



Evolução das perturbações do espectro do autismo. Possíveis factores preditivos?

Alda Mira Coelho¹, Ana Aguiar², Cristina Nunes²

1. Unidade de Pedopsiquiatria, Hospital de S. João, Porto, Portugal

2. ELOS (Núcleo de Terapia, Educação e Investigação), Porto

Resumo

É importante compreender os factores que podem contribuir para prever a evolução das perturbações de espectro do autismo, nas suas diferentes trajectórias, no sentido de melhorar as estratégias de intervenção e o prognóstico. Os objectivos do presente estudo foram avaliar um grupo de 30 crianças, diagnosticadas com PEA aos 3 anos e reavaliadas 3 anos depois, comparando o grupo que teve uma evolução mais favorável com o que teve pior evolução, no sentido de tentar pesquisar a existência de factores preditivos precoces. As crianças foram avaliadas com a Childhood Autism Rating Scale para quantificar a gravidade dos sintomas e com o Psycho-educational Profile Revised para determinar o perfil desenvolvimental e comportamental. Seleccionámos dois grupos, com diferente grau de gravidade, com base nos resultados da CARS no primeiro momento de avaliação.

Encontrámos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de melhor e pior evolução na avaliação efectuada com PEP-R.

Também verificámos que a CARS parece ter um valor preditivo satisfatório uma vez que se observou uma correlação significativa entre a CARS e algumas escalas do PEP-R.

Palavras-chave: perturbações do espectro do autismo, desenvolvimento, factores preditivos

Acta Pediatr Port 2013;44(6):289-94

Predictors in outcome of children with autism spectrum disorders

Abstract

It is important to understand what may predict different developmental trajectories of children with autism spectrum disorder (ASD) in order to improve intervention strategies and prognosis. We examined clinical features of 30 children with

ASD, at age 3, who were re-evaluated at age 6. The objectives of present study were to compare children outcomes diagnosed with ASD at age 3 and at age 6, trying to understand predictors for different trajectories, comparing the optimal outcome group and the worst outcome group. Thirty children diagnosed with ASD at around age 3 were re-evaluated 3 years later. They were assessed with the Childhood Autism Rating Scale as a symptom severity measure and with the Psycho-educational Profile Revised as a measure of developmental and behavioural profile. We selected as optimal group children rating fewer than 36 in CARS in first evaluation.

We found statistical significant differences between best and worst outcome groups in second PEP-R evaluation. On *developmental scale* these differences were significant in imitation, fine motor skills and cognitive verbal performance. On *behavioural scale* significant differences were found in relating and affect, sensory responses and play and interest in materials. In worst outcome group we found always severe impairment in sensory responses and play and interest in materials. We also found that CARS seems to have a good predictive value in the development of children with ASD because there was a significant correlation between CARS and some subscales of PEP-R.

Key words: autism spectrum disorder (ASD), development, predictors

Acta Pediatr Port 2013;44(6):289-94

Introdução

O Manual de Diagnóstico e Estatística de Doenças Mentais (DSMIV-TR) descreve o autismo como uma perturbação de desenvolvimento caracterizada por limitação grave de várias áreas do desenvolvimento, incluindo interacção social recíproca, competências de comunicação, com comportamentos e interesses repetitivos ou estereotipados.

Recebido: 01.10.2012

Aceite: 08.01.2014

Correspondência:

Alda Mira Coelho
alda.mira.coelho@hotmail.com

As perturbações do espectro do autismo (PEA) incluem principalmente: perturbação autista, perturbação de Asperger e perturbação global de desenvolvimento não especificada. O diagnóstico diferencial é muitas vezes difícil, principalmente antes dos três anos de idade e, embora a revisão da DSM V inclua todas estas condições globalmente nas PEA, consideramos que seria importante a sua distinção em termos de definição de prognóstico e intervenção.

A perturbação autista caracteriza-se por limitações graves na socialização e comunicação, com comportamentos e interesses repetitivos que comprometem muito o desenvolvimento global, em várias áreas.

A perturbação de Asperger habitualmente apresenta um compromisso menor da interacção social, com desenvolvimento intelectual e verbal sem grandes alterações.

A perturbação global ou pervasiva não especificada (PPD_SOE) pode co-existir com atraso mental ou com outras condições, não preenchendo todos os critérios para qualquer uma das anteriores condições, tornando por vezes o diagnóstico impreciso.

Em todos estes grupos se verifica uma limitação marcada nas competências sociais e emocionais. As emoções servem para regular as interacções sociais que, por sua vez, também influenciam o desenvolvimento emocional.

Sabe-se, por outro lado, que o envolvimento sócio-afectivo tem largas repercussões no desenvolvimento global. Vários estudos apontam para o facto das crianças com PEA terem dificuldade na expressão emocional mas também parece haver défices específicos na percepção e compreensão emocional¹. Não há dados consistentes sobre uma relação entre as competências emocionais e diferentes subtipos de PEA². No entanto seria muito útil estudar esta relação com instrumentos fiáveis para definir precocemente o prognóstico e possíveis evoluções dos diferentes tipos de PEA, de modo a adequar a intervenção o mais cedo possível³.

Ao longo do terceiro ano de vida, os sintomas associados ao autismo vão atingindo diferentes áreas do desenvolvimento e funcionamento. Enquanto as crianças sem este tipo de patologia normalmente desenvolvem muito as competências sociais, o jogo, a imitação e a imaginação, entre os dois e três anos, as crianças com PEA têm grandes limitações nestas áreas⁴⁻⁵. A psicologia do Desenvolvimento associa imitação e jogo, sendo possivelmente os défices nestas áreas uma limitação particularmente evidente nas PEA⁶, podendo eventualmente ajudar a discriminar crianças com PEA de outras patologias do desenvolvimento numa idade precoce⁷.

O défice a nível da atenção conjunta é também um dos sintomas mais precoces das PEA. Charman⁸ demonstrou que a atenção conjunta e a imitação, avaliadas aos 20 meses estavam relacionadas com as competências sociais e de comunicação avaliadas com ADI-R (Autism Diagnostic Interview Revised) aos 42 meses. Venter, Lord and Shopler⁹ demonstraram que o quociente de inteligência (QI) e a linguagem aos seis anos estavam associados com os resultados na pontuação do comportamento adaptativo, obtida com a Vineland Adap-

tative Behavior Scale (VABS)¹⁰ aos catorze anos. Charman⁸ refere que existem muitas associações significativas entre QI não verbal, linguagem e as pontuações obtidas nas áreas de interacção e comunicação aos três anos na ADI-R, e nas pontuações a nível da comunicação e socialização aos sete anos, na VABS.

A intervenção muito precoce serve, não só para melhorar as dificuldades existentes, mas também para prevenir ou atenuar consequentes perturbações neurodesenvolvimentais, resultantes do empobrecimento nas interacções sócio-emocionais nos primeiros anos de vida¹¹⁻¹². Infelizmente o diagnóstico precoce e as estratégias específicas relacionadas com a intervenção nas PEA continuam a ser tarefas complexas, sendo difícil prever os factores de prognóstico.

Estarão as capacidades de imitação e jogo relacionadas com a atenção conjunta e as competências sócio-emocionais? Poderiam estes aspectos ser considerados como factores preditivos para tentar definir subtipos e o prognóstico nas PEA? Compreender as características e a evolução dos sintomas pode ser de extrema importância para entender as diferentes trajectórias nas PEA, o que se torna essencial para o diagnóstico e intervenção precoces¹³.

Na tentativa de compreender quais os possíveis factores preditivos nas diferentes trajectórias em crianças com PEA, realizámos o presente estudo, examinando 30 crianças com este diagnóstico que foram reavaliadas três anos depois, comparando o grupo com melhor evolução (G1) e o grupo com pior evolução (G2).

Objectivos

O presente estudo avalia a evolução desenvolvimental de dois grupos de crianças com PEA observadas em dois momentos diferentes, separados por um intervalo de três anos. Tentámos perceber em que áreas se notavam diferenças significativas, no primeiro momento da avaliação, e se estas se relacionavam com a melhor ou pior evolução das crianças, na segunda avaliação, de forma a poder identificar alguns factores preditivos.

Procurámos ainda avaliar se as pontuações obtidas na Childhood Autism Rating Scale (CARS) poderiam ter um valor preditivo, analisando eventuais associações com as avaliações obtidas com o PEP-R, em ambas as ocasiões.

Metodologia

Um total de 30 crianças com PEA (24 do sexo masculino e seis do sexo feminino) foram avaliadas aos três anos e reavaliadas três anos depois. As crianças foram recrutadas na consulta de Pedopsiquiatria/Pediatria de um Hospital Geral, com o respectivo consentimento informado dos pais.

O diagnóstico de PEA foi obtido pela avaliação por clínicos independentes e experientes com este tipo de patologia (pedopsiquiatras, psicólogos e pediatras)

Foram usados os critérios da DSM-IV-TR para o diagnóstico

aos três anos. Todas as crianças foram também avaliadas com a CARS e preenchem os critérios para perturbação do espectro do autismo. Foram incluídas apenas crianças com CARS superior ou igual a 30 porque é o valor limite considerado para o diagnóstico.

As pontuações entre 30 e 36 foram usadas para determinar o grupo que apresentava menor gravidade de sintomas (G1), e as pontuações com mais de 36 determinaram o grupo com autismo mais grave (G2). Tendo em conta que a CARS serve para medir a gravidade da perturbação pareceu-nos adequado utilizar este ponto de corte uma vez que se considera autismo moderado ou grave a partir de 37 pontuações positivas na CARS. Todas as crianças foram ainda avaliadas com o Psychoeducational Profile-Revised (PEP-R)¹⁵, como medida do seu perfil desenvolvimental e comportamental.

As crianças foram reavaliadas três anos mais tarde, com os mesmos instrumentos, comparando-se os resultados dos dois grupos.

A Childhood Autism Rating Scale (CARS¹⁴) ajuda a identificar especificamente crianças com autismo (com dois anos ou mais) permitindo distingui-las de crianças com outras alterações do desenvolvimento. Para além disso, permite estabelecer a distinção entre autismo moderado a ligeiro e autismo grave. Graças à rapidez de administração, a CARS é um instrumento muito útil ao nível do reconhecimento e classificação de crianças com autismo. A escala avalia o comportamento em catorze áreas frequentemente afectadas, fornecendo ainda uma categoria mais geral de impressão acerca da forma como o autismo se manifesta na criança particular.

Estes itens incluem: relacionamento com as outras pessoas, imitação, resposta emocional, utilização do corpo, utilização dos objectos, adaptação às mudanças, respostas visuais, respostas auditivas, respostas e utilização do gosto, cheiro e tacto, medo ou ansiedade, comunicação verbal, comunicação não-verbal, nível de actividade, nível e consistência de respostas intelectuais, e impressão geral sobre o grau de autismo.

As pontuações para cada domínio variam entre um (dentro dos limites da normalidade) e quatro (sintomas autistas graves). A pontuação total varia entre 15 e 60, e o ponto de corte para o autismo é 30 (15-30 – não-autista; 30-36 – autismo ligeiro a moderado; 37-60 – autismo grave).

O Psychoeducational Profile-Revised (PEP-R¹⁵) acrescenta uma abordagem desenvolvimental à avaliação de crianças com autismo ou perturbações desenvolvimentais relacionadas. Consiste num inventário de competências e comportamentos que permitem identificar eventuais atrasos assim como padrões de aprendizagem idiossincráticos e/ou desviantes. O teste destina-se a crianças em idade pré-escolar e escolar, e com uma idade cronológica que varia entre os seis meses e os sete anos. O PEP-R permite-nos obter informação acerca do desenvolvimento nas áreas da imitação, percepção, motricidade fina, motricidade global, coordenação óculo-manual, realização cognitiva e realização verbal. Este teste identifica, ainda, graus de desvios comportamentais ao nível do relacionamento e afecto (interesse pelo outro e coopera-

ção), jogo e interesse pelos materiais, respostas sensoriais e linguagem.

Utilizámos os mesmos instrumentos nos dois momentos de avaliação para podermos comparar os resultados.

A CARS permitiu avaliar o grau de gravidade, e foi com base neste resultado que dividimos as crianças da amostra em dois grupos. O PEP-R permitiu obter um perfil de desenvolvimento e de comportamento nas áreas consideradas importantes nas perturbações do espectro do autismo, e avaliar as diferenças entre os dois grupos, nas diferentes áreas avaliadas através deste instrumento.

Os resultados obtidos através da aplicação dos instrumentos foram informatizados, permitindo a análise estatística através do SPSS 15 (SPSS Inc, Chicago).

Para alcançar os objectivos do estudo proposto desenvolveram-se vários procedimentos de análise dos dados. Realizou-se, em primeiro lugar, a análise exploratória dos dados, preservando as condições necessárias para o uso de testes paramétricos, com o objectivo de utilizar os testes estatísticos mais apropriados. O primeiro conjunto de procedimentos incluiu a análise exploratória para determinar a fidelidade dos dados, reduzir as variáveis, determinar a normalidade da distribuição da amostra e verificar a existência de *outliers* que pudessem influenciar os resultados de forma significativa.

Tendo em conta os objectivos desejados também se utilizou análise estatística descritiva e inferencial para caracterizar os participantes em relação às principais variáveis estudadas.

O terceiro conjunto de testes foi utilizado para determinar as associações simples entre CARS e PEP-R, através do cálculo do coeficiente de correlação momento produto de Pearson.

Com o objectivo de comparar os resultados da primeira e da segunda avaliação com o PEP-R e CARS, nos dois grupos e os resultados do nível de desenvolvimento avaliado com o PEP-R, entre o grupo um e dois aos seis anos, calculámos as diferenças de médias com recurso a teste t para variáveis dependentes.

Finalmente, para compreender se a CARS permite prever a evolução futura em termos comportamentais e desenvolvimentais, utilizámos a análise de regressão linear simples.

Resultados

1. Comparação entre o primeiro e o segundo momento de avaliação, para ambos os grupos, ao nível do PEP-R e da CARS:

Relativamente ao grupo um, encontraram-se diferenças estatisticamente significativas entre o primeiro e o segundo momento de avaliação ($p < .00$) em todas as áreas avaliadas pelo PEP-R, embora estas diferenças fossem menos acentuadas na área da coordenação óculo-manual ($p < .05$). Isto significa que entre os dois momentos de avaliação se verificaram progressos nas crianças ao nível do seu desenvolvimento. Nas

áreas avaliadas pela CARS, observaram-se diferenças significativas em todas as áreas excepto no que diz respeito ao nível e consistência das respostas intelectuais.

Relativamente ao grupo dois encontramos também diferenças significativas ($p < .01$) entre o primeiro e o segundo momento de avaliação, em todas as áreas avaliadas pelo PEP-R, embora estas diferenças fossem menos acentuadas na realização verbal. ($p < .01$).

Nas áreas avaliadas pela CARS, observaram-se diferenças significativas em todas as áreas, mas estas diferenças foram menos acentuadas ao nível da resposta ao gosto, cheiro e tacto ($p < .01$) e nível de actividade ($p < .01$). Em contrapartida, não se observaram diferenças estatisticamente significativas na consistência e nível de resposta intelectual, e no nível de impressão global.

O Grupo 2 apresentou, portanto, uma evolução menos favorável, ao longo do tempo, em algumas das áreas avaliadas através do PEP-R e da CARS.

2. Comparação entre os resultados obtidos pelo grupo 1 e pelo grupo 2 (PEP-R) na segunda avaliação:

Encontrámos diferenças estatisticamente significativas, na primeira avaliação com o PEP-R, ao nível da escala de desenvolvimento, nas áreas da imitação, motricidade fina e realização verbal, e ao nível da escala de comportamento, nas áreas do relacionamento e afecto, respostas sensoriais e jogo e interesse pelos materiais. Estes resultados são apresentados nas Figuras 1 e 2.

1. Relação entre a CARS e o PEP-R, e valor preditivo da CARS em termos desenvolvimentais:

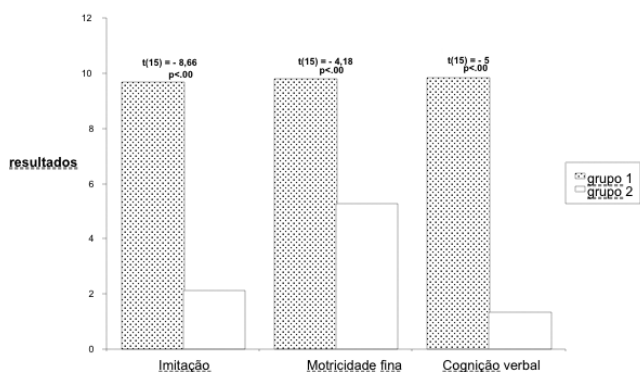


Figura 1. Comparação dos resultados entre os grupos um e dois ao nível do desenvolvimento

2. A CARS, administrada no momento de avaliação um apresenta correlações estatisticamente significativas com as subescalas do PEP-R, mais fortes ao nível da percepção (-.546, $p < .05$) e da realização verbal (-.803, $p < .01$) no momento de avaliação um, e ao nível da imitação (-.803, $p < .01$), no momento de avaliação dois.

A CARS administrada no momento de avaliação dois apresenta correlações estatisticamente significativas com as subes-

calas imitação (-.576, $p < .05$) e percepção (-.690, $p < .01$) do PEP-R.

Uma vez que se observaram correlações estatisticamente significativas entre a CARS e algumas das subescalas de desen-

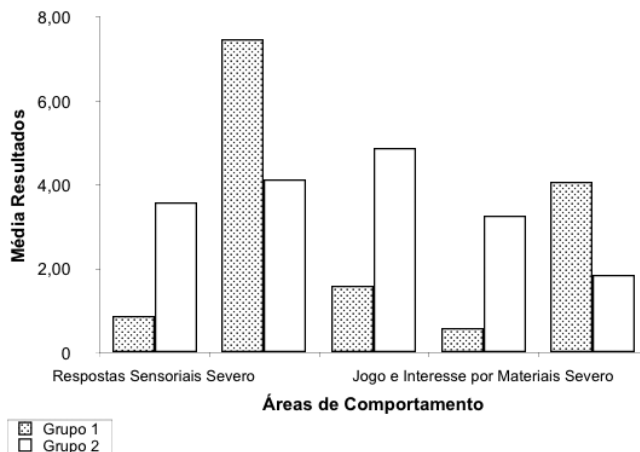


Figura 2. Comparação dos resultados entre os grupos um e dois no perfil comportamental

volvimento e também com algumas subescalas de comportamento do PEP-R, procedemos a uma análise de regressão linear simples para avaliar se a CARS poderá ter algum poder preditivo relativamente à evolução das crianças com autismo.

Como podemos observar na Figura 3, no momento de avaliação um, a CARS parece ter algum poder preditivo do desenvolvimento da criança, tal como este é avaliado pelo PEP-R, nas seguintes áreas:

Imitação no momento de avaliação um, explicando 21% da variação dos resultados ($p < .10$), apesar de a relação ser relativamente fraca;

Percepção (ou processamento da informação) no momento de avaliação 1, explicando 30% da variação dos resultados ($p < .05$);

Imitação no momento de avaliação dois, explicando 35% da variação dos resultados ($p < .05$);

Percepção (ou processamento da informação) no momento de avaliação dois, explicando 45% da variação dos resultados ($p < .01$);

Como podemos observar na figura 4, no momento de avaliação dois a CARS parece ter valor preditivo do desenvolvimento da criança, tal como este é avaliado pelo PEP-R, nas seguintes áreas:

Imitação no momento de avaliação dois, explicando 33% da variação dos resultados ($p < .05$);

Percepção (ou processamento da informação) no momento de avaliação 2, explicando 45% da variação dos resultados ($p < .01$).

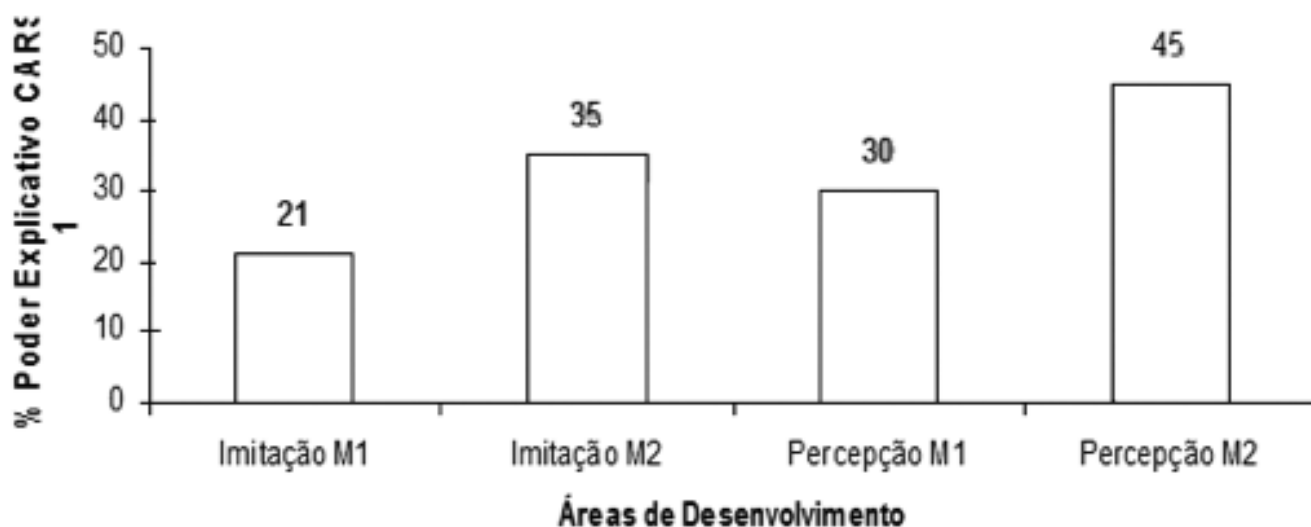


Figura 3. Valor preditivo da CARS, no momento um, nos resultados desenvolvimentais das crianças no momento um e no momento dois

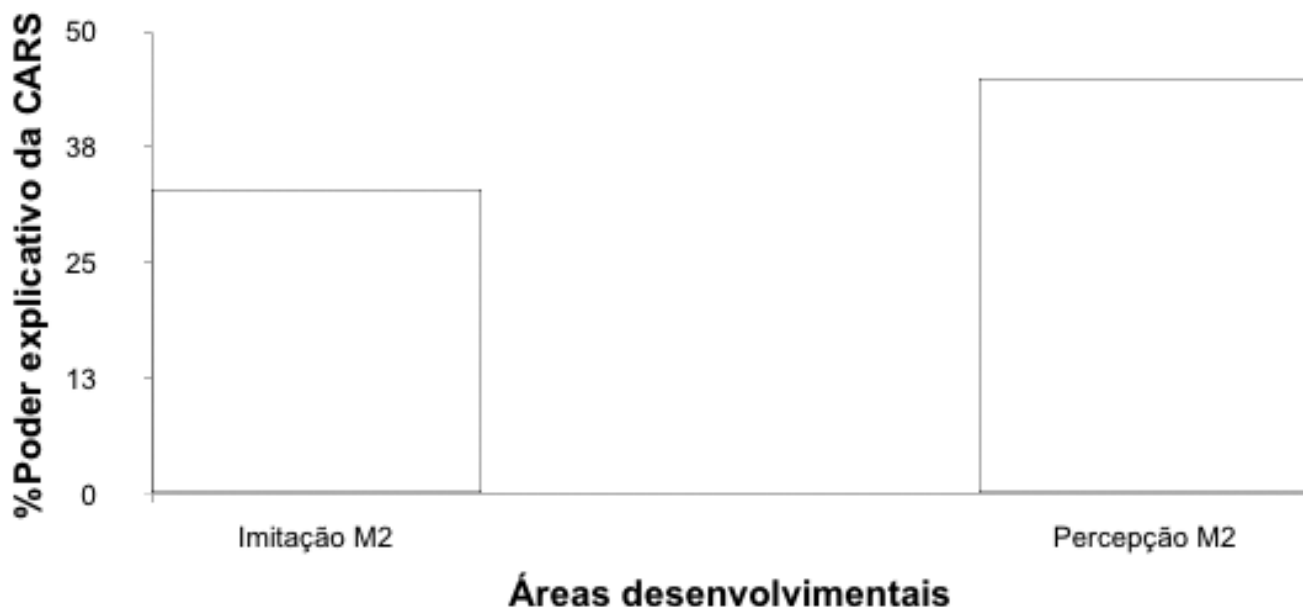


Figura 4. Valor preditivo da CARS, no momento dois, nos resultados desenvolvimentais da criança no PEP no momento dois

Discussão

O diagnóstico de PEA, efectuado aos três anos de idade, permaneceu estável aos seis anos. Parece confirmar-se assim a elevada estabilidade, referida noutros estudos¹⁶, quando o diagnóstico é feito por profissionais experientes, e confirmado através do recurso a critérios standardizados para o diagnóstico das PEA.

Optamos por eleger os três anos de idade como o momento ideal para a primeira avaliação pelo facto de vários estudos⁸ confirmarem que a validade da avaliação aos três anos é elevada, contrariamente à avaliação efectuada aos dois anos, a qual deverá ser interpretada com algumas reservas.

No presente estudo encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de melhor e de pior evolução,

na avaliação através do PEP-R, tal como está representado nas Figuras 1 e 2. Uma das vantagens que a utilização deste instrumento proporciona, em termos de abordagem desenvolvimental, é que nos permite obter uma avaliação das mudanças observadas ao longo do tempo em diversos domínios, os quais podem ser analisados separadamente.

Na escala de desenvolvimento, estas diferenças foram significativas nas áreas da imitação, motricidade fina e realização verbal. Na escala de comportamento, encontraram-se diferenças significativas nas áreas do relacionamento e afecto, respostas sensoriais, e jogo e interesse pelos materiais. O grupo de melhor evolução obteve resultados superiores em todas estas áreas, nos dois momentos de avaliação, o que demonstra que os instrumentos utilizados poderão ter algum valor preditivo.

O grupo de pior evolução obteve resultados que apontam para alterações graves ao nível das respostas sensoriais e do jogo e interesse pelos materiais, nos dois momentos de avaliação.

Os resultados também evidenciam a existência de correlações estatisticamente significativas entre a CARS e as subescalas do PEP-R, em particular com as áreas da percepção, realização verbal e imitação, na escala de desenvolvimento, e com as áreas de relacionamento e afecto, jogo e interesse pelos materiais, da escala de comportamento, tal como se pode verificar nas Figuras 3 e 4. Observou-se uma correlação entre a imitação, linguagem e percepção aos três anos com a avaliação da CARS e uma melhoria ao nível da realização cognitiva, imitação e jogo e interesse pelos materiais, no PEP-R, no momento de avaliação dois. Este estudo também permite concluir que a CARS parece ter um bom valor preditivo, relativamente ao desenvolvimento de crianças com PEA. Este valor preditivo é mais evidente nos domínios da imitação e percepção. Em contrapartida, o valor preditivo da CARS é menor nas fases mais precoces do desenvolvimento, altura em que o diagnóstico deverá ser estabelecido. Este aspecto será de particular importância para os clínicos que avaliam a criança nas primeiras fases do seu desenvolvimento, devendo pesquisar eventuais limitações em diversas competências, tais como a imitação, linguagem, interacção, percepção e atenção conjunta. A detecção precoce permitirá uma intervenção adequada e atempada, o que será essencial para uma evolução mais favorável.

Uma das principais limitações deste estudo prende-se com o facto de a amostra ser relativamente pequena e, para além disso, bastante heterogénea. De facto, os perfis de desenvolvimento e de comportamento obtidos pelas crianças da amostra são bastante variáveis, apesar de todas as crianças cumprirem os critérios de diagnóstico da perturbação do espectro do autismo, confirmado através da observação clínica por profissionais experientes, em ambos os momentos da avaliação e confirmadas com a CARS. Poderá ser útil, em futuras investigações, incluir a avaliação com outros instrumentos e com a última versão do PEP (PEP-3) que não estava ainda disponível no serviço à data da realização deste trabalho. A escolha do PEP e da CARS baseia-se no facto de terem subjacente o mesmo racional teórico o que facilita a análise e compreensão dos dados.

Julgamos que é necessária investigação adicional no sentido de replicar os resultados obtidos neste estudo, assim como o desenvolvimento de instrumentos mais fidedignos para definir precocemente subtipos e factores de definição de prognóstico nas perturbações do espectro do autismo.

Referências

- Hobson P. Autism and emotion. In Volkmar F, Paul R, Klin A, Cohen D (eds.). *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. 3rd Ed. Vol.1. New Jersey: John Wiley & Sons Inc; 2005.
- Begeer S, Koot H, Rieffe C, Terwogt MM, Stegge H. Emotional competence in children with autism: diagnostic criteria and empirical evidence. *Developmental Review* 2008;28:342-69. doi:10.1016/j.dr.2007.09.001
- Volkmar F, A Klin. Issues in the classification of autism and related conditions. In Volkmar F, Paul R, Klin A, Cohen D (eds.). *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. 3rd Ed. Vol.1. New Jersey: John Wiley & Sons Inc; 2005.
- Wing L. Past and future of research on Asperger syndrome. In Klin A, Volkmar F, Sparrow S (Eds.). *Asperger Syndrome*. New York: Guilford Press; 2005.
- Chawarska K, Volkmar F. Autism in infancy and early childhood. In Volkmar F, Paul R, Klin A, Cohen D (eds.). *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. 3rd Ed. Vol.1. New Jersey: John Wiley & Sons Inc; 2005.
- Rogers S, Cook I, Meryl A. Imitation and play in autism. In Volkmar F, Paul R, Klin A, Cohen D (eds.). *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. 3rd Ed. Vol.1. New Jersey: John Wiley & Sons Inc; 2005.
- Maestro S, Muratori F. How young children with autism treat objects and people: some insights into autism in infancy from research on home movies. In MacGregor E, Nuñez M, Cebula K, Gómez JC. *Autism: an integrated view from neurocognitive clinical and intervention research*. Oxford: Blackwell Publishing; 2008.
- Charman T, Taylor E, Drew A, Cockerill H, Brown JA, Baird G. Outcome at 7 years of children diagnosed with autism at age 2: predictive validity of assessments conducted at 2 and 3 years of age and pattern of symptom change over time. *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46:500 -13.
- Venter A, Lord C, Shopler E. A follow-up study of high-functioning autistic children. *J Child Psychol Psychiatry* 1992 33:487-507.
- Sparrow S, Balla D, Cicchetti D.. The Vineland adaptive behaviour scales. Circle Pines: American Guidance Service; 2004.
- MacGregor E, Nuñez M, Cebula K, Gómez JC. *Autism: an integrated view from neurocognitive clinical and intervention research*. Oxford: Blackwell Publishing; 2008.
- Mundy P, Burnette C. Joint Attention and neurodevelopmental models of autism. In Volkmar F, Paul R, Klin A, Cohen D (eds.). *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. 3rd Ed. Vol.1. New Jersey: John Wiley & Sons Inc; 2005.
- Szatmari P. Perspectives on the classification of Asperger syndrome. In Klin A, Volkmar F, Sparrow S (Eds.). *Asperger Syndrome*. New York: Guilford Press; 2005.
- Schopler E, Reichler RJ, Renner BR. *The Childhood Autism Rating Scale (CARS)*. Los Angeles: Western Psychological Services; 1988.
- Schopler E, Reichler RJ, Bashford A, Lansing MD, Marcus LM. *Individualized Assessment and Treatment for Autistic and Developmentally Disabled Children, Volume 1, Psycho educational Profile – Revised (PEP-R)*. Austin: PRO-E;1990.
- Lord C, Risi S, DiLavore PS, Shulman C, Thurm A, Pickles A. Autism from 2 to 9 years of age. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:694-701.