

AVALIAÇÃO PRECOCE DE SINAIS CLÍNICOS CARACTERÍSTICOS DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA) EM LACTENTES MENORES DE SEIS MESES

Early evaluation of clinical signs characteristic of autistic spectrum disorder (ASD) in infants less than six months.

RESUMO: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) caracteriza-se por um distúrbio neurobiológico, com aumento significativo nas últimas décadas. Há uma grande heterogeneidade na apresentação fenotípica do TEA e severidade dos sintomas, envolvendo problemas comportamentais e prejuízos na comunicação social, representando um grande problema de saúde pública. O objetivo deste estudo foi verificar a ocorrência de sinais de alerta para o TEA em lactentes menores que seis meses. Foi aplicado um formulário objetivo próprio baseado nos sinais de alerta da Diretriz de Atenção à Reabilitação de Pessoa com TEA do Ministério da Saúde aos familiares de 50 crianças diagnosticadas previamente com TEA, entre 06 e 60 meses de idade. Os dados coletados foram analisados através do software IBM SPSS. Nesta análise, foi possível observar que 98% dos entrevistados apresentaram pelo menos um sinal de alerta e 54% apresentaram sinais sugestivos de TEA em mais da metade dos indicadores. Apenas 2% não exibiram quaisquer sinais, enquanto 4% apresentaram todos os indicadores positivos para TEA. Destes, os mais perceptíveis foram: 1) atenção voltada mais aos objetos que as pessoas; 2) crises de choros indistintos e duradouros, sem motivo aparente; 3) Presença de balbucios e gritos aleatórios mesmo na ausência de seus cuidadores. Apenas 6% não conseguiram responder algum dos quesitos. Assim, a maioria dos entrevistados apresentou sinais de alerta sugestivos para o TEA, sendo estes de extrema importância para o rastreio e diagnóstico precoce, decisivo para o tratamento adequado e, conseqüentemente, melhor qualidade de vida destas crianças.

Palavras-chave: Teste de rastreio. Autismo. Sinais Precoce.

ABSTRACT: Autistic Spectrum Disorder (ASD) is a neurobiological disorder that has shown a significant increase in the last decades, and there are no laboratory exams for diagnosis, which is essentially clinical. There is a consensus of the need for screening for early diagnosis and thus, more effective clinical interventions. In the present study, a specific objective own form was applied based on the warning signs of the Ministry of Health (2014), Guideline for Attention to Rehabilitation of Persons with ASD, to the relatives of 50 children previously diagnosed with ASD between 06 and 60 months old, followed up in the Pestalozzi Institute of Goiania. The indicators of child development in the period of zero to six months, elaborated by the Ministry of Health, are divided into 8 questions, which the absence of the characteristics compared to the infant without ASD indicates a warning signal. In this analysis, it was possible to observe that 98% of the interviewees highlighted at least one warning signal and 54% presented signs suggestive of ASD in more than half of the indicators. Only 2% did not show any signs, while 4% presented all positive indicators for ASD. Of these, the most noticeable were: 1) attention more focused on objects than people; 2) crises of indistinct and lasting cries for no apparent reason; 3) Presence of babblings and random screams even in the absence of their caregivers. Only 6% did not answer one of the questions, because they did not remember. Therefore, most of the interviewees presented suggestive warning signs for ASD, which are extremely important for screening and early diagnosis, being decisive for adequate treatment and, consequently, a better quality of life for children diagnosed with ASD.

Keywords: Screening test. Autism. Early signs.

Thaís Cidália Vieira^{1,2,4}
Franklin Roberto Dutra de Souza³
Guilherme do Vale Garcia³
Elza Maria Gonçalves Santos Uchoa⁴
Marc Alexandre Duarte
Gigonzac^{1,2,3,4}

1- LaGene- Laboratório de Citogenética Humana e Genética Molecular, Secretaria de Saúde do Estado de Goiás (LACEN/SES-GO).

2- Programa de Mestrado em Genética (MGene) / Núcleo de Pesquisas Replicon, Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC-GO.

3- Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC-GO.

4- Universidade Estadual de Goiás – UEG.

E-mail: thaiscidalia@gmail.com

Recebido em: 06/05/2018

Revisado em: 20/06/2018

Aceito em: 27/07/2018

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma importante alteração do neurodesenvolvimento com grande impacto social. Estima-se que o fator biológico para o desenvolvimento do TEA varia entre 37% e 90%, sendo que até 15% das causas deste transtorno estariam associadas a mutações genéticas ainda desconhecidas¹. Apesar dos avanços obtidos nos últimos anos e do conhecimento em diversas áreas sobre o tema, não existem evidências seguras quanto às causas do TEA². Contudo, mesmo sem etiologia definida, chama atenção o crescente número de casos nas últimas décadas, o aumento de profissionais mais esclarecidos e sinais clínicos precoces mais difundidos, além de mais conhecimento sobre forte contribuição genética no autismo³.

Os primeiros estudos epidemiológicos, na década de 90, apresentavam uma prevalência de 2 a 5 casos em 10.000 crianças⁴, aumentando na década passada para uma prevalência média de 40 a 60 casos a cada 10.000 nascidos vivos^{5,6}. Mais recentemente, conforme, o diagnóstico de TEA atinge 1% da população dos Estados Unidos e outros países, com taxas semelhantes entre crianças e adultos¹. Quanto ao sexo, a proporção de incidência é quatro vezes maior em homens do que em mulheres⁷. No Brasil, estima-se uma prevalência de um caso de autismo para cada 368 crianças de 7 a 12 anos⁸. Se a taxa de 60 em 10.000 ou a de 1% forem consideradas, pode-se acreditar que entre 1 a 2 milhões de brasileiros preenchem critérios para TEA, sendo de 120 a 200 mil menores de cinco anos^{9,10}.

Até o momento, não há marcadores biológicos ou exames laboratoriais que possam

identificar os comportamentos autistas. Sendo assim, seu diagnóstico é realizado de maneira clínica, por meio da observação dos comportamentos da criança, de entrevista com os pais e/ou cuidadores, do levantamento de informações acerca da história do indivíduo e também do uso de instrumentos para avaliação, tais como o M-CHAT (*Modified Checklist for Autism in Toddlers*) e o ADI-R (*Autism Diagnostic Interview-Revised*)^{1,11}

A identificação precoce dos sinais de autismo é possível, pois muitos desses sinais podem ser notados antes dos 36 meses de idade, o que se torna importante porque permite estabelecimento de estratégias para intervenção também precoce¹².

Se esse diagnóstico for realizado nos primeiros 3 anos e associado a intervenções precoces intensivas e de longo prazo, terá um impacto positivo no prognóstico, sobretudo em relação à adaptação psicossocial e familiar, ao desempenho cognitivo, ao comportamento adaptativo e às habilidades de comunicação e interação social^{13,14}. O rastreamento dos sinais do autismo deve ser realizado entre os 18 e 24 meses de idade por meio de instrumentos padronizados para tal finalidade¹⁵. Vale ressaltar que os instrumentos para rastreamento têm por finalidade identificar os sinais precoces de risco do autismo, e não de diagnosticar o transtorno¹⁶. Caso a criança seja identificada com sinais de risco de autismo, ela deverá ser encaminhada para uma avaliação mais abrangente para confirmar o diagnóstico. Essa confirmação é possível já no final do segundo ano de vida da criança, embora a idade média de diagnóstico possa ainda ser tardia, como observado no estudo de Shattuck¹⁷ e colaboradores (2009), aos cinco anos.

É consenso na literatura que, quanto mais cedo se começa a intervenção, melhores são os resultados e, com isso, maiores são os ganhos na qualidade de vida do paciente com autismo submetido ao tratamento^{1,14,18}. A correta identificação de sinais precoces iniciais sugestivos de TEA possibilita intervenções imediatas, uma vez que os resultados positivos em resposta às terapias são mais significativos quando mais precoces instituídos. Por ser a primeira infância o período de máxima plasticidade cerebral¹⁹, o diagnóstico precoce permite aperfeiçoar o aprendizado da criança, prevenir efeitos secundários negativos do transtorno, melhorar as suas habilidades funcionais e qualidade de vida. Estudos apontam um ganho significativo no coeficiente de inteligência verbal (QI) e também na linguagem em crianças com autismo que passaram por uma intervenção precoce^{20,21}. Contudo, essas melhoras só são alcançadas quando a criança recebe de dois ou mais anos de serviços de intervenção intensivos na idade pré-escolar²².

De acordo com LERNER²³ (2011), nas ações de assistência materno-infantil da Atenção Básica, as equipes profissionais são fundamentais na tarefa de identificação de sinais iniciais de problemas de desenvolvimento. Inventários de desenvolvimento geral e de sinais de alerta para problemas representam um importante material para instrumentalizar as equipes de saúde na tarefa de identificação desses casos. Sendo assim, em 2014, o Ministério da Saúde⁹, por meio do Departamento de Ações Programáticas Estratégicas da Secretaria de Atenção à Saúde, elaborou as Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo. Neste

documento, estão presentes os indicadores do desenvolvimento e sinais de alerta sugestivos no paciente portador de TEA, do nascimento aos 03 anos de idade. Porém, poucas pesquisas apontam a correlação entre sinais clínicos perceptíveis nos pacientes com autismo entre zero e seis meses de vida. Acredita-se que, quanto mais nova for a criança, mais inespecíficos são os sinais de problemas de desenvolvimento, o que significa ser difícil a previsão do diagnóstico que a criança poderá receber. Os estudos, de maneira geral, foram obtidos em investigações com crianças entre 8 e 12 meses, pelo fato das características antes dos 6 meses serem muito inespecíficas²⁴.

Este estudo buscou investigar e apontar os indicadores e sinais de alerta, presentes na Diretriz de Atenção à Reabilitação da Pessoa com TEA, do Ministério da Saúde⁹ (2014), mais sugestivos para o rastreamento do TEA. Para isso, devido à convivência diária, envolvendo diferentes contextos e ocasiões, reconhece-se que, na maioria das vezes, são os pais, e não os profissionais, os primeiros a suspeitarem de problemas no desenvolvimento da criança²⁵. Importante destacar que as preocupações iniciais dos cuidadores são, geralmente, acuradas e legítimas. Sendo assim, a realização de entrevista com os pais é uma importante fonte de informação quando se pretende realizar o diagnóstico ou pesquisas envolvendo crianças com o transtorno^{26,27}.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo onde foram analisados os sinais de alerta reconhecidos pela Diretriz de Atenção à Reabilitação de Pessoa com TEA, do Ministério da Saúde⁹ - MS (2014), através de formulário

objetivo próprio direcionado aos familiares de 50 crianças diagnosticadas com TEA acompanhadas na Clínica Renascer do Instituto Pestalozzi em Goiânia. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o número 2.313.270.

Os critérios de inclusão foram os familiares de pacientes diagnosticados com TEA, entre seis e sessenta meses, que concordaram em participar da pesquisa em questão e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os critérios de exclusão foram familiares de pacientes com

diagnóstico inconclusivo de TEA e/ou familiares que se recusaram em participar da pesquisa.

Para o estudo foram avaliados os descritores da Diretriz do MS, divididos em quatro indicadores do desenvolvimento infantil, sendo eles: interação social, linguagem, brincadeiras e alimentação. Foi estruturado um formulário com as perguntas voltadas ao desenvolvimento infantil na faixa etária de zero a seis meses presentes na diretriz, caracterizando como sinais de alerta todas as respostas negativas para cada tópico avaliado na Tabela 1.

Tabela 1: Formulário dos indicadores do desenvolvimento infantil no período de zero a seis meses, baseado na Diretriz de Atenção à Reabilitação de Pessoa com TEA do Ministério da Saúde (2014).

INDICADORES	SINAIS DE ALERTA SUGESTIVOS PARA TEA
INTERAÇÃO SOCIAL	1. Por volta dos 03 meses de idade, a criança passou a acompanhar e a buscar o olhar de seu cuidador? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO 2. Em torno dos 06 meses de idade, a criança prestava mais atenção nas pessoas que aos objetos? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
LINGUAGEM	1. A partir dos 03 meses de idade, a criança identificava a fala de seu cuidador, respondendo com reações corporais? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO 2. Aos sons do ambiente (Ex.: barulho do carro, de animais, de televisão, etc.), a criança apresentava expressões de "susto", choro e tremor? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO 3. A criança, desde o nascimento, apresenta balbúcio intenso e indiscriminado, assim como gritos aleatórios de volume e intensidade variados, na presença ou ausência do cuidador. Contudo, por volta dos 06 meses, essas produções sonoras apareciam apenas na presença do cuidador? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO 4. Por volta dos 03 meses de idade, a criança apresentou diferentes tipos de choro. (Ex.: Choros de fome, de dor, de birra, etc.). <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
BRINCADEIRAS	1. Quando interagia com os objetos, como os brinquedos, a criança apresentava comportamentos exploratórios (Ex.: sacudir, atirar, bater, etc.). <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
ALIMENTAÇÃO	1. Ao amamentar, a criança observava com atenção os gestos, as expressões faciais e a fala do seu cuidador. <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO

Ao todo, 50 formulários foram respondidos de maneira retrospectiva pelos cuidadores de crianças de seis a sessenta meses já previamente diagnosticadas com TEA e em acompanhamento na Clínica Renascer do Instituto Pestalozzi de Goiânia. Os escores de sinal de alerta para o transtorno foram baseados nas respostas negativas, ou seja, as que não apresentavam um desenvolvimento infantil padrão para a faixa etária.

Os dados coletados foram inseridos e analisados em planilhas do software IBM SPSS (Versão 22.0) e analisados com os modelos estatísticos descritivos. As variáveis quantitativas foram descritas com médias e desvios-padrão e as diferenças foram testadas para relevância com o teste t de Student para amostras independentes. A relevância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

RESULTADOS

Das 50 famílias avaliadas, apenas uma (2%) tinha uma criança que não apresentou qualquer um dos sinais de alerta identificados pela Diretriz de Atenção à Reabilitação de Pessoa com TEA durante o seu desenvolvimento do primeiro semestre de vida. Assim, foi observado que 98% das crianças apresentavam ao menos um sinal de alerta em seu desenvolvimento antes do sexto mês de vida.

Também foram feitas análises da frequência de cada um dos sinais de alerta de maneira individualizada, variando de 44% a 70% de acordo com a Tabela 2. O indicador que apresentou maior frequência nas avaliações foi: "aos 6 meses, prestava mais atenção nas pessoas que nos objetos", estando alterado em 70% das famílias avaliadas.

Tabela 2 – Frequências de sinais de alerta observados pelos cuidadores de crianças com TEA

PERGUNTAS	%
Passou a acompanhar e buscar o olhar de seu cuidador por volta dos 3 meses de idade	46
Aos 6 meses prestavam mais atenção nas pessoas que nos objetos	70
Aos 3 meses de idade identificavam a fala de seu cuidador	52
Aos 3 meses apresentavam alguma forma de expressão aos sons do ambiente	46
Apresentavam balbucios e gritos aleatórios apenas na presença de seus cuidadores	60
Aos 3 meses apresentavam choros distinguíveis	64
Apresentavam comportamentos exploratórios quando em contato com objetos	44
Prestavam atenção em seu cuidador durante amamentação	50

DISCUSSÃO

Um estudo prospectivo e longitudinal proposto por Ozonoff²⁸ e colaboradores (2010), que comparou o desenvolvimento de bebês posteriormente diagnosticados com TEA com o de bebês com desenvolvimento típico, encontrou que a frequência do olhar para faces, do sorriso social e das vocalizações só começou a declinar a partir dos seis meses de idade no grupo com TEA. Antes disso, os grupos eram altamente comparáveis, o que chama a atenção para o segundo semestre de vida como um período crítico na emergência de comprometimentos mais substanciais do espectro.

Outro indicativo importante e que condiz com o proposto pela Diretriz é o fato da maioria dos pais ou responsáveis (54%) identificarem ao menos 5 sinais de alerta sugestivos para TEA nas crianças estudadas. Tal fato indica que a maioria da população diagnosticada com TEA apresentou problemas perceptíveis no desenvolvimento infantil já nos primeiros seis meses de vida.

Por outro lado, a presente pesquisa, ao agrupar os sinais de alerta em indicadores do desenvolvimento infantil (linguagem, interação social, alimentação e brincadeiras) e analisar a prevalência de cuidadores que identificaram algum grau de alteração sugestivo de TEA, observou que em 76% das crianças já se notava um grau de perda do desenvolvimento interativo e, além disso, 94% tiveram a linguagem prejudicada antes do sexto mês de vida,

A maioria dos estudos internacionais aponta na mesma direção, revelando que as habilidades de iniciação da atenção compartilhada e dificuldade com a linguagem são marcadores confiáveis e adequados para a

detecção precoce de sinais de TEA, mais do que a habilidade de resposta à atenção compartilhada²⁹.

CONCLUSÃO

O tratamento e, conseqüentemente, a qualidade de vida de crianças diagnosticadas com TEA, dependem de estratégias eficientes na identificação precoce de sinais de alerta. Na presente pesquisa foi possível destacar que a maior parte dos cuidadores identificaram alguns sinais de alerta precoce para o transtorno como inferido pela atual Diretrizes do Ministério da Saúde. Vale ressaltar que o rastreio precoce não permite determinar um diagnóstico sob o risco de que a natureza da condição do lactente seja ofuscada pela possibilidade de prever um quadro de suposto TEA. As conseqüências de um diagnóstico precipitado, errôneo, podem vir a ser prejudiciais para a família e para o desenvolvimento da criança.

Por outro lado, os indicadores do desenvolvimento infantil da Diretriz de Atenção à Reabilitação de Pessoa com TEA, do Ministério da Saúde, são de extrema importância para o rastreio de sinais sugestivos ou característicos de TEA. Destaca-se, neste estudo, que a maior parte dos cuidadores de crianças já diagnosticadas com TEA, perceberam a maioria dos indicadores sugestivos do transtorno logo nos primeiros 6 meses de vida, para várias áreas do desenvolvimento, sugerindo assim que estes indicadores sejam importantes e fidedignos para o rastreio precoce deste transtorno.

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013 May 22.

2. Constantino JN, Kennon-McGill S, Weichselbaum C, Marrus N, Haider A, Glowinski AL, Gillespie S, Klaiman C, Klin A, Jones W. Infant viewing of social scenes is under genetic control and is atypical in autism. *Nature*. 2017 Jul;547(7663):340.
3. May T, Brignell A, Hawi Z, Brereton A, Tonge B, Bellgrove MA, Rinehart NJ. Trends in the Overlap of Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Prevalence, Clinical Management, Language and Genetics. *Current Developmental Disorders Reports*. 2018:1-9.
4. Kaplan HI. *Compêndio de Psiquiatria: Ciências do comportamento e psiquiatria clínica*. 1997/Harold I. Kaplan.
5. Barbaresi WJ, Katusic SK, Voigt RG. Autism: a review of the state of the science for pediatric primary health care clinicians. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2006 Nov 1;160(11):1167-75.
6. 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 Jul 1;118(1):e139-50.
7. Martin J, Walters RK, Demontis D, Mattheisen M, Lee SH, Robinson E, Brikell I, Ghirardi L, Larsson H, Lichtenstein P, Eriksson N. A genetic investigation of sex bias in the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2017 Dec 2.
8. Paula CS, Ribeiro SH, Fombonne E, Mercadante MT. Brief report: prevalence of pervasive developmental disorder in Brazil: a pilot study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2011 Dec 1;41(12):1738-42.
9. Ministério da Saúde. *Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo*.
10. Pondé MP, Matos ML, de Oliveira CC. Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Oppositional Defiant Disorder and Conduct Disorder in Children with Autism Spectrum Disorder. *Brazilian Journal of Medicine and Human Health*. 2017 Jun 22;5(2):39-46.
11. Koegel LK, Koegel RL, Ashbaugh K, Bradshaw J. The importance of early identification and intervention for children with or at risk for autism spectrum disorders. *International journal of speech-language pathology*. 2014 Feb 1;16(1):50-6.
12. Mitchell S, Cardy JO, Zwaigenbaum L. Differentiating autism spectrum disorder from other developmental delays in the first two years of life. *Developmental disabilities research reviews*. 2011 Nov 1;17(2):130-40.
13. Virués-Ortega J. Applied behavior analytic intervention for autism in early childhood: Meta-analysis, meta-regression and dose-response meta-analysis of multiple outcomes. *Clinical psychology review*. 2010 Jun 1;30(4):387-99.
14. French L, Kennedy EM. Annual Research Review: Early intervention for infants and young children with, or at-risk of, autism spectrum disorder: a systematic review. *Journal of Child Psychology and psychiatry*. 2018 Apr;59(4):444-56.
15. American Academy of Pediatrics. *Pediatric education for prehospital professionals (PEPP)*. Jones & Bartlett Publishers; 2013 Sep 25.
16. Ibañez LV, Stone WL, Coonrod EE. Screening for autism in young children. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, Fourth Edition*. 2014.
17. Shattuck PT, Durkin M, Maenner M, Newschaffer C, Mandell DS, Wiggins L, Lee LC, Rice C, Giarelli E, Kirby R, Baio J. Timing of identification among children with an autism spectrum disorder: findings from a population-based surveillance study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2009 May 1;48(5):474-83.
18. Rogers SJ, Vismara L. Interventions for infants and toddlers at risk for autism spectrum disorder. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, Fourth Edition*. 2014.
19. Belsky J. *Desenvolvimento humano: experienciando o ciclo da vida*. Artmed; 2010.
20. Reichow B, Barton EE, Boyd BA, Hume K. Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). *The Cochrane Library*. 2012 Oct 17.
21. Shire SY, Chang YC, Shih W, Bracaglia S, Kodjoe M, Kasari C. Hybrid implementation model of community-partnered early intervention for toddlers with autism: a randomized trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2017 May 1;58(5):612-22.
22. Silva M, Mulick JA. Diagnosticando o transtorno autista: aspectos fundamentais e considerações práticas. *Psicologia: ciência e profissão*. 2009 Mar;29(1):116-31.
23. Lerner R. *Indicadores clínicos de risco para o desenvolvimento infantil-IRDI: verificação da capacidade discriminativa entre autismo, retardo mental e normalidade*. São Paulo: Universidade de São Paulo. 2011.
24. Gamliel I, Yirmiya N, Sigman M. The development of young siblings of children with autism

from 4 to 54 months. *Journal of autism and developmental disorders*. 2007 Jan 1;37(1):171-83.

25. Coonrod EE, Stone WL. Early concerns of parents of children with autistic and nonautistic disorders. *Infants & Young Children*. 2004 Jul 1;17(3):258-68.

26. Lord C, Storoschuk S, Rutter M, Pickles A. Using the ADI-R to diagnose autism in preschool children. *Infant Mental Health Journal*. 1993 Sep;14(3):234-52.

27. Spain D, Sin J, Paliokosta E, Furuta M, Prunty JE, Chalder T, Murphy DG, Happé FG. Family therapy for autism spectrum disorders. *The Cochrane Library*. 2017 Jan 1.

28. Ozonoff S, Iosif AM, Baguio F, Cook IC, Hill MM, Hutman T, Rogers SJ, Rozga A, Sangha S, Sigman M, Steinfeld MB. A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2010 Mar 1;49(3):256-66.

29. Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH, Leventhal BL, DiLavore PC, Pickles A, Rutter M. The Autism Diagnostic Observation Schedule—Generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2000 Jun 1;30(3):205-23