA-AGA	IC – 95%*	p valor entre grupos
Prevalência de IgA-AGA em pacientes com DEA	147	3,4	1,11 a 7,76	0,08
Prevalência de IgA-AGA em pacientes não celíaco sem DEA	131	9,3		

*Baseado na distribuição binomial; † test exato

Post hoc power analysis = 0.978618

DC: doença celíaca

DEA: desordens do espectro autista

9. DISCUSSÃO

A taxa de prevalência, maior de meninos do que de meninas com desordens do espectro autista são consistentemente confirmadas, com relações que vão de 2:1 a 6.5:1 (Yeargin *et al.*, 2003; Lotter *et al.*, 1978; Wing *et al.*, 2003), o que coincide com os achados do presente trabalho e neste ratificados, que foi 6:1. No grupo de doentes com doença celíaca, a proporção do gênero feminino foi 2:1 com relação ao masculino, de acordo com a literatura (Catassi *et al.*, 1996; Maki *et al.*, 2003).

Como foi referido anteriormente, a grande heterogeneidade fenotípica sugere que as desordens do espectro autista podem eventualmente abranger várias doenças diferentes e específicas com diferentes causas, compartilhando características comportamentais comuns. Os dados atualmente disponíveis apontam para o provável envolvimento de múltiplos genes com interações mútuas e com influência de fatores modificadores ambientais na patogênese do autismo (Muhle *et al.*, 2004). A sugestão de que a doença celíaca poderia estar envolvida na patogênese do autismo baseia-se principalmente na hipótese da existência de aumento da permeabilidade da mucosa intestinal, ou seja, que a mucosa intestinal anormal permitiria absorção excessiva de peptídeos de cadeia curta, produzido a partir da digestão incompleta do glúten da dieta, no lúmen do intestino delgado. Esses peptídeos curtos, estruturalmente semelhantes à endorfina, poderiam provocar uma reação imunitária ou agir como exorfina, afetando diretamente o sistema nervoso. No entanto, um consenso recente, concluiu que a evidência de permeabilidade gastrointestinal anormal em indivíduos com desordens do espectro autista é, atualmente, no mínimo, limitada (Myers & Johnson, 2007). Estudos prospectivos adicionais com controles apropriados tornam-se necessários para definitivamente determinar o papel da permeabilidade anormal nas manifestações neuropsiquiátricas das desordens do espectro autista (Buie *et al.*, 2010). Vários autores têm relatado que as crianças com essas desordens apresentam com maior frequência manifestações gastrointestinais, tais como obstipação, diarreia, dor abdominal recorrente, distensão abdominal e flatulência excessiva quando comparadas com as crianças não afetadas (Muhle *et al.*, 2004; Pavone *et al.*, 1997; Cascella *et al.*, 2011; Kalaydjian *et al.*,

2006). Problemas gastrointestinais em indivíduos com DEA podem não ser diagnosticados dada a presença de sinais e sintomas atípicos e ou dificuldades de comunicação verbal dos pacientes. É difícil estabelecer se a prevalência é maior do que na população em geral, em virtude sobretudo da falta de estudos controlados. A associação presumida de excesso de manifestações gastrointestinais em crianças com autismo com o agravamento de seu comportamento muitas vezes resulta na implementação de dietas restritivas, visando principalmente à caseína e ao glúten, na esperança de amenizar seus sinais e sintomas. Vários estudos e várias revisões abordaram o tema da existência de uma conexão possível de intestino-cérebro e os efeitos da intervenção dietética no autismo com resultados variáveis (Erickson *et al.*, 2005). Em uma recente e extensa revisão da literatura sobre o tema (Millward *et al.*, 2008) concluíram que o atual conjunto de evidências para avaliarem a eficácia da terapia dietética ainda é pobre, e mais ensaios clínicos randomizados tornam-se necessários. A suposição de que as manifestações gastrointestinais são excessivamente frequentes em crianças autistas levantou a hipótese de que um aumento da prevalência de doença celíaca também poderia existir entre os pacientes com autismo. Um ponto de encontro possível entre essas duas diferentes doenças seria o aumento da permeabilidade intestinal que estaria presente em ambos os transtornos. No entanto, os resultados dos poucos estudos sobre a associação entre a doença celíaca e o autismo não mostraram resultados consistentes (Barcia *et al.*, 2008; Kalaydjian *et al.*, 2006; Cascella *et al.*, 2011; Pavone *et al.*, 1997). Além disso, como apropriadamente observado por Lionetti *et al.* (2010), é importante lembrar que o autismo é uma desordem neurológica do desenvolvimento do cérebro em seu início e, portanto, é difícil estabelecer uma correlação temporal entre a presença de anormalidades do sistema nervoso central e o início da ingestão de glúten, que geralmente começa depois dos primeiros seis meses de idade. Na maioria das crianças com diagnóstico de autismo, uma história cuidadosa revelará que os sintomas começaram antes de 18 meses de idade. Este início precoce dos sintomas, dá um período limitado de tempo para a criança ter começado a ingestão de alimentos contendo glúten e o desenvolvimento de desordem do espectro autista.

Os resultados do presente estudo mostraram que a prevalência da doença celíaca em pacientes com desordem do espectro autista não é maior quando comparada à prevalência encontrada em um grupo de 2.034 crianças saudáveis provenientes da mesma área geográfica (Pratesi *et al.*, 2003).

Também foi evidenciado que a prevalência do autismo não é significativamente aumentada no grupo de 211 pacientes, estudados neste trabalho, com doença celíaca confirmada por biopsia.

A possibilidade de aumento da sensibilidade ao glúten em crianças com desordem do espectro autista, o que seria justificado pelo aumento da presença de IgA-AGA, também foi excluído porque a prevalência desses anticorpos não mostrou nenhuma diferença significativa quando comparada com a prevalência encontrada em uma amostra de 131 crianças sem doença celíaca, de nível socioeconômico semelhantes e originárias da mesma cidade.

Em suma, embora a profusão de estudos em que se relata melhora clínica e principalmente comportamental com uso de dietas sem glúten em pacientes com autismo, esse evento não pode ser ignorado e, é atualmente difícil estatisticamente demonstrar a existência de associação entre desordens do espectro autista e doença celíaca ou entre desordem do espectro autista e sensibilidade ao glúten. Os efeitos deletérios relatados na função cerebral e no comportamento das crianças com DEA, consequentes à ingestão de glúten e à sua possível melhora clínica com dietas de restrição, se presentes, são possivelmente devidos a outros mecanismos até o momento ainda não completamente esclarecidos. No caso específico da sensibilidade ao glúten, a ausência de marcadores laboratoriais confiáveis faz com que o diagnóstico seja dependente do estabelecimento de dieta de exclusão em pacientes que apresentem sintomas e sinais adversos ao comerem produtos que contenham glúten (Sapone *et al.*, 2011).

Com os dados atuais, é forçoso concordar com o trabalho anterior de Pavone *et al.* (1997), que concluiu ser a ocorrência concomitante de autismo e doença celíaca, em um mesmo indivíduo, mais provavelmente devida a pura coincidência.

Apesar de perceber que a realização de uma investigação de rotina para doença celíaca em todos os pacientes com desordem do espectro autista não se justifica, é preciso também considerar que a doença celíaca é uma doença com marcadores séricos e genéticos confiáveis, e o diagnóstico de desordem do espectro autista é baseado exclusivamente em características clínicas, provavelmente, abrangendo-se diferentes distúrbios com expressão clínica comportamental comum. Dessa forma, aqueles pacientes com a desordem autista que apresentem manifestações gastrointestinais compatíveis com doença celíaca deverão ser avaliados e investigados (Barcia *et al.*, 2008; Erickson *et al.*, 2005).

As principais limitações do presente trabalho é que, embora ambos os transtornos sejam condições que permanecem por toda a vida, no caso de doença celíaca, a idade de início é variável, e alguns dos pacientes com desordem do espectro autista poderão ainda desenvolver a doença celíaca no futuro. Outra limitação é que, embora a fonte de todos os pacientes com DEA foram sociedades regionais de pais de crianças autistas e todos os diagnósticos foram feitos por profissionais de saúde acreditados, poderíamos pessoalmente realizar uma avaliação completa de apenas um subconjunto desses pacientes. Outras possíveis entidades clínicas, por exemplo, síndrome do X frágil, poderiam ter sido incluídas no grupo de pacientes com desordem do espectro autista.

Além disso, em razão da completa falta de dados sobre a prevalência de DEA no Brasil, utilizou-se sua prevalência nos Estados Unidos com base no último relatório do CDC 2009 como referência para análise estatística.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A criança com doença celíaca ou com desordem do espectro autista é um paciente da faixa etária cuidada por pediatra e deve ser por ele acompanhada e tratada, assim como qualquer outra criança, com acesso às imunizações, aos programas de crescimento e desenvolvimento e assim por diante. Como são doenças que exigem, eventualmente, pareceres e ou acompanhamento especializado, é importante a constituição de equipes multidisciplinares que venham a otimizar e assegurar diagnóstico precoce, tratamento seguro e sobretudo adesão da família às orientações embasadas e frutos de trabalhos científicos. A doença celíaca, hoje, tem seu tratamento bem definido e de consenso entre os profissionais. O mesmo caso não ocorre com as desordens do espectro autista que, por ser um diagnóstico clínico subjetivo, apresenta uma variedade de sinais e sintomas de comportamento e, com frequência, também orgânicos, além de ter sua origem, na maioria dos casos, desconhecida, presta-se a especulações e orientações questionáveis e, por vezes, divulgadas em meio eletrônico com portais específicos e que são acolhidas inadvertidamente por cuidadores como os próprios pais e outros parentes, ansiosos em buscar tratamentos que podem trilhar, com seu filho, por caminhos insólitos, testando terapias, procedimentos alternativos, realizando exames, fazendo dietas restritivas, até agora sem nenhum respaldo científico comprovado. O que deve preocupar o pediatra é a consequência disso tudo, ou seja, pais desorientados, iludidos, frustrados, às vezes ainda com sentimento de culpa, descapitalizados e pior, com adoção de dietas restritivas que podem conduzir o paciente à desnutrição crônica, seletiva, por exemplo, de micronutrientes, vitaminas entre outros eventos.

O pediatra é o primeiro médico a entrar em contato com o paciente autista e deve estar apto para reconhecer os desvios do desenvolvimento, orientar a investigação e o tratamento multidisciplinar, estar ciente de que os melhores resultados são conseguidos de crianças com diagnóstico precoce e que participam em programas de intervenção apropriados.

Crianças com desordens do espectro autista podem se beneficiar com adaptação de diretrizes gerais para a avaliação pediátrica de dor abdominal,

constipação crônica, refluxo gastroesofágico e outros problemas do trato gastrointestinal. Por causa dos desafios de comunicação, as crianças com desordem do espectro autista nem sempre são capazes de localizar ou expressar seus sintomas da mesma forma como as outras crianças. História clínica completa e exame físico são indicados em crianças com desordens do espectro autista com suspeita de problemas gastroentéricos.

Tendo sido identificados sinais e sintomas que sugiram doença celíaca ou intolerância ao glúten, todas deverão ser estudadas por meio de sorologias específicas e, posteriormente, tratadas com dieta restritiva se esta for indicada. A generalização da dieta sem glúten, no momento, não encontra amparo na literatura médica, nem neste trabalho.

11. CONCLUSÕES

O presente trabalho investigou, em um grupo de pacientes com doença celíaca, a prevalência de casos de desordens do espectro autista, que não mostrou diferença em relação à da população normal.

Também foi investigado, em um grupo de pacientes com desordens do espectro autista a prevalência de casos de doença celíaca e nenhum caso foi identificado, sendo essa prevalência comparável com relação à da população normal.

A análise da prevalência de anticorpos antigliadina, no grupo de pacientes com desordens do espectro autista, coincidiu com os valores esperados para a população normal..

Os resultados das análises realizadas nos dois grupos de pacientes estudados, levam a concluir que não há associação entre a doença celíaca e as desordens do espectro autista.

12. REFERÊNCIAS

Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med.* 2005;142:289–98.

American Academy of Pediatrics, Committee on Children with Disabilities. Technical report: the pediatrician's role in the diagnosis and management of autistic spectrum disorder in children. *Pediatrics.* 2001;(5):107.

American Psychiatric Association - APA: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th Edition) - Text Revision – DSM IV TR. American Psychiatric Association Washington DC, USA (2000).

American Psychiatric Association – APA - Pervasive Developmental Disorders. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association. 1994. p. 65-78.

Antunes H, Abreu I, Nogueiras A, Sá C, Gonçalves C, Cleto P, et al.. Primeira determinação de prevalência de doença celíaca numa população portuguesa. *Acta Med Port.* 2006;19:115-20

Arik JR, Krug DA, Fullerton A, Loos L, Falco R. School-based programs. In: Volkmar FR, Paul R, Klin A, Cohen D, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders.* 3rd ed. vol 2. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2005. p.1003-28.

Arndt T, Stodgell CJ, Rodier PM. The teratology of autism. *Int J Dev Neurosci.* 2005;23:189-99.

Aronson M, Hagberg B, Gillberg C. Attention deficits and autistic spectrum problems in children exposed to alcohol during gestation: a follow-up study. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39:583-7.

Arvidsson T, Danielsson B, Forsberg P, Gillberg C, Johansson M, Kjellgren G. Autism in 3-6-year-old children in a suburb of Goteborg, Sweden. *Autism.* 1997;1:163-73.

Asherson PJ, Curran S. Approaches to gene mapping in complex disorders and their application in child psychiatry and psychology. *Br J Psychiatry.* 2001;179:122-8.

Ashwood P, Wils S, Van de Water J. The immune response in autism: a new frontier for autism research. *J Leukoc Biol.* 2006;80(1):1-15.

Asperger H. Die "autistischen psychopathen" im Kindesalter. Arch Psychiatr Nervenkr. 1944;117:76 -136.

Astington JW, Barriault T. Children's theory of mind: how young children come to understand that people has thoughts and feelings. Infants Young Child. 2001;13:1-12.

Atladóttir HO et al. Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. Pediatrics. 2009;124:687-94.

Atladóttir HO, Parner ET, Schendel D, Dalsgaard S, Thomsen PH, Thorsen P. Time trends in reported diagnoses of childhood neuropsychiatric disorders: a Danish cohort study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007;161:193-8.

Auricchio S, Trancone R. History of celiac disease. Eur J. Pediatr. 1996; 155(6): 427-8.

Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2000 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention.

Badawi N, Dixon G, Felix JF, et al. Autism following a history of newborn encephalopathy: more than a coincidence? Dev Med Child Neurol. 2006;48:85-9.

Baieli S, Pavone L, Meli C, Fiumara A, Coleman M. Autism and phenylketonuria. J Autism Dev Disord. 2003;33:201-4.

Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, Rutter M. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. Psychol Med 1995;25:63-7.

Baird G., Cass H., Slonims V. Diagnosis of autism *BMJ*. 2003; 327: 488-493

Baptista M.L. Doença celíaca: uma visão contemporânea. São Paulo: Pediatria; 2006.

Barcia G, Posar A, Santucci M, Parmeggiani A. Autism and coeliac disease. J Autism Dev Disord. 2008;38:407-8.

Baron-Cohen S. Mindblindness: an essay on autism and theory of mind. Cambridge, MA: MIT. Press; 1995.

Battaglia A, Bonaglia MC. The yield of subtelomeric FISH analysis in the evaluation of autistic spectrum disorders. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2006;142:8-12.

Battaglia A, Carey JC. Etiologic yield of autistic spectrum disorders: a prospective study. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142:3-7.

Baudon JJ, Johanet C, Absalon YB, Morgant G, Cabrol S, Mougenot JF. Diagnosing celiac disease: a comparison of human tissue transglutaminase antibodies with antigliadin and antiendomysium antibodies. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:584-8.

Bauman ML, Kemper TL, eds. *The neurobiology of autism.* 2nd ed., Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 2005:121-35.

Bishop DV, Maybery M, Wong D, Maley A, Hallmayer J. Characteristics of the broader phenotype in autism: a study of siblings using the Children's Communication Checklist-2. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141:117-22.

Blaxill MF, Redwood L, Bernard S. Thimerosal and autism? A plausible hypothesis that should not be dismissed. *Med Hypotheses.* 2004;62:788-94.

Bonamico M, Ferri M, Mariani P, Nenna R, Thanasi E, Luparia RPL et al. Serologic and genetic markers of celiac disease: A sequential study in the screening of first degree relatives. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2006;42:150-54.

Bonamico M, Mariani P, Mazzilli MC, Triglione P, Lionetti P, Ferrante P, et al. Frequency and clinical pattern of celiac disease among siblings of celiac children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;23:159-63.

Briani C, Samaroo D, Alaedini A. Celiac disease: from gluten to autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2008;7:644-50.

Briskman J, Happé F, Frith U. Exploring the cognitive phenotype of autism: weak "central coherence" in parents and siblings of children with autism: II. Real life skills and preferences. *J Child Psychol Psychiatry.* 2001;42 :309-16.

Bristol MM, Cohen DJ, Costello EJ. State of the science in autism: report to the National Institutes of Health. *J Autism Dev Disord.* 1996;26:121-54.

Brousse N, Meijer, JW. Malignant complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:401-12.

Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ 3rd et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics.* 2010;125 Suppl 1: S1-18.

Buxbaum JD. The genetics of autism spectrum disorders. *Medscape Psychiatry Ment Health*. 2005;10(2): 484-91.

Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology*. 2002;58:428-32.

Cascella NG, Kryszak D, Bhatti B et al. Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population. *Schizophr Bull*. 2011;37:94-100.

Castelli F, Frith C, Happe F, Frith U. Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain*. 2002;125:1839-49.

Catassi C, Fabiani E, Rättsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl*. 1996;412:29-35.

Catassi C, Fornarolli F, Fasano A. Celiac disease: from basic immunology to bedside practice. *Clin Applied Immunol Rev*. 2002;3:61-71.

Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, Hill I, Crowe S, et al. Detection of celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1454-60.

Catassi C., Ratsch I., Gandolfi, L., Pratesi R., Fabiani E., Asmar R., Frijia M., Bearzi I., Vizzoni L. Why is celiac disease endemic in people of the Sahara? *The Lancet*. 1999;354:647-8.

CDC. Prevalence of autism spectrum disorders - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006 In: *Surveillance Summaries*, December 18, 2009. *MMWR*. 2007;58 (No. SS-10):1-24.

Cerf-Bensussan N, Cellier C, Heyman M, Brousse N, Schmitz J. Coeliac disease: an update on facts and questions based on the 10th International Symposium on Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37:412-21.

Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA*. 2001;285:3093-9.

Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1133-41.

Charman T. Why is joint attention a pivotal skill in autism? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2003;358:315-24.

Chawarska K, Volkmar FR. Autism in infancy and early childhood. In: Volkmar FR, Klin

A, Paul R, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders.* 3rd ed. Vol I. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons. 2005. p. 223-46.

Chess S. Follow-up report on autism in congenital rubella. *J Autism Child Schizophr.* 1977;7:69-81.

Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J, Chorzelska H, Jablonda S, Kumar V. et al. IgA antiendomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis and celiac disease. *Br J Dermatol.* 1984;111:395.

Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Beutner EH, Kumar V. IgA class endomysium antibodies (IgA-EMA) in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann NY Acad Sci.* 1983;420:324-5.

Coplan J. Atypicality, intelligence, and age: a conceptual model of autistic spectrum disorder. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45:712-6.

Croen LA, Najjar DV, Fireman B, Grether JK. Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161:334-40.

Crovella S, Brandão L, Guimarães R, de Lima Filho JL, Arraes LC, Ventura A et al. Speeding up coeliac disease diagnosis in developing countries. *Dig Liver Dis.* 2007;39:900-2.

Curatolo P. Tuberous sclerosis: genes, brain, and behavior. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:50

Dawson G, Munson J, Estes A. Neurocognitive function and joint attention ability in young children with autism spectrum disorder versus developmental delay. *Child Dev.* 2002;73:345-58.

Demark JL, Feldman MA, Holden JJ. Behavioral relationship between autism and fragile X syndrome. *Am J Ment Retard.* 2003;108:314-26.

DeStefano F, Bhasin TK, Thompson WW, Yeargin-Allsop M, Boyle C. Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan Atlanta. *Pediatrics.* 2004;113:259-66.

Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet.* 2009;373:1480-93.

Dietrich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med.* 1997;3:797-801.

Dolinsek J, Urlep D, Karell K, Partanen J, Miceti-turk D. The prevalence of celiac disease among family members of celiac disease patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2004;116:S8-12.

Einspieler C, Kerr AM, Prechtel HF. Abnormal general movements in girls with Rett disorder: the first four months of life. *Brain Dev.* 2005;27(suppl 1):S8-S13.

Erickson CA, Stigler KA, Corkins MR, Posey DJ, Fitzgerald JF, McDougle CJ. Gastrointestinal factors in autistic disorder: a critical review. *J Autism Dev Disord.* 2005;35(6):713-27.

Farrell R J, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med.* 2002; 346:180-8.

Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S et al.. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003;163:286-92.

Fasano A, Calassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: on evolving spectrum. *Gastroenterology.* 2001;120:636-51.

Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(3):467-78. Review.

Fein D, Dixon P, Paul J, Levin H. Brief report: pervasive developmental disorder can evolve into ADHD: case illustrations. *J Autism Dev Disord.* 2005;35:525-34.

Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, et al. Practice parameter: screening and diagnosis of autism-report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology.* 2000;55:468-79.

Filipek PA, Accardo PJ, Baranek GT, et al. The screening and diagnosis of autism spectrum disorders [published correction appears in *J Autism Dev Disord.* 2000;30:81]. *J Autism Dev Disord.* 1999;29:439-84.

Filipek PA. Neuroimaging in the developmental disorders: the state of the science. *J Child Psychol Psychiatry.* 1999;40:113-28.

Folstein S, Rutter M: Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry.* 1997;18:297-321.

Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics*. 2006;118:e139-e150.

Fombonne E. Is there an epidemic of autism? *Pediatrics*. 2001;107:411-2.

Gadia C.A., Tuchman R, Rotta N.T. Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(2 Supl):S83-S94.

Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JCM, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:689-92.

Geier DA, Geier MR. Early downward trends in neurodevelopmental disorders following removal of thimerosal-containing vaccines. *J Am Physicians Surg*. 2006;11:8-13.

Gernsbacher M, Dawson M, Goldsmith H. Three reasons not to believe in an autism epidemic. *Curr Dir Psych Sci*. 2005;14:55-8.

Giampietro P, Elias E. Autism may be caused by Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). Presented at: Annual Clinical Genetics Meeting. 2005;March 17-20.

Goodwin MS, Cowen MA, Goodwin TC. Malabsorption and cerebral dysfunction: a multivariate and comparative study of autistic children. *J Autism Child Schizophr*. 1971;1:48-62.

Grandin T, Scariano MM. *Emergence, Labeled Autistic*. Novato, CA: Arena Press; 1986.

Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio et al.. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002;50:624-28.

Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731-43.

Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G et al. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med*. 2003;115:191-5.

Guandalini S, Gupta P. Celiac disease – a diagnostic challenge with many facets. *Clinical and Applied Immunology Reviews*. 2002;2:293-305.

Hadjivassilou, M., Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics, *Brain*, 2010; Vol. 126, No. 3, 685-691

Hagerman PJ, Hagerman RJ. The fragile X premutation: a maturing perspective [published correction appears in *Am J Hum Genet.* 2004;75:352]. *Am J Hum Genet.* 2004;74:805-16.

Hallmayer J, Glasson EJ, Bower C, Petterson B, Croen L, Grether J, Risch N. On the twin risk in autism. *Am. J. Hum. Genet.* 2002;71:941-46.

Ham AL, Kumar A, Deeter R, Schanen NC. Does genotype predict phenotype in Rett syndrome? *J Child Neurol.* 2005;20:768-78.

Hariz MB, Kallel-Sellami M, Kallel L, Lahmer A, Halioui S, Bouraoui S, et al. Prevalence of celiac disease in Tunisia: mass-screening study in schoolchildren. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19:687-94.

Harrington JA, Rosen L, Garneco A, Patrick PA. Parental perceptions and use of complementary and alternative medicine practices for children with autistic spectrum disorders in private practice. *J Dev Behav Pediatr.* 2006;27(2 suppl):S156-S161.

Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. North America Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Guidelines for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North America Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(1):1-19.

Holmes GKT. Coeliac disease and type 1 diabetes mellitus – the case for screening. *Diabet Med.* 2003;18:169-77.

Honda H, Shimizu Y, Rutter M. No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2005;46:572-57.

Howlin P, Asgharian A. The diagnosis of autism and Asperger syndrome: findings from a survey of 770 families. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41:834-9.

Howlin P, Moorf A. Diagnosis in autism: a survey of over 1200 patients in the UK. *Autism.* 1997;1:135-62.

Howlin P. Outcome in high-functioning adults with autism with and without early language delays: implications for the differentiation between autism and Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2003;33:3-13.

Institute of Medicine, Immunization Safety Review Committee. *Immunization Safety Review: Vaccines and Autism.* Washington, DC: National Academies Press; 2004.

Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:914-21.

Johanson M, Rastam M, Billstedt E. Autism spectrum disorders and underlying brain pathology in CHARGE association. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48 :40 – 50

Johnson CP. Early clinical characteristics of children with autism. In: Gupta VB, ed. *Autism Spectrum Disorders in Children.* New York, NY: Marcell Dekker; 2004. p. 85-123.

Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *The Journal of Clinical Investigation.* 2007;117:41-9.

Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005;128:S10-S18.

Kalaydjian AE, Eaton W, Cascella N, Fasano A. The gluten connection: the association between schizophrenia and celiac disease. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;113:82-90.

Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child.* 1943;2:217-50.

Karrel K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not arraying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) Heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Human Immunology.* 2003;64:469-77.

Kasari C, Freeman S, Paparella T. Joint attention and symbolic play in young children with autism: a randomized controlled intervention study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2006;47:611-20.

Kelley E, Paul JJ, Fein D, Naigles LR. Residual language deficits in optimal outcome children with a history of autism. *J Autism Dev Disord.* 2006;36:807-28.

Kemper TL, Bauman M. Neuropathology of infantile autism. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1998;57:645-52.

Kent L, Evans J, Paul M, Sharp M. Comorbidity of autistic spectrum disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41:153-8.

Kerr A. Annotation: Rett syndrome—recent progress and implications for research and clinical practice. *J Child Psychol Psychiatry.* 2002;43 :277 –287

King AL, Yiannakou JY, Brett PM, Curtis D, Morris MA, Dearlove AM, et al. A genome-wide family-based linkage study of coeliac disease. *Ann Hum Genet.* 2000;64:479-90.

Kirby D. Evidence of harm: mercury in vaccines and the autism epidemic: a medical controversy. New York, NY: St Martin's Press; 2005.

Klin A, Saulnier C, Tsatsanis K, Volkmar FR. Clinical evaluation in autism spectrum disorders: psychological assessment within a transdisciplinary framework. In: Volkmar FR, Paul R, Klin A, Cohen D, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders.* 3rd ed., Vol II. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2005. p. 772-98.

Knickmeyer R, Baron-Cohen S, Raggatt P, Taylor K. Foetal testosterone, social relationships, and restricted interests in children. *J Child Psychol Psychiatry.* 2005;46:198.

Kogan MD, Blumberg SJ, Schieve LA, Boyle CA, Perrin JM, Ghandour RM, Singh GK, Strickland BB, Trevathan E, van Dyck PC. Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics.* 2009;124:1395-403.

Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161:326-33.

Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol.* 2005;161:916-25.

Lauritsen M, Ewald H. The genetics of autism. *Acta Psychiatr Scand.* 2001;103:411-27.

Leekam SR, Ramsden CA. Dyadic orienting and joint attention in preschool children with autism. *J Autism Dev Disord.* 2006;36:185-97.

Levy SE, Souders MC, Ittenbach RF, Giarelli E, Mulberg AE, Pinto-Martin JA. Relationship of dietary intake to gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders. *Biol Psychiatry.* 2007;61:492-7.

Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, et al. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52:700-7.

Liu J, Juo SH, Holopainen P, Terwilliger J, Tong X, Grunn A, et al. Genomewide linkage analysis of celiac disease in Finnish families. *Am J Hum Genet*. 2002;70(1):51-9.

Lord C. Follow-up of two-year-olds referred for possible autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 1995;36:1365-82.

Lotter V. Follow-up studies. In: Rutter M, Schopler E, eds. *Autism: a reappraisal of concepts and treatment*. New York, NY: Plenum Press; 1978. p. 475-95.

MacDonald R, Anderson J, Dube WV, et al. Behavioral assessment of joint attention: a methodological report. *Res Dev Disabil*. 2006;27:138-50.

Maestro S, Muratori F, Cesari A, Pecini C, Apicella F, Stern D. A view to regressive autism through home movies: is early development really normal? *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113:68-72.

Maki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet*. 1997;349:1755-9.

Maki M, Holm K, Koskimies S, Hallstrom O, Visakorpi JK. Normal small bowel biopsy followed by coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1990;65:1137-41.

Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Eng J Med*. 2003;348:2517-24.

Marcason W. Is the current status of research concerning use of a gluten free, casein-free diet for children diagnosed with autism? *Am Diet Assoc*. 2009;109:572.

Marsh MN. Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: *Coeliac Disease*, ed. Marsh M. Oxford, UK: Blackwell Sci.; 1992. p. 136–91.

Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). *Gastroenterology*. 1992;102:330-54.

McDougle CJ. Gastrointestinal factors in autistic disorder: a Melo SB, Fernandes MI, Peres LC, Troncon LE, Galvão LC. Prevalence and

demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Ribeirao Preto, State of Sao Paulo, Brazil. *Dig Dis Sci*. 2006;51:1020-5.

Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Nenna R, Maiella G. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Human Immunology*. 2009;70:55-9.

Melo SB, Fernandes MI, Peres LC, Troncon LE, Galvão LC. Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Ribeirao Preto, State of Sao Paulo, Brazil. *Dig Dis Sci*. 2006;51:1020-5.

Miles JH, Hillman RE. Value of a clinical morphology examination in autism. *Am J Med Genet*. 2000;91:245-53.

Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16:CD003498.

Mitchell S, Brian J, Zwaigenbaum L, Roberts W, Szatmari P, Smith I, Bryson S. Early language and communication development of infants later diagnosed with autism spectrum disorder. *J Dev Behav Pediatr*. 2006;27(2 suppl):S69 –S78

Moog U, Smeets EE, van Roozendaal KE, et al. Neurodevelopmental disorders in males related to the gene causing Rett syndrome in females (*MECP2*). *Eur J Paediatr Neurol*. 2003;7:5-12.

Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics*. 2004;113:472-86.

Mundy P, Card J, Fox N. EEG correlates of the development of infant joint attention skills. *Dev Psychobiol*. 2000;36:325-38.

Myers SM, Johnson CP. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007;120:1162-82.

National Research Council, Committee on Interventions for Children With Autism. *Educating Children With Autism*. Washington, DC: National Academies Press; 2001.

Nelson KB, Bauman ML. Thimerosal and autism? *Pediatrics*. 2003;111:674-9.

Oliveira RP, Sdepanian VL, Barreto JA, Cortez AJ, Carvalho FO, Bordin JO, et al. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donors. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2007;19:43-9.

Paparella T, Kasari C. Joint attention skills and language development in special needs populations: translating research to practice. *Infants Young Child*. 2004;17:269-80.

Paveley WF. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *BJM*. 1988;24-31 dec (297):1646-49.

Pavone L, Fiumara A, Bottaro G, Mazzone D, Coleman M. Autism and celiac disease: Failure to validate the hypothesis that a link might exist. *Biol Psychiatry*. 1997;42:72-5.

Pereira MA, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Sato MN, Damiao AO, Alencar ML et al.. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. *World J Gastroenterol*. 2006;12:6546-50.

Peters U, Schneeweiss S, Trautwein EA, Erbersdobler HF. A case-control study of the effect of infant feeding on celiac disease. *Ann Nutr Metab*. 2001;45:135-42.

Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes de Almeida P, Bocca L et al.. Prevalence of celiac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:747-50.

Ravn K, Nielsen JB, Uldall P, Hansen FJ, Schwartz M. No correlation between phenotype and genotype in boys with a truncating MECP2 mutation. *J Med Genet*. 2003;40:e5.

Richler J, Luyster R, Risi S, et al. Is there a regressive phenotype of autism spectrum disorder associated with the measles-mumps-rubella vaccine? A CPEA study. *J Autism Dev Disord*. 2006;36:299-316.

Risch N, Spiker D, Lotspeich L, et al. A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet*. 1999;65:493-507.

Rodier PM, Arndt TL. The brainstem in autism. In: Bauman ML, Kemper TL, eds. *The Neurobiology of Autism*. 2nd ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 2005. p. 136-49.

Rogers SJ, Benneto L. Intersubjectivity in autism. In: Wetherby AM, Prizant BM, eds. *Autism spectrum disorders*. Baltimore, MD: Paul H. Brookes. 2000. p. 79-107

Rogers SJ, Wehner DE, Hagerman R. The behavioral phenotype in fragile X: symptoms of autism in very young children with fragile X syndrome, idiopathic autism, and other developmental disorders. *J Dev Behav Pediatr.* 2001;22:409-17.

Rutter M. Genetic influences and autism. In: Volkmar FR, Paul R, Klin A, Cohen D, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders.* 3rd ed., vol. 1. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2005. p. 425-52.

Rutter M. Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatr.* 2005;94:2-15.

Sallows GO, Graupner TD. Intensive behavioral treatment for children with autism: four-year outcome and predictors. *Am J Ment Retard.* 2005;110:417-38.

Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med.* 2011;9:23.

Schroeder SR, Oster-Granite ML, Berkson G, et al. Self-injurious behavior. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2001;7:3-11.

Shattuck PT. Diagnostic substitution and changing autism prevalence. *Pediatrics.* 2006;117:1438-9.

Sigman M, Dijamco A, Gratier M, Rozga A. Early detection of core deficits in autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2004;10:221-33.

Sigman M, McGovern CW. Improvement in cognitive and language skills from preschool to adolescence in autism. *J Autism Dev Disord.* 2005;35:15-23.

Smalley SL. Autism and tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord.* 1998;28:407-14.

Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H, Glimelius B, Ekborn A, Askling J. Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut.* 2005;54:54-9.

Sokol DK, Edwards-Brown M. Neuroimaging in autistic spectrum disorder (ASD). *J Neuroimaging.* 2004;14:8-15.

Sollid LM, Markussen G, Ek J, et al. Evidence for a primary association of celiac disease to particular HLA-DQ α/β heterodimer. *J Exp Med* 1989;169:345-50.

Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993;105:910-22.

Sollid LM. Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol* 2000;18:53-81.

Starr EM, Berument SK, Tomlins M, Papanikolaou K, Rutter M. Brief report: autism in individuals with Down syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2005;35 :665 – 673

Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, Mortensen PB, Simpson D. Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. *Am J Prev Med*. 2003;25:101-6.

Stern M; Working group on serologic screening for celiac disease. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standardization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31:513-9.

Stone WL, Lee EB, Ashford L, et al. Can autism be diagnosed accurately in children under 3 years? *J Child Psychol Psychiatry*. 1999;40:219-226.

Szatmari P, Bryson SE, Boyle MH, Streiner DL, Duku E. Predictors of outcome among high functioning children with autism and Asperger syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*. 2003;44 :520 –528

Taylor B. Vaccines and the changing epidemiology of autism. *Child Care Health Dev*. 2006;32:511-9.

Treffert DA. The autistic artist, "special faculties," and savant syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:32.

Troncone R, Greco L, Auricchio S. Gluten sensitive enteropathy. *Pediatr Clin North Am*. 1996;43:355-73.

Troncone R, Maurano F, Rosse M, Micillo M, Greco L, Auricchio R, Salerno G, Salvatore F, Sacchetti L. IgA antibodies to tissue transglutaminase: An effective diagnostic test for celiac disease. *J. Pediatr*. 1999;134:166-71.

Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. II: Epilepsy. *Pediatrics*. 1991;88:1219-25.

Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlatives. *Pediatrics*. 1997;99:560-6.

Turner LM, Stone WL, Pozdol SL, Coonrod EE. Follow-up of children with autism spectrum disorders from age 2 to age 9. *Autism*. 2006;10:243-65.

Twachtman-Cullen D. More able children with autism spectrum disorders. In: Wetherby AM, Prizant BM, eds. *Autism Spectrum Disorders*. Baltimore, MD: Paul H. Brookes. 2000:225-49.

Valicenti-McDermott M, McVicar K, Rapin I, Wershil BK, Cohen H, Shinnar S. Frequency of gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders and association with family history of autoimmune disease. *J Dev Behav Pediatr*. 2006;27:S128-S136.

van Berge-Henegouwen GP, Mulder CJJ. Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. *Gut*. 1993;34:1473-5.

Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut*. 2006;55:1037-46.

Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998;351:637-41.

Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnostic of coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1990;65:909-11.

Werner E, Dawson G. Validation of the phenomenon of autistic regression using home videotapes. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:889-95.

Wetherby A, Watt N, Morgan L, Shumway S. Social communication profiles of children with autism spectrum disorders in the second year of life. *J Autism Dev Disord*. 2007;37:960-75.

Wetherby AM, Prizant BM, Hutchinson TA. Communicative, social/affective, and symbolic profiles of young children with autism and pervasive developmental disorders. *Am J Speech Lang Pathol*. 1998;7:79-91.

Wetherby AM, Woods J, Allen L, Cleary J, Dickinson H, Lord C. Early indicators of autism spectrum disorders in the second year of life. *J Autism Dev Disord*. 2004;34:473-93.

Wiggins LD, Baio J, Rice C. Examination of the time between first evaluation and first autism spectrum diagnosis in a population-based sample. *J Dev Behav Pediatr*. 2006;27:S79-S87.

Williams DL, Goldstein G, Carpenter PA, Minshew NJ. Verbal and spatial working memory in autism. *J Autism Dev Disord*. 2005;35:747-56.

Wing L: The definition and prevalence of autism. A review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1993;2:1.

Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:190-95.


Yeargin-Allsopp M, Rice C, Karapurkar T, Doernberg N, Boyle C, Murphy C. Prevalence of autism in a US metropolitan area. *JAMA*. 2003;289:49-55.

Yirmiya N, Erel O, Shaked M, Solomonica-Levi D. Meta-analysis comparing theory of mind abilities of individual with autism, individuals with mental retardation, and normally developing individuals. *Psychol Bull*. 1998;124:283-07.

Zwaigenbaum L, Bryson S, Rogers T, Roberts W, Brian J, Szatmari P. Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *Int J Dev Neurosci*. 2005;23:143-52.

13. ANEXOS

13.1 Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
CENTRO DE DESENVOLVIMENTO DE RECURSOS HUMANOS PARA SAÚDE
DIVISÃO DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

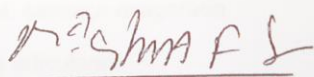
CARTA
N.º 018/01- CEP/SES Brasília, 20 de fevereiro de 2001.

Sr. Pesquisador,

Participamos a V. S^a que o projeto de pesquisa "Prevalência da doença celíaca entre crianças autistas e suas mães" foi aprovado por este Comitê de Ética (Parecer N.º 003/2001, anexo).

Informamos que será encaminhada correspondência ao diretor da Diretoria de Promoção e Assistência à Saúde (DIPAS) e à diretora do Centro de Orientação Médico Psicopedagógico (COMPP/SES-DF) para conhecimento da aprovação do projeto.

Atenciosamente,


Maria Cristina Ferreira Sena
Coordenadora Interina do CEP/SES

Senhor
Ricardo Pratesi
SQN 310 Bloco B Aptº 511
Brasília - DF
CEP: 70.756-020

13.2 Anexo 2. Formulário de coleta de dados

Universidade de Brasília

Faculdade de Medicina – Laboratório de Investigação e Pesquisa em Pediatria.

Nome paciente:

Data:

Sexo: M F Data Nasc.:

Idade:

Naturalidade:

Nome da mãe ou responsável:

Data Nasc.:

Residência:

Tels.:

Tels. contato.:

Mãe: [1] Alguma dessas intercorrências durante a gravidez?

pressão alta edema de extremidades açúcar no sangue drogas antiepilépticas

[2] Já fez tratamento para infertilidade? Sim Não **[3] Já sofreu abortos?**

Sim Não. Quantos: [4] Já diagnosticaram antes ou durante sua gravidez alguma das seguintes entidades?

Diabetes Artrite reumatóide Tiroidite Doença de Addison Doença de Graves

Lupus eritematoso Dermatomiosite Epilepsia Síndrome de Sjogren

Filho(a):

Diagnóstico de autismo / síndrome de Asperger efetuado por:

Epilepsia: Sim Não DAEs:

Tipo de crise:

Dieta sem glúten: Sim Não

Há quanto tempo?

Mãe ou paciente apresentaram ou apresentam um ou mais dos sinais ou sintomas abaixo:

M[] F[] Episódios diarreicos prolongados M[] F[] Dor abdominal recorrente

M[] F[] Constipação frequente

M[] F[] Apatia, cansaço exagerado

M[] F[] Flatulência

M[] F[] Dores articulares

M[] F[] Distensão abdominal

M[] F[] Aftas recidivantes

M[] F[] Anemia resistente ao tratamento M[] F[] Outros

Está atualmente em dieta sem glúten? Sim Não. Se afirmativo, desde quando?

Mãe: Gel [] N°

EDTA [] N°

Filho(a): Gel [] N°

EDTA [] N°

Resultados dos exames e notas complementares:

Mãe:

Filho:

13.3. Anexo 3. Termo de consentimento livre e esclarecido, pós-informação

O(a) abaixo(a) assinado(a) _____, responsável pelo paciente _____, declara ter lido e ouvido o presente termo de responsabilidade que lhe informa estar ciente do seguinte:

a) que pelo presente instrumento concorda em participar de pesquisa visando a determinar a prevalência de doença celíaca e, em crianças portadoras de desordens do espectro autista.

b) que esta participação implicará na retirada de uma amostra de sangue, de aproximadamente 3 ml, no laboratório do ambulatório de Pediatria, do HUB, para fins diagnósticos e de pesquisa, com o objetivo de determinar a presença ou não de marcadores sorológicos característicos da doença celíaca.

c) que, resultando o teste positivo, será garantida ao paciente assistência continuada, no Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do HUB, ficando, porém, a seu critério a eventual procura de outro serviço ou de outro profissional para orientação e tratamento.

d) que a recusa em participar ou recusa em deixar que o paciente sob sua responsabilidade participe da presente pesquisa não acarretará nenhum prejuízo presente ou futuro na prestação de assistência profissional pela equipe médica do HUB, ficando também ressaltado que, mesmo após a assinatura do presente termo de consentimento, ficará livre para abandonar a pesquisa a qualquer momento.

Brasília, _____ de _____ de _____

Assinatura _____

Médico responsável _____

13.4. Anexo 4. Critérios de diagnóstico

Manual Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais: DSM IV

Tabela 1. Critério diagnóstico para distúrbio autista (DSM-IV,1994)

A. Pelo menos seis dos 12 critérios abaixo, sendo dois de (1) e pelo menos um de (2) e (3)

1) Déficits qualitativos na interação social, manifestados por:

- a. dificuldades marcadas no uso de comunicação não verbal;
- b. falhas do desenvolvimento de relações interpessoais apropriadas no nível de desenvolvimento;
- c. falha em procurar, espontaneamente, compartilhar interesses ou atividades prazerosas com outros;
- d. falta de reciprocidade social ou emocional.

2) Déficits qualitativos de comunicação, manifestados por:

- a. falta ou atraso do desenvolvimento da linguagem, não compensada por outros meios (apontar, usar mímica);
- b. déficit marcado na habilidade de iniciar ou manter conversação em indivíduos com linguagem adequada;
- c. uso estereotipado, repetitivo ou idiossincrático de linguagem;
- d. incapacidade de participar de brincadeiras de faz-de-conta ou imaginativas de forma variada e espontânea para o seu nível de desenvolvimento.

3) Padrões de comportamento, atividades e interesses restritos e estereotipados:

- a. preocupação excessiva, em termos de intensidade ou de foco, com interesses restritos e estereotipados;
- b. aderência inflexível a rotinas ou rituais;
- c. maneirismos motores repetitivos e estereotipados;
- d. preocupação persistente com partes de objetos.

B. Atrasos ou função anormal em pelo menos uma das áreas acima presente antes dos 3 anos de idade.

C. Esse distúrbio não pode ser mais bem explicado por um diagnóstico de síndrome de Rett ou transtorno desintegrativo da infância.

Tabela 2. Subgrupos do DSM-IV para transtornos invasivos de desenvolvimento

Autismo
Síndrome de Rett
Transtorno desintegrativo da infância
Transtorno invasivo de desenvolvimento não específico
Síndrome de Asperger

Tabela 3. Critérios diagnósticos para síndrome de Asperger

A. Déficit qualitativos na interação social, manifestados por, pelo menos, dois dos seguintes:

- 1) déficit marcado no uso de comportamentos não-verbais, tais como contato visual, expressão facial, postura corporal e gestos para regular a interação social;
- 2) incapacidade de estabelecer relações com seus pares de acordo com o seu nível de desenvolvimento;
- 3) falta de um desejo espontâneo de compartilhar situações agradáveis ou interesses (como, por exemplo, mostrando ou apontando para objetos de interesse);
- 4) falta de reciprocidade emocional ou social.

B. Padrões de comportamento, atividades e interesses restritos e estereotipados, manifestados por:

- 1) preocupação excessiva, em termos de intensidade ou de foco, com interesses restritos e estereotipados;
- 2) adesão inflexível a rotinas ou rituais;
- 3) maneirismos motores repetitivos e estereotipados;
- 4) preocupação persistente com partes de objetos.

C. Esse transtorno causa distúrbios clinicamente significativos em termos sociais, ocupacionais ou em outras áreas importantes de funcionamento.

D. Não há atraso clinicamente significativo de linguagem (por exemplo, palavras isoladas aos 2 anos de idade, frases aos 3 anos de idade).

E. Não há atraso clinicamente significativo do desenvolvimento cognitivo, de habilidades de autoajuda, de comportamentos adaptativos (excetuando-se interação social) e de curiosidade em relação ao seu ambiente durante a infância.

F. Não há critérios suficientes para o diagnóstico de outro transtorno invasivo de desenvolvimento ou esquizofrenia.

Tabela 4. Critérios diagnósticos para transtorno desintegrativo da infância

A. Desenvolvimento aparentemente normal até, pelo menos, os dois primeiros anos de idade, manifestado pela presença de comunicação verbal e não verbal, interação social, habilidade lúdica e comportamentos adaptativos apropriados

B. Perda clinicamente significativa, antes dos 10 anos de idade, de habilidades previamente adquiridas em, pelo menos, duas das seguintes áreas:

- 1) linguagem expressiva ou receptiva;
- 2) habilidades adaptativas ou sociais;
- 3) controles esfinterianos;
- 4) habilidade lúdica;
- 5) habilidades motoras.

C. Deficiências funcionais qualitativas em pelo menos duas das seguintes áreas:

- 1) interação social (uso de comunicação não-verbal, desenvolvimento de relações interpessoais, reciprocidade social ou emocional);
- 2) comunicação (desenvolvimento de linguagem, habilidade de iniciar ou manter conversação, uso estereotipado, repetitivo ou idiossincrático de linguagem, habilidade de brincar de forma variada e espontânea);
- 3) padrões de comportamento, atividades e interesses restritos, repetitivos e estereotipados, incluindo maneirismos motores e estereotipias.

D. Não há critérios suficientes para o diagnóstico de outro transtorno invasivo de desenvolvimento ou esquizofrenia
Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento (Gadia et al., 2004)

13.5. Anexo 5. Artigo submetido e aceito para publicação

Correio :: Entrada: Riccardo Pratesi

Você replicou esta mensagem em 03-11-2011 15:27:46.
 Você encaminhou esta mensagem em 03-11-2011 15:35:40 para: ichtatista@unb.br.

Status da quota: 54,09 MB / 1200,00 MB (4,51%)

Entrada: Riccardo Pratesi (5 de 69)

Marcar Mensagens Mover Copiar Esta mensagem para Retornar para Entrada

Excluir Responder Encaminhar Redirecionar Edit as New Ver Discussão Lista Negra
 Lista Branca Para o Remetente sagem Gravar como Reportar como Spam Cabeçalhos Anexos

Data: Hoje, 11:50:34 BRST

De: Arquivos de Neuro-Psiquiatria <anprev@globo.com>
 Para: pratesir@unb.br
 Assunto: Riccardo Pratesi

Parte Text (2 KB)

Prezado Dr Riccardo Pratesi,

Informamos que seu manuscrito **ANP - 1688 Autism spectrum disorder and celiac disease: no evidence for a link** será publicado em Arquivos de Neuro-Psiquiatria - Janeiro-2012.

Att.

Luís dos Ramos Machado e José Antonio Livramento
 Editores

--

Adm. Adriana Spina França Machado
 Revista Arquivos de Neuro-Psiquiatria www.scielo.br/anp
 R Vergueiro 1421 sala 804 Torre Sul 04101-000 São Paulo SP
 Fones (11) 3884-2042 / 3287-6600 Fax (11) 2369-9721

Excluir Responder Encaminhar Redirecionar Edit as New Ver Discussão Lista Negra
 Lista Branca Fonte da Mensagem Gravar como Reportar como Spam Cabeçalhos Anexos
 Marcar Mensagens Mover Copiar Esta mensagem para Retornar para Entrada

Autism spectrum disorder and celiac disease: no evidence for a link.

**Batista, Icaro Camargo¹; Gandolfi, Lenora^{1,2,3}; Nobrega, Yanna Karla Medeiros^{3,4};
Almeida, Rodrigo Coutinho^{1,3}; Almeida, Lucas Malta³; Campos Junior, Dioclécio¹;
Pratesi, Riccardo^{1,2,3}**

**¹Graduate Program in Health Sciences, School of Health Sciences University of Brasilia,
DF, Brazil; ²Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Brasilia, Brasilia,
DF, Brazil; ³Celiac disease Research Center, School of Medicine, University of Brasilia,
Brasilia, DF, Brazil; ⁴ Department of Pharmaceutical Sciences, School of Health Sciences,
University of Brasilia, Brazil.**

Corresponding author:

Riccardo Pratesi, MD

SQN 212 – Bloco F – Apt. 605

CEP 70 864-060

Brasilia – DF – Brazil

Phone: +55 61 31071991

Fax: +55 61 31071907

pratesir@unb.br

Abstract

Aim: To evaluate the possible association between celiac disease (CD) and/or gluten sensitivity and Autism Spectrum Disorder (ASD). **Methods:** Occurrence of CD was determined in a group of children and adolescents affected by ASD and conversely, the occurrence of ASD was assessed in a group of biopsy-proven celiac patients. To detect the possible existence of gluten sensitivity (GS), levels of anti gliadin antibodies were assessed in ASD patients and compared with a group of non-celiac children. **Results:** The prevalence of CD or GS in ASD patients was not increased when compared to groups originating from the same geographical area and similarly, the prevalence of ASD was not increased when compared to a group of biopsy-proven CD patients. **Interpretation:** no statistically demonstrable association was found between CD or GS and ASD and, routine screening for CD or GS in all patients with ASD is, at this moment, neither justified nor cost effective.

Key Words: Autism Spectrum Disorder, Celiac disease, Prevalence, Mass screening.

Transtorno autístico e doença celíaca: sem evidências de associação

Resumo

Objetivo: Avaliar a possível associação entre doença celíaca (DC) e/ou sensibilidade ao glúten (SG) e Transtorno do Espectro Autista (TEA). **Métodos:** A ocorrência de CD foi determinada em grupo de crianças e adolescentes afetados pelo TEA e a ocorrência de TEA foi avaliada em grupo de pacientes com DC comprovada por biópsia. Para detectar a possível existência de SG, níveis de anticorpos anti gliadina foram determinados em pacientes com TEA e comparados à grupo de crianças não-celíaca. **Resultados:** A prevalência de CD ou SG não estava aumentada no grupo de pacientes com TEA quando comparada a grupos de indivíduos originários da mesma região geográfica e similarmente, a prevalência de TEA não foi maior ao ser comparada a grupo de pacientes com DC. **Conclusão:** não houve associação estatisticamente demonstrável entre CD ou SG e TEA. Consequentemente exames de rotina detecção de CD ou SG em pacientes com TEA não são presentemente justificáveis.

Palavras-chave: Trastorno autístico, Doença celíaca, Prevalência, Programa de rastreamento.

Introduction

Autism is a disorder of neural development characterized by impaired social interaction and communication and by restricted and repetitive behavior. It is one of three recognized the autism spectrum disorders (ASDs), with the other two being Asperger syndrome, which lacks delays in cognitive development and language, and Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified (commonly abbreviated as PDD-NOS), which is diagnosed when the full set of criteria for autism or Asperger syndrome is not met¹.

Children with ASD frequently display tendencies toward self-harm, irritability, hyperactivity and erratic and aggressive behavior. One of the most confounding aspects of ASD is its wide phenotypic heterogeneity, which suggests that ASD may possibly encompass various different and specific disorders with different etiologies sharing a common behavioral clinical picture. Although the cause of ASD and its associated symptoms remains unclear, it is likely that its complex etiology arises from the combined effects of multiple susceptibility alleles in concert with environmental or other non-genetic factors. Evidence from twin and family studies clearly establishes the importance of genetic factors in the development of ASDs².

ASDs were considered rare disorders until a few decades ago, but their prevalence has increased by more than tenfold over the past 20 years, and have an estimated prevalence of 0.9% in the USA³, although data from a recent revision of 47 studies conducted in 17 different countries since 1966 disclosed a prevalence varying from 0.6 to 0.7%, or one child in about 150 children⁴. In spite of the controversy regarding whether this is an actual rise in the number of cases or the result of increased publicity and better diagnostic criteria, it remains clear that ASDs are disorders that produce major challenges for families and society. No reliable studies focusing on the prevalence of ASDs have been conducted in Brazil.

Although celiac disease (CD) is classically defined as an immune-mediated chronic small-intestinal enteropathy that is triggered by the ingestion of gluten from wheat, barley and rye in genetically predisposed individuals, CD could be more appropriately described as a multisystem disorder, often showing extra-intestinal symptoms and potentially affecting any organ or body system, including the nervous system⁵. The diagnosis of CD is traditionally based on positive serological tests and biopsy of the upper small intestine disclosing variable degrees of villous atrophy, crypt hyperplasia, and intraepithelial lymphocytes. The serological tests commonly used are the IgA-endomysial antibody (IgA-EMA) which possesses a specificity that approaches 100% and the IgA-antitransglutaminase antibody (IgA-tTG)

which does not have the same specificity but, being an enzyme-linked immunoassay (ELISA) is less expensive and less observer dependent⁶.

The association between CD and central nervous system dysfunction was initially suggested several decades ago by Cooke and Thomas-Smith⁷, with their initial review being followed by numerous articles and case reports of patients with established CD and different neurological manifestations including neuropathy, ataxia, migraines and epilepsy^{8,9}.

Some authors raised the hypothesis of the possible existence of sensitivity to gluten in patients with normal jejunal mucosa and negative anti-transglutaminase (IgA-tTG) and anti-endomysial (IgA-EMA) tests. IgA-EMA and IgA-tTG detection are specific for the presence of enteropathy and are excellent indicators of CD. However, these markers are often not detectable in patients with neurological manifestations, particularly in the absence of enteropathy. Although not always diagnostic for sensitivity to gluten, the presence of positive anti-gliadin antibody (IgA-AGA) tests in these patients would raise a high index of suspicion and could be considered as an indicator for further testing and follow-up¹⁰.

Screening studies performed during the last decade in Brazil showed uneven prevalence rates of CD in different Brazilian regions, varying from 1:52 to 1:417 in the general population^{11,12} and 1:214 to 1:681 in presumably healthy blood donors^{13,14}. Among children younger than 15 years, originating from the same geographical region and pertaining to a similar socio-economic stratum in which the present study was performed, a prevalence of 1:185 (0.54%) was found¹². Consequently, CD prevalence in Brazil is apparently similar to those found in European countries and the USA where is generally accepted an overall prevalence varying between 1:150 and 1:250¹⁵.

An increased presence of gastrointestinal disturbances in ASD patients is a recurring theme, both in the medical literature and among the parents and caregivers of autistic children. Several studies have reported that gluten-free and casein-free diets ameliorated autistic symptoms, although sound evidence that this association really exists and a complete agreement among authors regarding this topic is still lacking^{16,17,18,19}. Similarly, the existence of possible links between CD and ASDs²⁰ and between CD or gluten sensitivity and psychiatric disorders has been suggested by several authors during the last decade^{21,22} but contradicted by other reports²³.

The aim of this study was to evaluate the existence of a possible relationship between CD or gluten sensitivity with ASD, determine the occurrence of CD and/or increased levels of IgA-AGA among a group of children and adolescents affected by

ASD and conversely, assess the occurrence of ASD among a group of biopsy-proven celiac patients.

Methods

The relationship between ASD and CD or ASD and gluten sensitivity was assessed by evaluation of a group of 147 patients with ASD for the simultaneous occurrence of CD and/or increased levels of IgA-AGA. Conversely, the occurrence of ASD was assessed in a group of 211 celiac patients followed at the Walk-in Celiac Disease Clinic of the University of Brasilia Hospital, Brasilia, Federal District, Brazil. The Brasilia University Hospital is a general hospital attending mainly the low-income class population originating from the outskirts and suburban regions of the city of Brasilia. Racially, this is a predominantly mixed-blood population in which a considerable contribution of European ancestry can be detected in association with a variable parcel of other races, mainly Negroes and, to a lesser extent, Indians. The research received approval from the Ethics Committee at the University of Brasilia School of Health Sciences, and informed consent was given to the research and to publication of the results from all the eligible adult patients or, in the case of children or adolescents, from their parent or guardians.

Among the 211 biopsy-proven celiac patients that were included in the study, there were 66 males and 145 females (age range: 1 to 48 years old; mean age, 15.7 years) having been diagnosed as celiac, according to the revised criteria of the European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN)²⁴. All celiac patients were evaluated, and their family members agreed to answer questions, as indicated in the DSM-IV, concerning the possible existence of behavioral abnormalities suggestive of ASD.

A small parcel of patients with ASD was identified in two local societies of parents of autistic children. The larger portion was found among students of special education classes of the Federal District Secretariat of Education. Socio-economic strata and racial characteristic were comparable to the study group of celiac patients. Among the 147 ASD patients that were enrolled in the study, there were 127 males and 20 females (age range: 1 to 35 years; mean age, 8 years old). All patients were diagnosed by accredited medical professionals and fulfilled the diagnostic criteria of the DSM-IV for ASD. None of the patients was on glute-free diet (GFD).

Blood samples were centrifuged, and the resulting sera were stored at -20°C until use. To exclude individuals with a possible IgA deficiency, IgA levels were measured by turbidimetric immunoquantification (COBAS MIRA, Roche Diagnostic

Systems). IgA and IgG antigliadin antibodies (IgA-AGA and IgG-AGA) and IgA Antitransglutaminase Antibodies (IgA-tTG) were assessed by standard Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA, Quanta Lite™ IgA and IgG gliadin and Human IgA-tTG, INOVA Diagnostic, Inc. CA, U.S.A.). According to the manufacturer instructions, 20 arbitrary units were established as the upper limit of the normal range. All patients that displayed values above the upper limit on the anti-gliadin or anti-transglutaminase tests underwent further testing for the presence of antiendomysium-specific antibodies (IgA-EMA). IgA-EMA assay was performed using indirect immunofluorescence with cryosections of distal monkey esophagus (The Binding Site, Birmingham, UK). Two independent observers examined all slides, and the presence of brilliant green reticulin-like staining of smooth muscle under the fluorescence microscope was considered a positive result. In the present study the IgA-tTG test, more sensible but less specific, was used as a preliminar screening test while the IgA-EMA was considered a confirmatory test.

Statistical Analysis

The prevalences of CD and ASD and the increased level of IgA-AGA were estimated together with their exact binomial 95% confidence intervals (95% CI). To compare the prevalence between groups, the exact *p*-value for the chi-square statistic was calculated (based on binomial distribution).

Results

Among the 147 ASD patients, 5 displayed abnormal results on the IgA-AGA test, and 1 showed a weakly positive result on the IgA-tTG test. These six patients were subsequently tested for the presence of IgA-EMA with negative results. Test results and clinical data of these patients can be visualized in table 1.

Table 1

Among the 211 biopsy-proven CD patients followed at the Walking-in Celiac Disease Clinic of the University of Brasilia Hospital, two cases of ASDs were identified: an 11-year old boy that fulfilled all of the DSM-IV criteria for an autistic disorder and a 7-year old boy with Asperger syndrome. Both patients had been referred by their attending physicians due to the presence of gastrointestinal symptoms, mainly composed of frequent abdominal cramps and diarrheic episodes. A gluten-free diet was strictly followed only by one of the two patients, who showed a

progressive improvement in gastrointestinal symptoms, although no behavioral improvement could be detected.

Since there are no available data on the prevalence of ASD in Brazil as reference for the prevalence of ASD in the general population we used the prevalence found by the last US-CDC MMWR Surveillance summary conducted in a population of 307.790 eight-year old children³. The prevalence of ASD in patients with CD was 0.95% (95% CI - 0.11 to 3.82) and was not statistically different from the prevalence of 0.9% found in the general US population ($p = 1.00$) (table 2).

Table 2

No cases of celiac disease were found among the 147 patients with ASD. As reference on the prevalence of CD in our area was used a group composed of 2034 children younger than 15 years (age range: 1 to 14 years; mean age, 8 years old), which were a part of a previous CD prevalence screening study performed by us, originating from the same geographical region and pertaining to a similar low-income class population of the celiac group. The prevalence of CD in this group was 0.54% and no cases of ASD were found among these children. Consequently, the prevalence of CD in patients with ASD was 0.00% (CI 95% - 0.00 to 2.48) and was not statistically different from the prevalence found in children in the same region (Table 3).

Table 3

To evaluate the possible existence of gluten sensibility in ASD patients we used as reference a group of 132 children displaying a variable amount of gastrointestinal symptoms (age range: 1 to 12 years old; mean age, 5.8 years old) which were part of an ongoing study on the prevalence of IgA-AGA in non-celiac (IgA-EMA and IgA-tTG negative) children. The prevalence of IgA-AGA among these children, originating from the same geographical region and socio-economic stratum was 9.3% while the prevalence of IgA-AGA in patients with ASD was 3.4% (CI 95% - 1.11 to 7.76) ($p = 0.08$) (Table 4).

Table 4

Discussion

As previously stated, the wide phenotypic heterogeneity suggests that ASDs may possibly encompass various different and specific disorders with different etiologies sharing a common behavioral clinical picture. The presently available data point to the probable involvement of multiple interacting genes and environmental modifiers in the pathogenesis of autism²⁵.

The suggestion that celiac disease might be involved in the pathogenesis of autism was mostly based on the leaky-gut hypothesis, i.e., that an abnormal intestinal mucosa would permit an excessive absorption of short-chain peptides produced from the incomplete digestion of dietary gluten in the lumen of the small intestine by the defective action of peptidases. These short peptides, structurally similar to endorphin, could provoke an immune reaction or act as exorphins, directly affecting the nervous system. However, a recent consensus report concluded that evidence for abnormal gastrointestinal permeability in individuals with ASDs is presently limited and additional properly powered prospective studies with appropriate controls are needed to determine the role of abnormal permeability in neuropsychiatric manifestations of ASDs¹⁶. Several authors have reported that children with ASD may experience more constipation, loose stools, recurrent abdominal pain, bloating and excessive flatulence compared to non-affected children^{18,26}. Although gastrointestinal problems in individuals with ASD may be undiagnosed due to atypical symptomatology and/or difficulties in communication by nonverbal patients, it is difficult to establish whether their prevalence is higher than that in the general population, due mainly to the lack of prospective well controlled studies. The presumed association of an excess of gastrointestinal symptoms in children with autism with the worsening of their behavior often results in the implementation of restrictive diets, mainly targeting casein and gluten, in hopes of improving their symptoms. Several studies and reviews addressed the topic of the existence of a possible gut-to-brain connection and the effects of dietary intervention in autism with variable results¹⁷. In a recent extensive literature review of the topic Millward et al²⁷ concluded that the current body of evidence for the efficacy of dietary therapy approaches is still poor, and large-scale, good-quality, randomized controlled trials are needed.

The assumption that gastrointestinal symptoms are excessively frequent in autistic children raised the hypothesis that an increased prevalence of celiac disease could also exist among patients with autism because a possible meeting point between two such different diseases would be the increased intestinal permeability present in both

disorders. However, the results of the few studies on the ¹ possible association between celiac disease and autism did not show consistent results ^{20,21,22,23}.

Additionally, as appropriately noted by Lionetti et al²⁸, it is important to remember that autism is a neurological disorder of early brain development and is therefore difficult to establish a temporal correlation between the presence of abnormalities of the central nervous system and the ingestion of gluten, which usually begins after the first six months of age. In the majority of children with a diagnosis of autism, a careful history will reveal that the symptoms began prior to 18 months of age. This early onset gives a limited period of time for the infant to have begun ingesting gluten-containing foods.

Our results showed that the prevalence of CD in patients with autism is not increased when compared to the prevalence found in a group of 2,034 healthy children originating from the same geographical area. We also found that the prevalence of autism is not significantly increased among our group of 211 biopsy-confirmed CD patients. The possibility of an increased sensitivity to gluten in ASD children, which would be substantiated by an increased presence of IgA-AGA, was also excluded because the prevalence of these antibodies failed to show any significant difference when compared to the prevalence found in a sample of 131 non-celiac children of similar socio-economic level originating from the same city.

In conclusion, although the profusion of studies reporting clinical and mainly behavioral improvement with gluten-exclusion diets in patients with autism cannot be simply ignored, it is presently difficult to statistically demonstrate that there is an association between ASD and CD or ASD and gluten sensitivity. The reported deleterious effects consequent to gluten ingestion on brain function and behavior of children with ASD and the frequently reported clinical improvement with restriction diets, if present, are possibly due to other and not completely clarified mechanisms. In the case of GS, in the absence of reliable biomarkers, the diagnosis is still dependent on the establishment of an exclusion diet in patients that experience distress when eating gluten-containing products²⁹.

With the present data, we are forced to agree with the previous work by Pavone et al²³ which concluded that the concomitant occurrence of autism and celiac disease in the same individual is most likely due to pure coincidence.

Although we feel that performing a routine screen for CD in all patients with ASD is neither justified nor cost effective, we also have to consider that CD is a disease with reliable serologic and genetic markers, whereas ASD diagnosis is based

on clinical grounds probably encompassing different disorders with a common clinical expression. It is possible that different results would be obtained if a specific subset of ASD patients had been selected (e.g., only children with regressive autism).

The main limitations of the present work are that albeit both disorders are lifelong conditions in the case of CD the age of onset is variable and some of the ASD patients could still develop celiac disease in the future. Another limitation is that although the source of all patients with ASDs were regional societies of parents of autistic children and all diagnosis had been made by accredited medical professionals, we could personally perform a complete evaluation of only a subset of these patients. Possible other clinical entities (e.g., fragile X syndrome) could have been included in the group of ASD patients. Additionally, due to the complete lack of data regarding the prevalence ASDs in Brazil, we used the prevalence of ASD in the USA based on the last CDC report³ as a reference for statistical analysis.

References

1. Johnson CP, Myers SM, and the Council on Children with Disabilities. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007; 120: 1183–215.
2. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med*. 1995; 25: 63-77.
3. CDC. Prevalence of autism spectrum disorders - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 20006 In: *Surveillance Summaries*, December 18, 2009. *MMWR* 2007;58 (No. SS-10):1--24.
4. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res*. 2009; 65: 591-8.
5. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1731-43.
6. Green PH, Jabri B. Celiac disease. *Annu Rev Med*. 2006;57:207-21.
7. Cooke WT, WT Thomas-Smith, Neurological disorders associated with adult coeliac disease, *Brain*. 1966; 89: 683–722.
8. Morris JS, Ajdukiewicz AB, Read AE. Neurological disorders and adult coeliac disease. *Gut*. 1970; 11: 549-54.
9. Myers SM, Johson PC, Management of Children With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2007;120: 1120-82.

10. Johnson CP, Myers SM, and the Council on Children with Disabilities. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007; 120: 1183–215.
11. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med*. 1995; 25: 63-77.
12. CDC. Prevalence of autism spectrum disorders - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 20006 In: *Surveillance Summaries*, December 18, 2009. *MMWR* 2007;58 (No. SS-10):1--24.
13. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res*. 2009; 65: 591-8.
14. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1731-43.
15. Green PH, Jabri B. Celiac disease. *Annu Rev Med*. 2006;57:207-21.
16. Cooke WT, WT Thomas-Smith, Neurological disorders associated with adult coeliac disease, *Brain*. 1966; 89: 683–722.
17. Morris JS, Ajdukiewicz AB, Read AE. Neurological disorders and adult coeliac disease. *Gut*. 1970; 11: 549-54.
18. Muller AF, Donnelly MT, Smith CM, Grundman MJ, Holmes GK, Toghill PJ. Neurological complications of celiac disease: a rare but continuing problem. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91: 1430-5.
19. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 318-30.
20. Trevisol C, Brandt KG, Silva GA, Crovella S, Ventura. A high prevalence of unrecognized celiac disease in an unselected hospital population in North-Eastern Brazil (Recife-Pernambuco). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39: 214-5.
21. Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol*. 2003; 38: 747-50.

22. Oliveira RP, Sdepanian VL, Barreto JA et al. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 19: 43-9.
23. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 689-92.
24. Dubé C, Rostom A, Sy R, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005; 128 (Suppl 1): S57-67.
25. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ 3rd et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics*. 2010; 125 Suppl 1: S1-18.
26. Erickson CA, Stigler KA, Corkins MR et al. Gastrointestinal Factors in Autistic Disorder: A Critical Review. *J Autism Dev Disorders*. 2005; 35: 713-27.
27. Molloy CA, Manning-Courtney P. Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders. *Autism*. 2003; 7: 165-71.
28. Ibrahim SH, Voigt RG, Katusic SK, Weaver AL, Barbaresi WJ. Incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism: A population-based study. *Pediatrics*. 2009; 124; 680-86.
29. Barcia G, Posar A, Santucci M, Parmeggiani A. Autism and coeliac disease. *J autism Dev Disord*. 2008; 38: 407-8.
30. Kalaydjian AE, Eaton W, Cascella N, Fasano A. The gluten connection: the association between schizophrenia and celiac disease. *Acta Psychiatr Scand*. 2006; 113: 82-90.
31. Cascella NG, Kryszak D, Bhatti B, et al. Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population. *Schizophr Bull*. 2011; 37:94-100.

32. Pavone L, Fiumara A, Bottaro G, Mazzone D, Coleman M. Autism and celiac disease: Failure to validate the hypothesis that a link might exist. *Biol Psychiatry*. 1997;42:72-5.
33. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1990;65:909-11.
34. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics*. 2004;113:e472-86.
35. Kuddo T, Nelson KB. How common are gastrointestinal disorders in children with autism? *Curr Opin Pediatr*. 2003;15:339-43.
36. Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G. Gluten and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16; CD003498.
37. Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, et al. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52:700-7.
38. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med*. 2011;9:23.

Table 1: Clinical and laboratory data of the six ASD patients with abnormal results in serologic testing

Patients	Sex	Age (y)	IgG-AGA	IgA-AGA	IgA-tTG	IgA-EMA	Symptomatology
1	M	14	45.1	9.9	10.9	Negative	No gastrointestinal symptoms
2	M	15	3.0	38.8	8.9	Negative	No gastrointestinal symptoms
3	M	6	3.4	15.3	29.3	Negative	Constipation and occasional diarrhea
4	M	4	12.7	50.6	12.6	Negative	No gastrointestinal symptoms
5	M	5	5.1	44.1	6.3	Negative	Anemia, constipation, bloating, abdominal cramps, mouth ulcers and chronic fatigue
6	F	12	6.8	45.4	8.8	Negative	Constipation and occasional abdominal cramps

Table 2: Prevalence of ASD found among our 211 biopsy-proven CD patients, and estimative of the prevalence of ASD found in a population of 307.790 eight years children in USA³.

Groups	N	Prevalence of ASD	CI – 95%*	p value (between groups)†
Prevalence of ASD among our celiac patients	211	0.95	(0.11 to 3.82)	1.00
Prevalence of ASD in the USA population (307.790)		0.90		

*Based on binomial distribution; † Exact test
Post hoc power analysis = 1.000

Table 3: Prevalence of CD among our 147 ASD patients and in a group of 2034 children and adolescents originating from the same geographical region and from a similar low-income class stratum.

Groups	N	CD Prevalence	CI – 95%*	<i>p</i> value (between groups)†
Prevalence of CD among ASD patients	147	0.00	(0.00 to 2.48)	0.63
Prevalence of CD among subjects without ASD	2034	0.54		

*Based on binomial distribution; † Exact test
Post hoc power analysis = 0.999993

Table 4: Prevalence of IgA-AGA in ASD patients and in 132 non-celiac children originating from the same geographical region and from a similar low-income class stratum.

Groups	N	IgA-AGA Prevalence	CI – 95%*	<i>p</i> value (between groups)†
Prevalence of IgA- AGA in patients with ASD	147	3.4	(1.11 to 7.76)	0.08
Prevalence of IgA- AGA in patients non- celiac without ASD	131	9.3		

*Based on binomial distribution; † Exact test
Post hoc power analysis = 0.978618