

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

**AVALIAÇÃO DA APRESENTAÇÃO FENOTÍPICA
COMPORTAMENTAL DO AUTISMO EM UMA
AMOSTRA DE FAMÍLIAS DE CRIANÇAS AUTISTAS
EM PORTO ALEGRE E REGIÃO METROPOLITANA**

MAURÍCIO MÖLLER MARTINHO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil
2004

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

**AVALIAÇÃO DA APRESENTAÇÃO FENOTÍPICA
COMPORTAMENTAL DO AUTISMO EM UMA
AMOSTRA DE FAMÍLIAS DE CRIANÇAS AUTISTAS
EM PORTO ALEGRE E REGIÃO METROPOLITANA**

MAURÍCIO MÖLLER MARTINHO

**Orientador: Lavínia Schüler Faccini
Co-orientador: Cleonice Alves Bosa**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para a obtenção do título de Mestre

Porto Alegre, Brasil
2004

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra. Lavínia Schüler Fachini, pela sua orientação sempre aberta e entusiasmada e especialmente, por aceitar este pesquisador iniciante com uma nova proposta de pesquisa.

À Dra. Cleonice Alves Bosa, minha co-orientadora por sua ajuda inestimável na seleção dos instrumentos utilizados nesta pesquisa e por compartilhar seu conhecimento sobre o assunto.

Ao Dr. Renato Zamora Flores por sua ajuda e contribuição desde as fases iniciais do projeto, e especialmente, pela ajuda nas avaliações estatísticas do trabalho.

À Dra. Newra Rotta pelo exemplo de valorização e dedicação a pesquisa e ao ensino, com quem aprendi um pouco mais o que significa ser professor.

Aos demais professores do de Pós Graduação em Ciências Médicas: Pediatria.

À Dra. Claudia Hofheinz Giacomoni, minha esposa, pelo apoio, amor e dedicação, sempre pronta a me ajudar em cada etapa deste projeto.

Aos meus pais, por, de alguma forma, terem estimulado em mim o hábito de buscar respostas para as minhas perguntas, o que me trouxe até aqui.

Ao Dr. Daniel Fuentes pela cedência e auxílio no processamento dos escores do ITC de Cloninger.

À Dra. Carmem Beatriz Ely, pelo amor, exemplo e carinho que sempre demonstrou por mim, e pela cedência do seu consultório para a realização de algumas das entrevistas.

Aos acadêmicos Anne Orgler Sordi, Bianca Gubiani Ferreira, Leonardo Marques, Lucia Benetti e Taiane Luz da Silveira pelo auxílio e esforço durante as longas horas de coleta de que participaram.

Ao Dr. Luis Augusto Paim Rohde pela análise do projeto inicial e pelas suas contribuições.

Aos secretários Rosane Blanguer e Elmo Jurandir Antunes Cardoso, por estarem sempre disponíveis e incansáveis na solução de problemas, no apoio, logística e pela amizade dispensada nestes dois anos de trabalho.

Ao Dr. Alfredo Cataldo Neto, que me guiou nas primeiras experiências com pesquisa, e sempre me apoiou e estimulou neste caminho.

À Dra. Norma Utiguaçu Escosteguy, com quem aprendi e ainda aprendo muito sobre a arte de cuidar de crianças e adolescentes.

Ao Dr. Donald Jay Cohen (*in memorian*), que mesmo no curto espaço de tempo que convivemos, me mostrou que realmente valia a pena seguir o caminho que desejava.

Ao CENESPI – Centro de Estudos de Psiquiatria Integrada, pela cedência do equipamento audiovisual utilizado nesta pesquisa.

Aos professores e preceptores do Departamento de Psiquiatria da FAMED/ PUCRS, por me guiarem na aprendizagem da psiquiatria e, em especial, a equipe de psiquiatria infantil, por me acolherem em todos estes anos, propiciando um aprendizado rico.

Às crianças e seus pais que de maneira alegre e aberta, se dispuseram a me ajudar neste estudo, pelo aprendizado que me proporcionaram e principalmente por partilharem comigo a história de suas vidas.

Aos professores e professoras, técnicos e voluntários das escolas e instituições onde realizei este trabalho, por sua dedicação no auxílio da realização desta tarefa.

SUMÁRIO

Agradecimentos.....	3
Lista de abreviaturas.....	6
Lista de tabelas.....	7
Resumo.....	8
Summary.....	9
1. Introdução.....	10
2. Revisão da Literatura.....	12
2.1. Diagnóstico e Classificação do Autismo.....	12
2.2. Genética do Autismo.....	16
2.3. Fenótipo Amplo do Autismo.....	19
3. Metodologia Detalhada.....	23
4. Referências Bibliográficas.....	29
5. Artigo Científico Original – Português.....	37
6. Artigo Científico Original – Inglês.....	60
7. Anexos.....	82

LISTA DE ABREVIATURAS

- ADI-R - *Autism Diagnostic Interview – Revised*
- ADT – Autodirecionamento total
- ATT – Autotranscendência Total
- BNT – Busca de Novidades Total
- Brinq – Brinquedo
- CID – 10 – Classificação Internacional de Doenças – 10^a edição.
- CL – Comunicação e linguagem
- CT – Cooperatividade Total
- DGT – Dependência de Gratificação Total
- DNA – Ácido Desoxirribonucléico
- DSM – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
- DSM – IV - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition*
- DSM - III - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Third Edition*
- DZ – Dizigótico
- EDS – Escala de Esquiva e Desconforto Social
- EDT – Esquiva de Dano Total
- EEG – Eletroencefalograma
- Est – Comportamento estereotipado/ autolesivo
- FAA – Fenótipo Amplo do Autismo
- HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- ICRR – Interesses e comportamentos restritos e repetitivos
- Int – Interação social/ linguagem/ comunicação
- ISR – Interação Social Reciproca
- ITC – Inventário de temperamento e caráter de Cloninger
- MMR – *Measles, mumps and rubella* (Sarampo caxumba e rubéola (Vacina Tríplice))
- MZ – Monozigótico
- PERT – Persistência Total
- Q.I. – Quociente de Inteligência
- SPSS - *Statistical Package for Social Science*

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Caracterização dos pacientes..... p. 110
- Tabela 2.** Caracterização dos pais..... p.111
- Tabela 3.** Descrição dos escores dos instrumentos: ADI-R, Protocolo de Bosa e EDS..... p.112
- Tabela 4.** Descrição dos escores do ITC..... p.113
- Tabela 5.** Correlação dos escores do Protocolo de Bosa e EDS..... p.114
- Tabela 6.** Correlação dos escores do ITC e ADI-R..... p.115
- Tabela 7.** Diferenças entre probandos e controles quanto às dimensões do ITC..... p.116

RESUMO

O autismo é um transtorno neuropsiquiátrico caracterizado por um padrão de atraso e de déficits no desenvolvimento das habilidades sociais, da comunicação e por um repertório restrito de atividades e interesses. O início deste transtorno dá-se nos primeiros anos de vida. O autismo apresenta uma alta herdabilidade e uma etiologia heterogênea, com o provável envolvimento de vários genes. Estudos recentes sugerem que características presentes nos pais de crianças com autismo apresentam paralelo com as apresentações de traços associados nos filhos. Este estudo avaliou 15 famílias de autistas, de Porto Alegre e região metropolitana, e controles. Foram utilizados quatro instrumentos de avaliação no estudo: dois avaliando as características nos filhos (ADI-R e Protocolo de Bosa) e dois aplicados aos pais (ITC e EDS). Os resultados deste estudo apontaram para a confirmação da agregação familiar de características fenotípicas herdadas independentemente. Apesar de diferirem dos resultados dos controles (pais de crianças com desenvolvimento típico), não comprovou-se a existência de uma diferença significativa na severidade de apresentações fenotípicas em pais de crianças autistas. Foi possível estabelecer a presença de uma configuração de características fenotípicas ligadas a aspectos do autismo em pais e crianças com autismo. Esta pesquisa aponta pistas para a existência de um padrão de herança dentro das famílias autistas.

PALAVRAS CHAVE: Transtorno autista; Fenótipo amplo do autismo; Genética do autismo; estudos familiares.

SUMMARY

The autism is a neuropsychiatric disturbance characterized by a retard pattern and by deficits in the development of the social abilities, of communication and by a restricted repertory of activities and interests. The beginning of this disturbance occurs at the first years of life. The autism presents a high inheritability and a heterogeneous etiology, with the probable involvement of several genes. Recent studies suggest that present characteristics in the parents of children with autism present parallel with the presentations of associated features in the children. This study evaluated 15 families of autists, from Porto Alegre and metropolitan region and controls. Four evaluation instruments was utilized in the study: two of them evaluating the characteristics in the children (ADI-R and Bosa's Protocol) and two of them applied to the parents (TCI and SAD). The results of this study pointed to the confirmation of the familiar aggregation of independently inherited phenotypical characteristics. Albeit they differ from the controls results (parents of children with typical development), it was not possible to prove the existence of a significative difference in the severity of phenotypical presentations in parents of autistic children. It was possible to establish a presence of a configuration of phenotypical characteristics connected to autism aspects in parents and children with autism. This research indicates clues for the existence of a inheritance pattern within the autistic families.

KEYWORDS: Autistic disorder; broad autism phenotype; autism genetics; Family Studies

1. INTRODUÇÃO

A primeira descrição clínica do autismo foi feita por Leo Kanner no clássico artigo de 1943, “*autistic disturbances of affective contact*” (Kanner 1943). Neste trabalho, ele descreveu um grupo de 11 crianças que, ao contrário daquelas com desenvolvimento típico, nasciam com uma inabilidade para a interação social. Paradoxalmente, estas crianças demonstravam extrema atração por objetos inanimados. Neste estudo, Kanner já apontou como uma das possíveis causas do autismo, aspectos inatos, biológicos. Ele supôs que aquelas crianças teriam nascido com uma inabilidade biológica para a formação dos processos necessários para o estabelecimento do contato afetivo com as outras pessoas (Kanner 1943; Eisenberg 2001).

O autismo, bem como os transtornos globais do desenvolvimento, são transtornos neuropsiquiátricos caracterizados por um padrão de atraso e de déficits no desenvolvimento das habilidades sociais, da comunicação e por um repertório restrito de atividades e interesses. O início destes transtornos dá-se nos primeiros anos de vida, causando danos em diversos aspectos do desenvolvimento (Gillberg 1993; AACAP Official Action 1999). O diagnóstico do autismo, portanto, depende da identificação de um prejuízo qualitativo em cada uma das três áreas: interação social; comunicação; e interesses restritos e repetitivos (APA 1994).

Entre as desordens genéticas complexas na psiquiatria, o autismo é uma das que apresentam maior herdabilidade. Estudos com gêmeos e irmãos demonstraram uma alta taxa de herdabilidade no autismo. Gêmeos monozigóticos têm 60% de chance de apresentar autismo, enquanto gêmeos dizigóticos têm a mesma taxa que irmãos não gêmeos, que é de 4,5% (VanderWeele e Cook 2003). Apesar desta alta herdabilidade, o autismo apresenta uma etiologia heterogênea, com o provável envolvimento de vários genes e regiões cromossômicas. Cada gene pode trazer uma contribuição diferente para a apresentação da

patologia, exacerbando uma característica particular. Também pode ocorrer que variantes diferentes do mesmo gene produzam diferentes apresentações clínicas. Quando a ocorrência conjunta de um determinado número de genes atinge um certo limiar, o sujeito passa a apresentar um risco aumentado para o desenvolvimento da doença. Uma ocorrência em menor número, atingindo um ponto próximo a este limiar, poderia resultar em um fenótipo amplo do autismo, identificado em familiares de pacientes com este transtorno (Lord et al. 2001).

Estudos com gêmeos e famílias têm confirmado esta observação (Piven 2001). Evidencia-se uma agregação familiar de déficits sociais e de comunicação, assim como de alguns comportamentos repetitivos, em membros destas famílias (Bolton et al. 1994; Bailey et al. 1995). Resultados preliminares de estudos recentes sugerem que quatro fatores (déficit de comunicação, déficits cognitivos, comportamento ansioso-rígido e déficits sociais) presentes nos pais de crianças com autismo apresentam paralelo com as apresentações de características associadas nos filhos (Piven 2001).

Tendo estes fatos em vista, o presente trabalho tem como objetivo contribuir para o delineamento destas relações entre a apresentação fenotípica das características associadas ao autismo em pais e seus filhos, em famílias onde há a ocorrência desta doença em nosso meio. Além disso, objetiva preparar terreno para estudos que visem à busca de genes que aumentem a susceptibilidade para o surgimento desta condição.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DO AUTISMO

Leo Kanner apresentou o seu primeiro relato a respeito do autismo em 1943, como parte de uma série de artigos transcritos de um simpósio sobre as habilidades das crianças para a formação dos contatos afetivos. Neste trabalho, Kanner apresentou através de uma bela descrição clínica, um grupo de 11 crianças que exibiam como traço comum uma aparente inabilidade congênita de relacionar-se com as outras pessoas, o que contrastava com as suas habilidades para lidar com objetos inanimados (Kanner 1943; Volkmar 1995; AACAP Official Action 1999; Eisenberg 2001). Sua descrição destas crianças com “distúrbios autísticos do contato afetivo” estava fortemente embasada em dados e teorias do desenvolvimento infantil. Entre essas, destacavam-se os trabalhos sobre desenvolvimento social normal de bebês e crianças de Gesell, que demonstravam que as crianças normais, já muito cedo, desenvolvem grande interesse nas interações sociais (Volkmar et al. 1997).

Ainda neste trabalho, Kanner destacou a existência de fortes traços obsessivos nos pais destas crianças. Também chamou sua atenção que poucos desses pais fossem realmente afetuosos e calorosos. Ele descreveu-os como apresentando um limitado interesse genuíno nas pessoas. O que talvez lhe escapou foi a real relação entre causa e efeito nestes fatos. No entanto, ele assinala que na falta de um histórico mais amplo da vida destas crianças, não era possível atribuir o seu quadro exclusivamente às suas primeiras relações com os pais (Kanner 1943; AACAP Official Action 1999).

Apesar da qualidade conceitual das definições de Kanner, cedo já surgiram os obstáculos às novas idéias. A gravidade da apresentação da síndrome autística e a confusão causada pelo compartilhamento do uso do termo autismo com as definições de esquizofrenia de Bleuler levaram aos primeiros questionamentos. Na década de 1950, foram feitas as primeiras especulações se o autismo não seria uma forma precoce de esquizofrenia (Volkmar et al. 1997).

Durante as décadas seguintes, foram estes conceitos que prevaleceram nos trabalhos com as crianças autistas. Isto fica evidenciado pela ausência do autismo como categoria diagnóstica nos manuais de classificação da época. Na primeira (1952) e na segunda (1968) edições do DSM, apenas o termo esquizofrenia infantil estava oficialmente disponível para qualificar a criança autística. Foi somente na terceira edição do DSM (DSM – III) em 1980, que o autismo apareceu nas classificações oficiais, estando incluído em uma nova classe de distúrbios, os transtornos invasivos do desenvolvimento (Gillberg 1993).

O desenvolvimento da Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição (CID – 10) foi realizado de forma muito próxima ao do DSM – IV. Os sistemas de classificação internacional e americano são fundamentalmente relacionados e compartilham em algum grau uma abordagem comum e a codificação diagnóstica. Em ambos os sistemas, para o diagnóstico do autismo, é necessário o preenchimento de pelo menos seis critérios. Destes, pelo menos dois critérios devem estar relacionados a alterações qualitativas das interações sociais recíprocas; um relacionado a prejuízos qualitativos na comunicação verbal e não verbal, e no brincar imaginativo; e um a repertórios de interesses e comportamentos restritos, estereotipados e repetitivos. Além disso, a instalação do quadro deve se dar antes dos 3 anos de idade (Gillberg 1993; OMS 1993; Bosa e Callias 2000).

Os prejuízos apresentados pelos pacientes autistas na área social são amplos. Incluem deficiências no uso de múltiplos comportamentos não-verbais que possibilitam a interação

social, tais como contato visual direto, posturas corporais e expressão facial. Pode estar presente um fracasso no desenvolvimento de relações com seus pares, se comparado ao que seria apropriado ao seu nível de desenvolvimento. Da mesma maneira é aparente uma falta de tentativas de compartilhar prazer, interesses e realizações, demonstrada pela ausência de mostrar, apontar e trazer objetos de interesse para as pessoas. Há uma marcante falta de reciprocidade social e emocional, não participando de brincadeiras, preferindo atividades solitárias ou incluindo os outros apenas como auxílios “mecânicos” ou instrumentos. A consciência da existência do outro encontra-se prejudicada, ignorando até mesmo irmãos, com uma falta completa da empatia (Gillberg 1993; Volkmar 1995; Volkmar et al. 1997; AACAP Official Action 1999).

O prejuízo na comunicação afeta tanto as habilidades verbais quanto as não-verbais. Há um atraso ou até mesmo a ausência de desenvolvimento da linguagem falada sem que haja uma tentativa deliberada para uma compensação por outros meios. Em indivíduos onde o desenvolvimento da fala se dá, nota-se um acentuado prejuízo na capacidade de iniciar ou continuar uma conversação. Frequentemente, o uso da linguagem é feito de maneira estereotipada e repetitiva, com a reprodução de palavras ou frases, ou idiossincrática, onde a sua linguagem é entendida apenas pelas pessoas familiarizadas com o estilo de comunicação da criança. As brincadeiras imaginativas, em geral, estão ausentes ou apresentam-se prejudicadas. Os indivíduos autistas tendem a não se envolver em jogos de imitação adequados ao seu desenvolvimento, e quando o fazem, é de modo mecânico ou fora de contexto (Gillberg 1993; Volkmar 1995; Volkmar et al. 1997; Lord e Paul 1997; AACAP Official Action 1999).

Estas crianças têm padrões restritos, repetitivos e estereotipados de comportamento, interesses e atividades. Este pode manifestar-se pela existência de uma preocupação absorvente com padrões estereotipados e restritos de interesse, anormais em foco e

intensidade, tais como acumular dados estatísticos sobre um esporte, conhecer todas as marcas e modelos de carros, etc.. A adesão a rotinas ou rituais específicos e não funcionais, de maneira inflexível é comum, insistindo na mesmice e manifestando resistência ou mesmo sofrimento frente a mudanças triviais como alterações em seu quarto de dormir ou modificações em seu itinerário para a escola. Pode-se observar a presença de maneirismos motores estereotipados e repetitivos, envolvendo partes do corpo (mãos) ou o corpo todo (balançar-se). Anormalidades na postura podem estar presentes (caminhar na ponta dos pés). Uma preocupação persistente com partes de objetos também é característica (Gillberg 1993; APA 1994; Volkmar 1995; Volkmar et al. 1997; AACAP Official Action 1999).

As manifestações da severidade do transtorno podem variar de casos graves até relativamente leves. A tendência atual é de conceitualizar o autismo como um espectro de categorias diagnósticas relacionadas, os chamados transtornos do espectro autista. O espectro inclui casos clássicos de autismo, definidos pela presença de importantes déficits nos três domínios de relevância, até casos que incluem significativos déficits sociais, mas sem transtornos na comunicação e/ ou sem comportamentos repetitivos (Lord e Volkmar 2002).

Estudos epidemiológicos sugerem que a taxa de prevalência dos transtornos autistas, averiguada por pesquisas onde o diagnóstico é mais rigidamente definido, é de um a dois casos por 10.000 indivíduos (Volkmar 1995; AACAP 1999). Nos estudos epidemiológicos iniciais, a prevalência do autismo foi estimada em quatro a cinco casos por 10.000 indivíduos. Trabalhos recentes, com metodologia rigorosa, têm obtido taxas de ocorrência de aproximadamente um caso para cada 1.000 indivíduos (Fombonne 1998; AACAP Official Action 1999). Esta taxa aumenta para duas ocorrências em cada 1.000 sujeitos em um estudo que considera os critérios dos transtornos do espectro autista (Bryson 1997; Fombonne et al. 2001). Estas discrepâncias devem-se, provavelmente, as alterações no modo como o autismo é definido e diagnosticado ao longo do tempo. No Brasil, na ausência de dados oficiais, a

Associação Brasileira de Autismo calcula que existam cerca de 600.000 pessoas com a doença (Bosa e Callias 2000). O autismo é mais comum em meninos que em meninas, com razão sexual em torno de 3:1 e 4:1 (Gillberg 1993; Fombonne 1998; AACAP Official Action 1999). Estas taxas são encontradas em estudos populacionais com o diagnóstico pela definição estrita de autismo. Em estudos que fizeram uso de definições mais amplas, a razão pareceu variar de acordo com o Q.I., variando de 2:1 nos casos com déficit cognitivo severo a taxas de 3:1 ou 4:1 naqueles mais capazes cognitivamente (Gillberg 1993; Bryson 1997).

2.2. GENÉTICA DO AUTISMO

O autismo é uma das doenças onde os fatores genéticos têm um importante papel na determinação da etiologia (herdabilidade). A evidência mais forte para a alta herdabilidade do autismo vem de estudos de gêmeos (Folstein e Rutter 1977; Bailey et al. 1995; Cook 2001; VanderWeele e Cook 2003). Gêmeos monozigóticos têm demonstrado ter uma taxa de concordância maior do que gêmeos dizigóticos em vários estudos. O gêmeo monozigótico de um paciente com autismo, compartilhando virtualmente 100% do DNA nuclear, tem aproximadamente 60% de chance de ter autismo. No caso dos transtornos do espectro autista este número sobe para 90%. O gêmeo dizigótico de um paciente, compartilhando 50% do material genético, tem aproximadamente o mesmo risco de um irmão não-gêmeo, algo em torno de 4,5%. O risco em qualquer recém-nascido na população em geral é de aproximadamente 0,2% de ter autismo. Estas diferenças constituem uma forte evidência de que o autismo apresenta uma das mais altas herdabilidades dentre as doenças de herança complexa na psiquiatria.

O autismo não é uma doença com etiologia uniforme, é uma síndrome. E assim como outras síndromes, os vários casos são mantidos agrupados por sinais e sintomas e não pela etiologia. Quando consideramos a genética do autismo, bem como de outras doenças complexas, a heterogeneidade é o primeiro elemento a ser considerado (Szatmari et al. 2000; Pickles et al. 2000; Cook 2001). A grande diferença de risco entre irmãos que compartilham 50% e 100% do seu DNA aponta para uma doença com um padrão de herança poligênica, onde mais de um gene é responsável pela transmissão da característica. A análise de dados de famílias tem levado as mais variadas estimativas, indo de 2 até 100 variações genéticas interagindo para contribuir para a suscetibilidade para o autismo (Pickles et al. 1995; Folstein et al. 1998; Risch et al. 2000).

Existem muitas formas dos vários genes envolvidos interagirem para causarem o fenótipo. Dois a quatro genes podem atuar em conjunto para causar o autismo. Também pode haver um grande número de genes que trabalham em conjunto em diferentes combinações para o surgimento da doença, havendo variações de família para família com respeito a quais genes o indivíduo afetado apresenta. Outra possibilidade é que um ou dois genes são necessários para o surgimento da enfermidade, mas vários outros determinariam a severidade ou a expressão do fenótipo (Rutter et al. 1997; Folstein et al. 1998; Folstein et al. 1999). Os rastreios (“*scans*”) de genoma no autismo que têm sido publicados nos últimos anos confirmam as hipóteses de heterogeneidade. Os achados destes estudos não apresentaram consistência suficiente, tampouco foram replicados por outros trabalhos semelhantes. Estes são os resultados esperados pela lógica da heterogeneidade. Isto pode também sugerir que a heterogeneidade clínica estaria diretamente relacionada à heterogeneidade de *locus* (o mesmo genótipo sendo determinado por alterações em posições diferentes no mesmo gene) (State et al. 2000; Cook 2001). Até os genes responsáveis serem identificados, e todas as variantes

serem determinadas, somente é possível especular sobre a real natureza da heterogeneidade do autismo.

Quanto ao papel que as causas ambientais apresentam na determinação do quadro autista, há controvérsias (Cook 2001). Alguns autores apontam que 90% de herdabilidade, como no caso do autismo, deixam um grande espaço para a determinação do aparecimento desta condição ser devido a causas ambientais. Há um grande número de teorias quanto a possíveis causas ambientais. Os eventos pré e peri-natais já foram relatados como apresentando alta incidência na história das crianças com autismo quando comparado com seus irmãos e com controles normais (Nelson 1991; Rodier e Hyman 1998). Porém, é mais provável que isto seja uma consequência do transtorno em si e não uma das causas do autismo (Bolton et al. 1994; Bolton et al 1997). Foram ainda relacionadas com o surgimento do quadro as idades maternas avançada, a ordem do nascimento, a toxemia, as infecções virais no período neonatal, os sangramentos gestacionais. Igualmente foram apontados como patógenos ligados ao surgimento do autismo o citomegalovírus, os vírus do herpes simples e da rubéola. Vários fatores ambientais são aventados, mas sem uma confirmação da sua participação no surgimento do autismo (Rodier e Hyman 1998; Rodier 2002). Algumas teorias ligadas a mecanismos patogênicos exógenos aguardam ainda confirmação (Barney 2002). A teoria dos opióides propõe que o autismo deve-se a uma sobrecarga de opióides no sistema nervoso central, que deriva provavelmente de uma falha na digestão de glúten e caseínas. Alguns estudos têm relacionado o início da regressão autística a imunização contra as doenças exantemáticas, através da vacina MMR (Wakefield et al. 1998; DDS 1999; Wakefield e Montgomery 2000; Rodier 2002). Esta dispararia um gatilho do surgimento da patologia, associado a uma predisposição genética para o autismo. Um estudo dinamarquês atualizado apresenta fortes evidências que contrariam esta teoria (Madsen et al. 2002). Um recente estudo em nosso meio apontou como possíveis causas ambientais à doença crônica materna;

infecção congênita; e período de hospitalização pós-parto do recém-nascido (Missaglia et al. 2004).

Várias desordens cromossômicas têm sido relatadas no autismo. Estas anormalidades podem ser características de sub-síndromes específicas. Igualmente estas apontam para a localização cromossômica de um gene que pode apresentar outros tipos de mutações. Conseqüentemente, pesquisadores podem ter pistas de um gene ou grupo de genes que possa ser estudado sem que anormalidades cromossômicas estejam visíveis (Ashley-Koch et al. 1999; Barret et al. 1999; Risch et al. 1999; Folstein e Mankoski 2000; Maddox et al. 2000; Maestrini et al. 2000; Skuse 2000; State et al. 2000; Tanguay 2000; Vincent et al. 2000; Bolton et al. 2001; Wassink et al. 2001; Wolpert et al. 2001; Kim et al. 2002; Philippe et al. 2002; VanderWeele et al. 2002). Dentre estas, a mais freqüente parece ser as duplicações do cromossomo 15q11-q13, aparecendo em 1 a 3% dos casos.

2.3. FENÓTIPO AMPLO DO AUTISMO

Uma questão importante e que é peculiar à psiquiatria diz respeito às dificuldades em definir os fenótipos. Um achado adicional dos estudos genéticos é que, pelo menos da maneira como as deficiências genéticas são encaradas, os limites entre as desordens podem não coincidir com as maneiras pelas quais as distinções diagnósticas são feitas nas classificações predominantes. A susceptibilidade genética para o autismo vai além dos limites diagnósticos tradicionais para incluir déficits sociais e na comunicação qualitativamente similares, porém mais amenos, em indivíduos de inteligência normal (Folstein et al. 1998; Rutter et al. 1999).

A propensão genética para o autismo aparenta ser expressa não apenas como a síndrome completa do autismo, mas como características qualitativamente similares, porém mais brandas, e que agrupadas têm sido referidas como constituindo o fenótipo amplo do autismo (Folstein et al. 1998; Tanguay 2000; Piven 2001). Há, provavelmente vários genes de doenças envolvidos, resultando em desordens genéticas separadas em indivíduos com fenótipos comportamentais similares. O fenótipo comportamental do autismo é complexo e pode aumentar a probabilidade de que doenças diferentes sejam incluídas nos mesmos estudos genéticos (Monaco e Bailey 2001).

Estudos familiares e com gêmeos sugerem que esta transmissão familiar do autismo estende-se em um espectro de déficits sociais e comportamentais que caracterizam os indivíduos que tem déficits importantes dentro do espectro do autismo, mas que não preenchem critérios formais para o diagnóstico de autismo (Bailey et al. 1998; Szatmari et al. 2000; Tanguay 2000; Lord et al. 2001). O estudo com gêmeos de Folstein e Rutter (1977) foi o primeiro estudo sistemático a sugerir a existência do fenótipo amplo do autismo. Neste estudo, a concordância para autismo em gêmeos MZ versus DZ foi de 36% e 0%, respectivamente, ao passo que a concordância para uma apresentação fenotípica mais ampla, foi de 82% versus 10% em pares MZ's comparados com DZ's (Folstein e Rutter 1977; Tanguay 2000). Esta observação levou a proposta, por parte dos autores, da hipótese de que talvez o que era herdado nas famílias de indivíduos autistas não era necessariamente o autismo, mas uma forma mais branda da síndrome completa. Estudos com famílias e gêmeos tem confirmado esta observação (Piven 2001).

Os casais de pais em famílias com uma incidência de mais de um caso de autismo foram relatados como apresentando: elevadas taxas de características particulares de personalidade – rígidos, ansiosos, reservados, hipersensíveis a críticas; poucas amizades próximas; déficits de comunicação – incluindo uma história de atraso na aquisição da

linguagem, déficits de fala e linguagem pragmática; déficits cognitivos no Q.I. de execução, função executiva, nomeação rápida automatizada, e compreensão de leitura (Piven e Palmer 1997; Piven et al. 1997; Folstein et al. 1998).

Piven (Piven 2001) descreve seus estudos de avaliação direta de familiares de probandos autistas e controles para melhor definir o fenótipo amplo do autismo. Resultados preliminares da análise fatorial dos dados de suas pesquisas sugerem que quatro fatores (déficits de comunicação, déficits cognitivos, comportamento rígido-ansioso, e déficits sociais) apresentam paralelo com quatro fatores subjacentes a estrutura do FAA. O mesmo trabalho também sugere que estes fatores nos pais são seletivamente e significativamente correlacionados às apresentações qualitativamente similares nos seus filhos autistas, mas não com outras apresentações não-similares. Estes achados sugerem que estes componentes do FAA podem estar ligados às mesmas causas, tanto nos autistas quanto nos seus familiares portadores do FAA.

Trabalhos sugeriram que, para estudos genéticos do fenótipo do autismo, estes não podem estar restritos ao fenótipo clássico. Tais pesquisas sugerem o uso de medidas quantitativas de reciprocidade social, comportamentos e interesses repetitivos, com uma quantificação separada do nível de linguagem expressiva e inteligência não verbal que refletiriam mais acuradamente a extensão dos fenótipos comportamentais nos transtornos do espectro autista (Fombonne et al. 1997; Folstein et al. 1999; Pickles et al. 2000; Leal 2001). Estas medidas quantitativas padronizadas do comportamento permitiriam não apenas a inclusão de indivíduos com os transtornos do espectro autista em estudos genéticos, mas poderiam refletir de maneira mais apurada o fenótipo do espectro autista identificado em estudos familiares e de gêmeos (Leal 2001).

A identificação dos componentes do fenótipo amplo do autismo segregados independentemente em familiares de indivíduos autistas pode fornecer uma relação de

características que, quando presentes em conjunto, podem interagir para produzir o autismo. Os genes associados a este transtorno podem ser pleiotrópicos (múltiplos efeitos fenotípicos de um gene único ou de um par de genes), daí resultando a expressão clínica variável desta doença (Cook 2001). A inclusão destas informações a respeito da manifestação do fenótipo amplo do autismo em familiares nas análises de segregação do autismo pode fornecer informações importantes e uma abordagem complementar para a confirmação dos genes por trás deste transtorno (Piven et al. 1997; Folstein et al. 1998; Piven 2001; Spiker et al. 2002).

Conforme Hounie (2003), um primeiro passo para estudos que identifiquem os genes de relevância de fenótipos ambientais é a definição da apresentação destes em grupos familiares. Sendo esta a etapa que fundamenta os passos seguintes destas investigações, os sofisticados estudos de genética molecular (Rutter 1996; Hounie 2003).

3. METODOLOGIA DETALHADA

Hipótese: O que é herdado no autismo não é a doença, mas características que somadas apresentam o quadro da síndrome. Estas características estariam presentes nos pais das crianças afetadas de maneira mais branda do que na doença, sendo possível identificar uma correlação destas características nos pais e nas crianças.

Objetivo Geral: Identificação dos componentes fenotípicos segregados independentemente nas famílias de autistas e a caracterização de um perfil de comportamentos nos pais que podem ou não ser condicionados a genes relacionados a esta patologia em estudos futuros.

Objetivos Específicos: Os objetivos específicos foram:

- (1) Analisar as características fenotípicas: aspectos da personalidade e habilidades sociais, determinadas para autismo (fenótipos independentes) em uma amostra composta por pacientes autistas e seus pais;
- (2) Comparar a presença destes fenótipos independentes para autismo presentes nos pais de autistas em relação a uma amostra de pais de crianças que não apresentavam patologia autística aparente;
- (3) Procurar estabelecer uma correlação entre os escores encontrados nos instrumentos Inventário de Temperamento e de Caráter de Cloninger (ITC), Escala de Esquiva e Desconforto Social de Watson e Friend (EDS) em pais de autistas e no instrumento Autism Diagnostic Interview – Revised (ADI-R) em seus filhos.

Delineamento: Estudo transversal, observacional.

População e amostragem: Pacientes autistas, com idade entre 3 e 14 anos na época do estudo e seus respectivos pais. Estes pacientes foram localizados em diversas instituições de apoio, de ensino e de tratamento ao autista em Porto Alegre e Região Metropolitana. Os pacientes foram encaminhados pelas equipes técnicas de cada instituição, conforme as suas avaliações dos casos. Para comparação com os pais das crianças autistas foram selecionados pais de crianças com desenvolvimento típico, moradores das mesmas regiões dos casos, pareados para características sócio-demográficas, como grupo controle.

Critérios de inclusão: Foram incluídos os pacientes com idade entre 4 e 14 anos, com diagnóstico de autismo baseado nos critérios definidos pelo DSM-IV, que não apresentaram em seu histórico clínico forte suspeita de patologias associadas etiologicamente ao autismo e que viviam com seus pais biológicos.

Critérios de exclusão: Foram excluídos os pacientes com idade menor que 3 anos e maior que 14 anos, que não preencheram os critérios diagnósticos do DSM-IV para diagnóstico de autismo, que apresentaram em seu histórico clínico forte suspeita de patologias associadas etiologicamente ao autismo (síndrome do x-frágil, esclerose tuberosa, etc.) e que não viviam com seus pais biológicos.

Instrumentos: Foram utilizados quatro instrumentos de avaliação no estudo: o instrumento de diagnóstico para o autismo ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised); o Protocolo de Observação da Linguagem/Comunicação, Interação Social e Comportamentos Repetitivos/Interesses Circunscritos de pacientes autistas desenvolvido pela Dra. Cleonice

Bosa; o Inventário de Temperamento e de Caráter de Cloninger (ITC); e a Escala de Esquiva e Desconforto Social de Watson e Friend (EDS).

Para a avaliação diagnóstica do autismo foi utilizado o instrumento ADI-R, desenvolvido na Inglaterra por Lord, Rutter e Le Couteur (1994), e adaptado para uso em nosso meio pela Dra. Cleonice Bosa. O ADI-R é uma entrevista estruturada realizada com os principais cuidadores, especialmente desenvolvida para o diagnóstico diferencial dos transtornos invasivos do desenvolvimento, particularmente do autismo. Utiliza-se do algoritmo diagnóstico, baseado nos critérios do CID-10 e do DSM-IV. Os focos principais são os comportamentos relacionados ao atraso ou ao desvio qualitativo de três áreas do desenvolvimento: interação social, linguagem e comunicação, e comportamentos e interesses estereotipados. Entretanto, comportamentos adicionais associados aos transtornos invasivos do desenvolvimento são também cobertos (por exemplo: hiperatividade, automutilação, vertigens e desmaios, escolioses, perda progressiva de habilidades, etc.), da mesma forma, as habilidades especiais (visuoespaciais, musicais, artísticas, memória, computacionais, etc.) e os marcos de desenvolvimento motor (sentar, andar, etc.) (Le Couteur et al. 1989; Lord et al. 1994).

Além do ADI-R foi utilizado também o Protocolo de Observação da Linguagem/ Comunicação, Interação Social e Comportamentos Repetitivos/ Interesses Circunscritos desenvolvido por Bosa (1998). Este protocolo visa a avaliação e o registro dos comportamentos relativos às três áreas do desenvolvimento envolvidos no diagnóstico dos transtornos globais do desenvolvimento: linguagem/ comunicação, interação social e comportamentos repetitivos/ interesses circunscritos através da observação das crianças em situação de brinquedo (Bosa 1998). (ANEXO 1)

Para a avaliação dos pais foram utilizados dois instrumentos: o Inventário de Temperamento e Caráter de Cloninger e a Escala de Esquiva e Desconforto Social. O ITC é

um questionário de auto-preenchimento, composto por 240 itens do tipo verdadeiro ou falso, que possibilita a predição do perfil de personalidade do respondente fundamentado nos aspectos de temperamento e caráter baseado na combinação de pontuação nos diversos fatores e subfatores componentes da escala. O instrumento foi adaptado para uso em nosso meio por Fuentes e cols. em 2000 (Cloninger et al. 1993; Fuentes et al. 2000). (ANEXO 2)

A EDS constitui-se de um questionário auto-aplicável, desenvolvido em 1969 por Watson e Friend, que mede a experiência de desconforto em situações sociais. É composto por 28 questões do tipo verdadeiro e falso. Este questionário foi validado transculturalmente e utilizado em nosso meio por Paes de Barros Neto em 1996 (Watson e Friend 1969; Barros Neto 1996; Lotufo Neto 2000). (ANEXO 3)

Procedimentos: Após um primeiro contato com as instituições, as mesmas forneceram uma listagem de encaminhamento com a identificação de pacientes autistas. Através de contatos telefônicos com os pais ou responsáveis, foram marcadas as entrevistas e avaliações.

O processo de avaliação consistiu de três etapas: uma entrevista com um dos responsáveis para aplicação do instrumento ADI-R; a observação da criança para a pontuação do Protocolo de Observação de Bosa; e um ou dois encontros para que os pais respondessem o Inventário de Temperamento e Caráter de Cloninger e a Escala de Esquiva e Desconforto Social de Watson e Friend.

A primeira etapa foi referente à aplicação do ADI-R. Esta entrevista apresentou um tempo de aplicação médio de duas horas e trinta minutos. Nos casos em que o entrevistado referiu cansaço, quando o entrevistador percebeu uma queda acentuada na qualidade das respostas pelo mesmo motivo ou por conveniência dos horários do entrevistado, o processo foi dividido em dois encontros.

O segundo passo foi a observação da criança para a pontuação do protocolo de Bosa. Foi utilizada uma caixa de brinquedos padronizada para que os mesmos estímulos estivessem disponíveis em todas as sessões. Seu conteúdo está descrito no anexo 4. A sessão de brinquedo foi realizada visando à observação em dois contextos: uma situação livre e uma estruturada. Para que este objetivo fosse atingido as atividades seguiram um roteiro pré-determinado, com duração de 30 minutos (ANEXO 5). Antes de a sessão ter início o responsável pela criança era orientado pelo pesquisador a respeito do roteiro. A sessão começava com a entrada da criança, acompanhada pelo cuidador, em uma sala com os brinquedos dispostos no chão. O acompanhante então, brincava livremente com a criança, estimulando-a a explorar os brinquedos. Após dez minutos, o adulto recebia um sinal e deixava a criança brincar sozinha, porém sem se ausentar ou rechaçar a procura por parte da criança. Após cinco minutos desta atividade, um novo sinal é dado e o acompanhante deve solicitar à criança ajuda para guardar alguns brinquedos em uma caixa. Passados aproximadamente dois minutos desta situação, é oferecida à criança uma caixa transparente com brinquedos de armar em seu interior. O recipiente apresenta uma trava, que a criança deveria manusear para ter acesso aos blocos. Esta etapa tinha um tempo aproximado de dois minutos, após o qual o pesquisador convidava o responsável a se retirar e assumia o seu lugar. Durante os próximos cinco minutos o pesquisador brincava ativamente com a criança tentando engajá-la em atividades. Após este período, o acompanhante da criança retornava e eles desfrutavam os cinco minutos finais de brinquedo livre, ao fim dos quais a sessão se encerrava.

Tanto as sessões de entrevistas com os pais, quanto às observações das crianças, foram filmadas para posteriores avaliações por parte de um segundo observador. Este avaliou 10% dos casos da amostra para fins de cálculo de fidedignidade entre observadores. Todos os observadores foram treinados no uso e codificação dos instrumentos.

A terceira etapa consistiu do preenchimento dos questionários ITC e a EDS por parte dos pais das crianças. Esta atividade era agendada em conjunto ou com os dois cônjuges em separado, de acordo com a disponibilidade destes. Cada membro do casal levou em média duas horas para responder os questionários.

O tempo total médio de aplicação do protocolo completo por família foi de nove horas. Sendo somados os horários de todos os casos avaliados, incluindo-se os casos descartados, chega-se a um tempo aproximado de 250 horas de entrevistas.

Cálculo amostral: Fixando-se α em 5 % e β em 10 % e propondo detectar um tamanho de efeito de magnitude moderada a grande ($TEP = \text{dif. de médias} / \text{DP comum}$) para o escore de corte do instrumento com menor sensibilidade, estimou-se um tamanho amostral de aproximadamente 15 pacientes.

Análise estatística: Os dados foram armazenados em um banco de dados do pacote estatístico SPSS v 11.0.5, com dupla checagem. A análise estatística foi realizada neste mesmo software e no pacote estatístico Bioestat 2.0. Para cada indivíduo foi calculado um escore numérico relativo a cada teste aplicado. Foram calculados coeficientes de correlação linear de Pearson entre os escores observados em cada um dos progenitores e em seus filhos, para as características que se correlacionam. A média dos escores encontrados nos pais de autistas, para cada característica estudada, foi comparada com a média destes mesmos escores, observada nos pais do grupo controle pelo teste t de Student ou U de Mann-Whitney em caso de assimetria.

Considerações éticas: O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HCPA com o número 02/407. Todos os responsáveis pelos pacientes assinaram termo de

consentimento informado. (ANEXO 6) Todos os questionários foram identificados apenas por um código, de conhecimento apenas do pesquisador, assegurando a confidencialidade dos dados.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AACAP Oficial Action. Practice parameters for the assesment and treatment of children, adolescents, and adults with autism and other pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38(12 supl):32S-54S.
2. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with autism and other pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38(12): 1611-1616.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Press, 1994.
4. Ashley-Koch A, Wolpert CM, Menold MM, Zaeem L, Basu S, Donnelly SL, et al. Genetic studies of autistic disorder and chromossome 7. *Genomics* 1999; 61: 227-236.
5. Auranen M, Nieminen T, Vanhala R, Peltonen L, Järvelä I. Analysis of autism siseptibility gene loci on chromossomes 1p, 4p, 6q, 7q, 13q, 15q, 16p, 17q, 19q, 22q in Finnish multiplex families. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 320-322.
6. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton PF, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological Med* 1995; 25:63-77.
7. Bailey A, Palferman S, Heavey L, Le Couteur A. Autism: the phenotype in rlatives. *J Autism Dev Disord* 1998; 28(5):369-392.
8. Barney TP. Autism – an envolving concept. *Br J Psychiatry* 2002; 176: 20-25.
9. Barret S, Beck JC, Bernier R, Bissom E, Braun TA, Casavant TL, et al. An autossomal genomic screen for autism. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 1999; 88: 609-615.

10. Barros Neto TP. Perfil Psicopatológico e transtornos de personalidade em uma amostra de fóbicos sociais [dissertation]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo:1996.
11. Bolton PF, Macdonald H, Pickles A, Rios P, Goode S, Crowson M, et al. A case-control family history study of autism. *J Child Psychology Psychiatry* 1994; 35(5):877-900.
12. Bolton PF, Murphy M, Macdonald H, Whitlock B, Pickles A, Rutter M. Obsteric complications in autism: consequences or causes of the condition? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36(2): 272-281.
13. Bolton PF, Dennis NR, Browne CE, Thomas NS, Weltman MWM, Thompson RJ, et al. The phenotypic manifestations of interstitial duplications of proximal 15q with special reference to the autistic spectrum disorders. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001; 105: 675-685.
14. Bosa C. Affect, communication and self-stimulation in children with and without autism: a systematic observation study of joint attention and requesting behaviours [Thesis]. London, UK: University of London; 1998.
15. Bosa C, Callias M. Autismo: breve revisão de diferentes abordagens. *Psicologia: Reflexão e Critica* 2000; 13(1): 167-177.
16. Bryson SE. Epidemiology of autism: Overview and issues outstanding. In: Cohen DJ, Volkmar FR, editors. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. New York: John Wiley & Sons, INC., 1997: 41-46.
17. Cloninger RC, Svakic DM, Pszybeck TR. A psychological Model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(12):975-990.
18. Cook Jr EH. Genetics of autism. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2001; 10(2): 333-350.

19. Department of Developmental Services. Changes in the population of persons with autism and pervasive developmental disorders in California's Developmental Service System: 1987 through 1998: a report to the legislature. 1999. Sacramento, California Health and Human Services Agency.
20. Eisenberg L. The past 50 years of child and adolescent psychiatry: a personal memoir. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(7): 743-748.
21. Folstein SE, Rutter M. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychology Psychiatry* 1977; 18: 297-321.
22. Folstein SE, Bisson E, Santangelo SL, Piven J. Finding specific genes that cause autism: a combination of approaches will be needed to maximize power. *J Autism Dev Disord* 1998; 28(5): 439-445.
23. Folstein SE, Santangelo SL, Gilman SE, Piven J, Landa R, Lainhart J, et al. Predictor of cognitive test patterns in autism families. *J Child Psychology Psychiatry* 1999; 40(7): 1117-1128.
24. Folstein SE, Mankoski RE. Chromosome 7q: where autism meets language disorder? *Am J Hum Genet* 2000; 67: 278-281.
25. Fombonne E, Bolton PF, Prior J, Rutter M. A family study of autism: cognitive patterns and levels in parents and siblings. *J Child Psychology Psychiatry* 1997; 38(6):667-683.
26. Fombonne E. Epidemiology of autism and related conditions. In: Volkmar FR, Editor. *Autism and pervasive developmental disorders*. Cambridge: Cambridge University Press, 1998: 32-63.
27. Fombonne E, Simmons H, Ford T, Meltzer H, Goodman R. Prevalence of pervasive developmental disorders in the British Nationwide survey of child mental health. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(7): 820-827.

28. Fuentes D, Tavares H, Camargo CHP, Gorenstein. Inventário de temperamento e caráter de Cloninger – validação da versão em português. In: Gorenstein C, Andrade LHS, Zuardi AW, editores. Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia. São Paulo: Lemos editorial, 2000:363-376.
29. Gillberg C. Autism and related behaviours. *Journal of Intellectual Disability Research* 1993; 37:343-372.
30. Hounie AG. Estudos de famílias. Proceedings of the XXI Congresso Brasileiro de Psiquiatria; 2003 Oct 15-19; Goiás. Brasil; 2003. p. 71.
31. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943; 2:217-250.
32. Kim S-J, Herzing LBK, VanderWeele JV, Lord C, Courchesne R, Leventhal BL, et al. Mutation screening and transmission disequilibrium study of ATP10C in autism. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2002; 114: 137-143.
33. Le Couteur A, Rutter M, Lord C, Rios P, Robertson S, Holdgrafer M, et al. Autism Diagnostic Interview: a standardized investigator-based instrument. *J Autism Dev Disord* 1989; 19(3): 363-387.
34. Leal SM. Phenotypes and genetic analyses of psychiatric and neuropsychiatric traits. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001; 105:4-7.
35. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism diagnostic Interview-revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers and individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1994; 24(5):659-685.
36. Lord C, Paul R. Language and Communication in autism. In: Cohen DJ, Volkmar FR, editors. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. New York: John Wiley & Sons, INC., 1997: 195-225.
37. Lord C, Leventhal BL, Cook Jr. EH. Quantifying the Phenotype in Autism Spectrum Disorders. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001; 105:36-38.

38. Lord C, Volkmar FR. Genetics of Childhood disorders: XLII. Autism Part I: Diagnosis and assessment in autistic spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(9): 1134-1136.
39. Lotufo Neto F. Escalas para avaliação de fobias In: Gorenstein C, Andrade LHS, Zuardi AW, editores. Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia. São Paulo: Lemos editorial, 2000:157-164.
40. Maddox LO, Menold MM, Bass MP, Rogala AR, Pericak-Vance MA, Vance JM, et al. Autistic disorder and chromosome 15q11-q13: construction and analysis of BAC/PAC contig. *Genomics* 1999; 62: 325-331.
41. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Méd* 2002; 347(19): 1477-1482.
42. Maestrini E, Paul A, Mònaco AP, Bailey A. Identifying autism susceptibility genes. *Neuron* 2000; 28:19-24.
43. Missaglia V, Rotta NT, Faccini LS. Fatores de risco pré e perinatais no autismo: um estudo de caso-controle no Brasil. 2004.
44. Mònaco AP, Bailey A. The search for susceptibility genes. *The Lancet* 2001; Supplement (december):s3.
45. Nelson KB. Prenatal and perinatal factors in the etiology of autism. *Pediatrics* 1991; 87: 761-767.
46. Organização Mundial da Saúde. Classificação dos transtornos Mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Ed Artes Médicas, 1993.

47. Philippe A, Guillaud-Bataille M, Martinez M, Gillberg C, Rastam M, Sponheim E, et al. Analysis of ten candidate genes in autism by association and linkage. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2002; 114: 125-128.
48. Pickles A, Bolton PF, Macdonald H, Bailey A, Le Couteur A, Sim CH, et al. Latent-class analysis of recurrence risks for complex phenotypes with selection and measurement error: a twin and family history study of autism. *Am J Hum Genet* 1995; 57:717-726.
49. Pickles A, Starr E, Papanicolau K, Rutter M, Bolton P, Goodman R, et al. Variable Expression of the autism broader phenotype: Findings from extended pedigrees. *J Child Psychology Psychiatry* 2000; 41(4): 491-502.
50. Piven J, Palmer P. Cognitive deficits in parents from multiple-incidence autism families. *J Child Psychology Psychiatry* 1997; 38(8):1011-1021.
51. Piven J, Palmer P, Landa R, Santangelo S, Jacobi D, Childress D. Personality and language characteristics in parents from multiple-incidence autism families. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 1997; 74:398-411.
52. Piven J. The Broad Autism Phenotype: A Complementary Strategy for Molecular Genetic Studies of Autism. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001; 105:34-35.
53. Risch N, Spiker D, Lotspeich L, Nouri N, Hinds D, Hallmayer J, et al. A genomic screen of autism: evidence from multilocus etiology. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 493-507.
54. Rodier PM, Hyman SL. Early environmental factors in autism. *MRDD Research Reviews* 1998; 4: 121-128.
55. Rodier PM. The early origins of autism. *Scientific American* 2000; february: 38-45.
56. Rutter M. Autism Research: prospects and priorities. *J Autism Dev Disord* 1996; 26(2):257-275.

57. Rutter M, Bailey A, Simonoff E, Pickles A. Genetic Influences and autism. In: Cohen DJ, Volkmar FR, editors. Handbook of autism and pervasive developmental disorders. New York: John Wiley & Sons, INC., 1997: 370-387.
58. Rutter M, Silberg J, O'Connor T, Simonoff E. Genetics and child psychiatry: I advances in quantitative and Molecular genetics. *J Child Psychology Psychiatry* 1999; 40(1):3-18.
59. Skuse DH. Imprinting, the X-chromosome, and the male brain: explaining differences in the liability to autism. *Pediatr Res* 2000; 47(1): 9-16.
60. Spiker D, Lotspeich LJ, Dimiceli S, Myers RM, Risch N. Behavioral phenotypic variation in autism multiplex families: evidence for a continuous severity gradient. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2002; 114:129-136.
61. State MW, Lombroso PJ, Pauls DL, Leckman JF. The genetics of childhood disorders: a decade of progress. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(8): 946-962.
62. Szatmari P, MacLean JE, Jones MB, Bryson SE, Zwaigenbaum L, Bertolucci G et al. The familial aggregation of the lesser variant in biological and nonbiological relatives of PDD probands: a family history study. *J Child Psychology Psychiatry* 2000; 41(5): 579-586.
63. Tanguay PE. Pervasive developmental disorders: a 10-year review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(9): 1079-1095.
64. VanderWeele JV, Kim S-J, Lord C, Courchesne R, Akshoomoff N, Leventhal BL, et al. Transmission disequilibrium studies of the serotonin 5-HT₂ receptor gene (HTR2A) in autism. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2002; 114: 277-283.
65. VanderWeele JV, Cook Jr EH. Genetics of Childhood Disorders:XLVI. Autism, Part 5: Genetics of Autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42(1):116-118.
66. Vincent JB, Herbrick J-A, Gurling HMD, Bolton PF, Roberts W, Scherer SW. Identification of a novel gene on chromosome 7q31 that is interrupted by a translocation breakpoint in an autistic individual. *Am J Hum Genet* 2000; 67:510-514.

67. Volkmar FR. Autismo e transtornos globais do desenvolvimento. In: Lewis M, editor. Tratado de Psiquiatria da Infância e adolescência. Porto Alegre: Ed Artes Médicas; 1995. p.513-522.
68. Volkmar FR, Carter A, Grossman J, Klin A. Social development in autism. In: Cohen DJ, Volkmar FR, editors. Handbook of autism and pervasive developmental disorders. New York: John Wiley & Sons, INC., 1997:173-194.
69. Volkmar FR, Klin A, Cohen DJ. Diagnosis and classification of autism and related conditions: consensus and issues. In: Cohen DJ, Volkmar FR, editors. Handbook of autism and pervasive developmental disorders. New York: John Wiley & Sons, INC., 1997:5-40.
70. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet* 1998; 351:637-641.
71. Wakefield AJ, Montgomery SM. Measles, mumps rubella vaccine: through a glass, darkly. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2000; 19:265-283.
72. Wassink TH, Piven J, Patil SR. Chromosomal abnormalities in a clinical sample of individuals with autistic disorder. *Psychiatr Genet* 2001; 11(2):57-63.
73. Watson D, Friend R. Measurement of social-evaluative anxiety. *J Consult Clin Psychol* 1969; 33(4):448-457.
74. Wolpert CM, Donnelly SL, Cuccaro ML, Hedges DJ, Poole CP, Wright HH et al. De novo partial duplication of chromosome 7p in male with autistic disorder. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001; 105:222-225.

5. ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL – PORTUGUÊS

Avaliação Fenotípica de uma Amostra de Famílias de Autistas

Maurício Möller Martinho¹, Lavínia Schüler Faccini², Cleonice Alves Bosa³, Renato Zamora Flores².

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Departamento de Genética – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³ Instituto de Psicologia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

INTRODUÇÃO

O autismo foi formalmente identificado em 1943 por Leo Kanner. No seu clássico relatório, Kanner descreveu um grupo de 11 crianças que exibiam uma aparente inabilidade congênita de relacionar-se com as outras pessoas, o que era contrastante com a sua habilidade de relacionar-se com objetos (1).

O transtorno autista caracteriza-se pela presença de um desenvolvimento acentuadamente anormal ou prejudicado na interação social e na comunicação e um repertório restrito de atividades e interesses (2;3). Por definição, o início da doença deve se dar antes dos três anos de idade e seu curso é crônico.

Estudos epidemiológicos sugerem que a taxa de prevalência dos transtornos autistas, averiguada por estudos onde o diagnóstico é mais rigidamente definido, é de 1-2 por 10.000 indivíduos (3;4). Definições menos rigorosas apresentam taxas maiores, sendo que dados derivados de vários estudos variam em torno de 4-5 casos por 10.000 (3). Esta taxa aumenta para duas ocorrências em cada 1.000 sujeitos em um estudo que considera os critérios dos

transtornos do espectro autista (5). No Brasil, segundo dados da Associação Brasileira de Autismo, calcula-se que existam cerca de 600.000 pessoas com a doença (6). O autismo é muito mais comum em meninos que em meninas, com razão em torno de 3:1 e 4:1. Estas taxas são encontradas tanto em estudos populacionais como em amostras clínicas (7).

Apesar da importância dos fatores ambientais, resultados de estudos familiares e de gêmeos indicam que a etiologia desta patologia é principalmente genética (8). O risco de recorrência para o autismo é estimado em 6-8 %, ou acima de 200 vezes o da população em geral (9;10). Estudos de gêmeos encontraram uma taxa de concordância para monozigóticos de aproximadamente 65 % e para dizigóticos de 0 % (11). A herdabilidade do autismo é estimada em mais de 90 %. Recentes estudos genéticos têm apontado como prováveis candidatos a hospedarem os genes responsáveis pelo autismo os cromossomos 1p, 6q, 7q, 13q, e 15q (12;13). Estes estudos, entretanto, baseiam-se em uma amostra restrita a pacientes onde os diagnósticos foram definidos pelo preenchimento de critérios nas três áreas deficitárias, apresentação precoce e severidade alta. Atualmente, tem-se sugerido que o que é herdado nas famílias de autistas não é uma síndrome completa, mas sim um conjunto de genes que, associados, produziriam a patologia na sua forma completa, contrariando o modelo de uma doença do tipo Mendeliana por gene único (14). Sendo assim, haveriam formas intermediárias da doença, ou formas frustras da mesma, nos familiares dos autistas, que seriam parte do “Fenótipo Amplo do Autismo” (FAA). Estas hipóteses são apoiadas por estudos que apontam para uma agregação familiar de déficits sociais, de comunicação e de comportamento repetitivo em parentes não autistas dos pacientes (15;16). Resultados preliminares de alguns estudos têm apontado para a presença de quatro características – déficits de comunicação, déficits cognitivos, comportamento rígido/ ansioso e déficits sociais - presentes em pais de autistas, e que corresponderiam à definição da apresentação do FAA (17). Estes fatores seriam seletiva e significativamente correlacionados, com apresentações

qualitativamente similares em seus filhos autistas (18). O exame da segregação destas características consideradas geneticamente ligadas ao autismo, em familiares de pacientes autistas, poderá possibilitar a desconstrução do fenótipo autista em seus componentes individuais mais significativos geneticamente. Uma vez identificados estes componentes fenotípicos herdados independentemente, suas inclusões em estudos de genética molecular podem nos fornecer uma abordagem poderosa para a identificação dos genes causadores desta doença (13;18).

MÉTODOS

Este trata-se de um estudo transversal, observacional. Os probandos foram definidos como sendo pacientes com diagnóstico prévio de autismo, que apresentavam entre 3 e 14 anos na época do estudo, e seus respectivos pais. Estes pacientes foram localizados em escolas e instituições de apoio e de tratamento ao autista em Porto Alegre e Região Metropolitana. O diagnóstico de inclusão para o estudo foi baseado nos critérios para autismo definidos pelo DSM-IV e que não apresentaram em seu histórico clínico, forte suspeita ou presença de patologias associadas etiologicamente ao autismo (2). Para comparação ao grupo de pais utilizamos um grupo de pais de crianças sem patologia associada ao autismo com idade e nível socioeconômico semelhante ao grupo de casos, também selecionados nos mesmos locais de recrutamento dos probandos.

Os incluídos na pesquisa foram avaliados individualmente utilizando-se o instrumento de diagnóstico para o Autismo ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised) e o Protocolo de Observação da Linguagem/ Comunicação, Interação Social e Comportamentos Repetitivos/ Interesses Circunscritos de pacientes autistas desenvolvido pela Dra. Cleonice Bosa (19;20).

O Instrumento ADI-R é uma entrevista estruturada realizada com os principais cuidadores, especialmente desenvolvida para o diagnóstico diferencial dos transtornos invasivos do desenvolvimento, particularmente do autismo. Utiliza-se do algoritmo diagnóstico, baseado nos critérios do CID-10 e DSM-IV (2;21). Deste modo, os focos principais são os comportamentos relacionados ao atraso ou desvio qualitativo de três áreas do desenvolvimento: interação social, linguagem e comunicação, e comportamentos e interesses estereotipados. Entretanto, comportamentos adicionais associados aos transtornos invasivos do desenvolvimento são também cobertos (ex: hiperatividade, automutilação, vertigens e desmaios, escolioses, perda progressiva de habilidades, etc.) assim como habilidades especiais (visoespaciais, musicais, artísticas, memória, computacionais, etc.) e marcos de desenvolvimento motor (sentar, andar, etc.).

O Protocolo de Observação da Linguagem/ Comunicação, Interação Social e Comportamentos Repetitivos/ Interesses Circunscritos, adaptado de Bosa (1998) visa a avaliação e o registro dos comportamentos relativos às três áreas do desenvolvimento envolvidos no diagnóstico dos transtornos globais do desenvolvimento: linguagem/ comunicação, interação social e comportamentos repetitivos/ interesses circunscritos (19).

A sessão de observação foi realizada em dois tipos de contexto: uma situação livre e uma estruturada. Na primeira o cuidador, previamente orientado pelo experimentador, tenta engajar a criança livremente em situações de brincadeira não havendo nenhuma atividade dirigida. Na segunda, uma seqüência de atividades previamente planejadas será apresentada a criança, como, por exemplo, inflar e soltar um balão, interromper deliberadamente a atividade da criança, etc.

As sessões foram filmadas para posterior avaliação e registro por parte de um segundo observador, que avaliou 10% dos casos da amostra para fins de cálculo de fidedignidade entre observadores. Todos os observadores foram treinados no uso e codificação dos instrumentos.

Os pais de cada criança responderam o Inventário de Temperamento e de Caráter de Cloninger e a Escala de Esquiva e Desconforto Social de Watson e Friend, que avaliam respectivamente características de personalidade e déficits sociais (22-25).

O Inventário de Temperamento e Caráter de Cloninger é um questionário de auto-preenchimento, composto por 240 itens do tipo verdadeiro ou falso, que possibilita a predição do perfil de personalidade do respondente fundamentado nos aspectos de temperamento e Caráter baseado na combinação de pontuação nos diversos fatores e subfatores componentes da escala (22;25).

A Escala de Esquiva e Desconforto Social é um questionário auto-aplicável, desenvolvido em 1969 por Watson e Friend para medir a experiência de desconforto em situações sociais. Ela é composta por 28 questões do tipo verdadeiro e falso. Foi traduzido e validado para o uso em nosso meio por Paes de Barros Neto em 1996 (23;24).

Este estudo teve por objetivo geral a identificação dos componentes fenotípicos segregados independentemente nas famílias de autistas e a definição de um padrão de comportamento nos pais que pode ou não ser condicionado a genes relacionados a esta patologia em estudos futuros. Os objetivos específicos foram: (1) Analisar as características fenotípicas: aspectos da personalidade e habilidades sociais determinadas para autismo (fenótipos independentes) em uma amostra composta por pacientes autistas e seus pais; (2) Comparar a presença destes fenótipos independentes para autismo presentes nos pais de autistas em relação a uma amostra de pais de crianças que não apresentavam patologia autística aparente; (3) Procurar estabelecer uma correlação entre os escores encontrados nos instrumentos Inventário de Temperamento e de Caráter de Cloninger, a Escala de Esquiva e Desconforto Social de Watson e Friend em pais de autistas e no instrumento ADI-R em seus filhos.

Os dados foram armazenados em um banco de dados do pacote estatístico SPSS v 11.0.5, com dupla checagem. A análise estatística foi realizada neste mesmo software e no pacote estatístico Bioestat 2.0. Para cada indivíduo foi calculado um escore numérico relativo a cada teste aplicado. Foram calculados coeficientes de correlação linear de Pearson entre os escores observados em cada um dos progenitores e em seus filhos, para as características que se correlacionam. A média dos escores encontrados nos pais de autistas, para cada característica estudada, foi comparada com a média destes mesmos escores, observada nos pais do grupo controle pelo teste t de Student ou U de Mann-Whitney em caso de assimetria.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HCPA com o número 02/407. Todos os responsáveis pelos pacientes assinaram termo de consentimento informado. Todos os questionários foram identificados apenas por um código, assegurando a confidencialidade dos dados.

RESULTADOS

Características gerais da amostra.

A população estudada compôs-se de 15 pacientes autistas e seus pais. Da 15 crianças 46,6% (n=7) eram homens e 53,3% (n=8) eram mulheres (Tabela 1). A idade média da amostra, em meses, foi de $107,60 \pm 29,53$ (média \pm desvio padrão). A idade média das mães no nascimento da criança foi de $339,87 \pm 78,87$ meses. A idade média dos pais no nascimento da criança foi de $376,60 \pm 70,63$ meses. A idade média, em meses, em que os sintomas foram percebidos pela primeira vez pelos pais foi de $14,86 \pm 8,11$. Quanto aos marcos do desenvolvimento, a amostra apresentou os seguintes resultados, em meses: sentou pela primeira vez com $9,91 \pm 7,092$ (n = 11); caminhou pela primeira vez com $17,53 \pm 7,63$ (n = 15); idade em que adquiriu controle da bexiga foi $36 \pm 12,47$ (n = 12); idade em que adquiriu

controle da evacuação foi $42,50 \pm 16,67$ ($n = 13$); a idade em que falou as primeiras palavras foi $38,67 \pm 22,55$ ($n = 12$). Quanto a exames diagnósticos, três probandos (20%) apresentavam EEG com alterações, um (6,7%) apresentava uma TC com resultados alterados e oito (53,3%) não apresentavam alterações em exames de imagem e EEG. Apenas três crianças (20%) em todas da amostra não apresentavam nenhum exame em investigação médica anterior.

No momento da entrevista, a idade das mães dos pacientes variou entre 23 e 47 anos, com moda de 40 anos e mediana de 37 anos de idade (Tabela 2).

Resultados dos testes das crianças

As crianças apresentaram no codificador do ADI-R para linguagem/ comunicação uma média de $17,93 \pm 4,82$ pontos. No escore de interação social recíproca a pontuação média foi de $21,60 \pm 6,51$. E a pontuação para os itens de comportamentos restritos/ repetitivos/ estereotipados o escore médio foi de $5,60 \pm 2,23$.

No item interação social/ linguagem/ comunicação do protocolo de observação de Bosa a média de pontos das crianças foi de $25 \pm 5,29$. Quanto ao codificador brinquedo a média foi de $13,20 \pm 2,60$ pontos. Quanto aos itens de comportamento estereotipado do protocolo a pontuação média foi de $4,80 \pm 1,65$. As descrições individualizadas dos escores dos instrumentos estão na tabela 3.

Resultados dos testes dos pais

A média de pontos das mães no EDS foi de $11,53 \pm 4,95$. Os pais, no mesmo instrumento, apresentaram uma média inferior, com um escore de 7,08 e um desvio padrão de $\pm 5,22$ pontos. Dois pais não responderam este questionário. A descrição individual dos escores está apresentada na tabela 3. Os escores do instrumento ITC, devido a sua extensão, estão descrito em separado na tabela 4.

Resultados dos testes de correlações

Para verificar a correlação entre as variáveis utilizamos o teste de correlação de Pearson. Quando verificamos a correlação entre os escores das mães na escala EDS para medir o desconforto social com o escore das crianças nos três domínios do ADI-R encontramos os seguintes resultados: uma fraca correlação negativa com o item comunicação ($r=-0,303$), com um baixo coeficiente de determinação ($r^2=0,092$) e sem significância estatística ($p=0,271$); Também houve fraca correlação com o item interação social ($r=0,224$), novamente com um baixo coeficiente de determinação ($r^2=0,050$) e sem significância estatística ($p=0,422$). O mesmo se repetiu em relação aos comportamentos estereotipados ($r=-0,16$; $r^2=0,029$; $p=0,568$).

Na verificação da correlação dos escores da escala EDS dos pais com os escores das crianças no ADI-R os resultados foram uma correlação negativa regular com o domínio comunicação do ADI-R ($r=-0,46$), porém sem significância estatística ($p=0,082$). Ao determinar-se a correlação com o item interação social encontramos uma correlação fraca ($r=0,23$), com baixo índice de determinação ($r^2=0,057$), e não significativa ($p=0,390$). A correlação com os comportamentos estereotipados é praticamente nula ($r=-0,01$) e sem relação de determinação ($r^2=0,0003$; $p=0,951$).

Os resultados da escala EDS das mães foram correlacionados também com os resultados no protocolo de observação de Bosa. Os resultados de correlações foram fracas, sem significância estatística. Quando os resultados desta escala aplicada nos pais foram correlacionados, surgiram duas correlações de grau regular, nos domínios de linguagem ($r=0,433$) e comportamentos estereotipados ($r=0,454$), porém em ambos os casos a significância estatística não foi alcançada. Os resultados completos estarão na tabela 5.

Ao correlacionarmos os resultados do ITC da mãe com os resultados do item ADI-R comunicação das crianças, temos como achados mais importantes uma correlação regular negativa com o item esquivas de dano ($r = -0,548$) com significância estatística ($p = 0,0343$) e uma correlação de 30%. Temos também uma correlação regular nos itens autodirecionamento e cooperatividade ($r = 0,398$ e $r = -0,366$, respectivamente), mas sem significância estatística ($p = 0,140$ e $p = 0,178$).

Nas correlações dos escores do ITC da mãe e o ADI-R interação social das crianças houve correlações regulares nos itens dependência de gratificação ($r = -0,320$; $p = 0,244$), persistência ($r = 0,305$; $p = 0,268$) e autotranscendência ($r = -0,313$; $p = 0,254$). Quando o item do ADI-R, comportamentos estereotipados, foi correlacionado com o ITC da mãe, foram encontradas correlações de regular magnitude nos itens esquivas de dano ($r = -0,433$; $p = 0,106$) e cooperatividade ($r = 0,45$; $p = 0,092$), porém sem atingir significância estatística.

Foram realizados os cruzamentos dos resultados do ITC do pai e dos itens do ADI-R das crianças. Quando foram realizadas as correlações com o ADI-R comunicação foram encontradas correlações regulares com os domínios: esquivas de dano ($r = -0,323$; $p = 0,239$), persistência ($r = -0,328$; $p = 0,232$) e autotranscendência ($r = -0,304$; $p = 0,269$).

Os resultados dos testes de correlação entre o ITC dos pais e o ADI-R interação social das crianças autistas mostraram correlações fracas, com escores próximos do zero em vários itens. O panorama foi completamente diferente no que diz respeito às correlações com o ADI-R comportamentos estereotipados, onde praticamente todas as correlações mostraram-se significativas. Estes resultados encontram-se em separado na tabela 6.

Procedemos também o cruzamento para verificar a correlação entre os escores entre o protocolo de avaliação de Bosa nas crianças e os escores de ambos os pais no ITC de Cloninger. Quanto ao codificante do protocolo de Bosa, interação, em relação aos escores do ITC da mãe, encontramos uma correlação negativa regular, estatisticamente significativa, com

o domínio busca de novidades ($r=-0,532$; $p=0,041$). Contudo, os outros achados que demonstraram uma correlação regular, esquivas de dano ($r=0,467$; $p=0,079$) e dependência de gratificação ($r=-0,302$; $p=0,273$), não apresentaram significância.

As verificações de correlação entre o componente brinquedo do instrumento de Bosa e o ITC da mãe obtiveram dois resultados de correlação regular: busca de novidade e dependência de gratificação ($r=-0,467$ e $r=-0,350$). Ambos os resultados não atingiram índice de significância estatística ($p=0,078$ e $p=0,199$). Em relação ao item estereotípias do protocolo de Bosa, houve apenas uma correlação regular com o item esquivas de dano do ITC da mãe ($r=0,35$; $p=0,200$).

O protocolo de observação de Bosa, item interação social, ao ser cruzado com os itens do ITC do pai produziu uma correlação negativa de grau regular e significância estatística com busca de novidades ($r=-0,518$; $p=0,047$) e uma, também de grau regular, mas sem atingir o índice de significância com cooperatividade ($r=-0,355$; $p=0,193$). Quando o item do protocolo de Bosa selecionado foi o brinquedo, as correlações regulares com os índices do ITC do pai foram novamente busca de novidade ($r=-0,340$; $p=0,214$) e cooperatividade ($r=-0,347$; $p=0,204$), sem significância. O último campo do instrumento de Bosa, estereotípias, apresentou correlações com o ITC do pai em esquivas de dano ($r=0,382$; $p=0,159$) e novamente cooperatividade ($r=-0,434$; $p=0,105$).

Quando separamos o grupo com atraso na aquisição da linguagem, que serve como parâmetro para controle do nível desenvolvimental das crianças, e comparamos o resultado do ADI-R interação social recíproca com os resultados do EDS dos pais temos uma alteração na força das correlações. No grupo das crianças sem atraso na aquisição da linguagem há um aumento dos índices de correlação, principalmente nos resultados com o EDS do pai (de $r=0,239$ para $r=0,650$). No entanto, no grupo com atraso na aquisição de linguagem há uma diminuição da correlação.

Comparação entre pais de probandos e grupo de controle

Para a comparação das médias entre probandos e controles quanto ao EDS utilizamos o teste t. Em relação ao EDS das mães o resultado foi a ausência de diferença significativa entre os grupos ($t(19) = 0,758$, $p = 0,457$). Em relação ao mesmo instrumento entre os pais de probandos e grupo controle também não houve diferença significativa entre as médias ($t(17) = -1,656$, $p = 0,116$).

Para a verificação das diferenças entre probandos e controles quanto as dimensões do ITC foi utilizado o teste t, quando a distribuição permitia, do contrário, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Não foram encontradas diferenças significativas entre as médias dos dois grupos em nenhum dos domínios do ITC das mães. Os resultados podem ser visualizados na tabela 7.

Os mesmos achados foram observados ao realizarmos o teste t nos domínios do instrumento de Cloninger para a comparação entre as médias destes nos grupos de pais de autistas e pais de crianças sem a patologia. Assim como nas comparações entre as mães, os resultados não apontaram diferenças entre as médias. Os resultados estão na tabela 7.

DISCUSSÃO

O objetivo geral deste estudo foi identificar os componentes fenotípicos segregados independentemente nas famílias de autistas. Além disso, procurou-se a definição de um padrão de comportamento nos pais que, em estudos futuros, pode ou não ser condicionado a genes relacionados a esta patologia.

Características gerais da amostra

A relação encontrada entre os gêneros foi de 1:1,14 (M:F), o que discorda com os achados da literatura, que geralmente aponta uma predominância do sexo masculino. A taxa mais próxima encontrada em estudos similares foi de 1,7:1 em um grupo de estudos que usou a mesma amostra de pacientes autistas (26-30). É provável que a amostragem por conveniência e o reduzido número da amostra tenha proporcionando tal achado.

Quanto aos marcos do desenvolvimento, o atraso na aquisição da linguagem é o fator que se destaca. A aquisição das primeiras palavras dá-se em torno de 24 meses, na nossa amostra a média foi de 38,7 meses. O atraso na aquisição da linguagem é não apenas um critério da tríade diagnóstica, mas tem sido postulado como uma característica preditiva quanto ao prognóstico do transtorno. Da mesma forma, é um fator para indicação da divisão em subgrupos de origem etiológica dos pacientes (13;31).

Na nossa amostra, 20% das crianças apresentavam EEG com alteração, o que se encontra dentro do esperado, de acordo com os estudos clínicos que apontam de 13 a 83% de pacientes autistas com exames eletroencefálicos alterados (32). As alterações em exames de imagem perfizeram um total de 6,7% da amostra. A inexistência de alterações na maioria das crianças confirma os achados de vários estudos de imagens que demonstraram que na maioria dos casos de autismo não se encontram anormalidades neste tipo de exames (33).

Resultados dos testes das crianças

As notas de corte dos algoritmos diagnósticos do ADI-R foram atingidas em quase todos os indivíduos. Apenas um indivíduo não atingiu a pontuação no item “Interação Social Recíproca” e outro em “Interesses e Comportamentos Restritos e Repetitivos”. Ambos foram mantidos no estudo, pois, conforme a literatura, estes achados não desqualificariam os mesmos para este tipo de análise, podendo ser devido a informações imprecisas do informante

na entrevista. Os probandos apresentaram uma pontuação nos escores do ADI-R similares as do estudo de validação original do instrumento (20).

Nos resultados do protocolo de Bosa foi possível observar a mesma tendência de escores altos. Mesmo aqueles sujeitos que apresentaram escores baixos nos sub-itens do ADI-R pontuaram de maneira padronizada na observação direta dos comportamentos. Isto reforça a hipótese de que os escores baixos seriam devido à imprecisão das informações dos respondentes nas entrevistas.

Resultados dos testes dos pais

O grupo de mães apresentou um escore mais alto no EDS que o escore médio da população no estudo original, com a maioria dos sujeitos ultrapassando este escore. Estes achados alinham-se com os vários estudos que demonstraram que pais de autistas teriam mais dificuldades em situações sociais (8;17;26;34-38). Os pais, porém apresentaram, na média, um escore inferior, com apenas um terço da amostra ultrapassando esta nota. Estas diferenças podem ser atribuídas a fatores culturais que diferenciam a população do estudo original e a nossa, no que diz respeito a desinibição e interação social. Estes resultados, porém não invalidam a análise. Sujeitos que pontuam mais fortemente na escala devem sentir-se mais desconfortáveis em situações sociais, não havendo, *a priori*, notas de corte (23;39).

Os escores totais das dimensões de temperamento do ITC nas mães apresentaram uma tendência maior para características do tipo obsessivo, evitativo. No item Busca de Novidades as mães apresentaram escores mais baixos, o que determina um padrão de comportamento mais reservado, deliberativo, parcimonioso. Na dimensão Esquiva de Dano as mães apresentaram escores mais altos, determinando características do tipo pessimista, medroso, tímido, fatigável. Em relação à Dependência de Gratificação a população apresentou um escore um pouco abaixo da média, que discrimina um padrão reservado, distante, frio,

independente. Quanto ao item Persistência o grupo apresentou uma pontuação muito próxima da média. Por outro lado, individualmente a maioria dos sujeitos apresentaram escores abaixo da média populacional o que combinaria com características do tipo preguiçoso, mimado, sem objetivos, pragmático. O grupo de controle apresentou resultados no sentido contrário ao grupo de probandos sugerindo que realmente estes últimos apresentam um padrão fenotípico diferenciado da população em geral.

Por outro lado, nos pais não foi possível determinar o mesmo padrão que o encontrado nas mães. Uma das hipóteses é que os pais apresentaram mais respostas com altos índices de desejabilidade social. Na dimensão Busca de Novidades apresentaram escores mais altos, determinando características do tipo explorador, impulsivo, irritável. Quanto à Esquiva de Dano os pais atingiram escores mais baixos o que determina um comportamento do tipo otimista, sociável, audacioso. No item Dependência de Gratificação a amostra apresentou um escore um pouco acima da média. A maioria dos respondentes apresentaram escores altos, que discrimina um padrão afetivo, caloroso, sentimental. Em relação à Persistência, os resultados foram semelhantes às mães O grupo apresentou uma pontuação muito próxima da média, porém abaixo desta, o que combinaria com características do tipo preguiçoso, mimado sem objetivos, pragmático. O grupo de controle de pais apresentou resultados no sentido contrário, sugerindo a presença de um padrão fenotípico particular neste grupo. Estes resultados ainda deveriam ser aprimorados através da ampliação da amostra e com o estudo dos sub-itens de cada característica, o que será realizado em estudos futuros.

Resultados dos testes de correlação.

Nossos achados ao correlacionar o EDS das mães com os instrumentos sobre as crianças apontaram que há uma variação dos escores de estresse social das mães concordante com um aumento dos escores do ADI-R sobre interação social, demonstrando, pois, um

padrão de correlação entre as características fenotípicas de pais e filhos, já referido na literatura (10;15;18). Esta correlação também apareceu quando comparados os escores dos pais, porém com pouca força na correlação, necessitando-se estudos com uma amostra maior para a sua confirmação. Nossos achados de correlações entre o EDS dos pais e os domínios interação e estereotípias do protocolo de Bosa apontam para a mesma concordância com a literatura. Entretanto, os mesmos resultados não foram alcançados em relação aos escores das mães.

Muitos dos resultados das correlações entre os escores de ADI-R das crianças e do ITC dos pais não demonstravam a relação entre as características de personalidade destes, e a sintomatologia das crianças. Apresentaram-se como exceções as correlações entre a dimensão interação social e os itens Dependência de Gratificação e Persistência, onde mães com mais sintomas concordam com crianças mais comprometidas. Este resultado chama mais atenção por parear mães reservadas, distantes, frias, com crianças com maior comprometimento na interação social.

Os achados das correlações entre os escores no protocolo de Bosa com os escores do ITC da mãe demonstraram uma forte tendência à agregação de sintomatologia da criança e de um perfil mais comprometido das mães. Nossos achados nas correlações entre o ITC dos pais também demonstraram a mesma tendência de agregação de sintomatologia. Estes achados confirmam a hipótese da agregação de sintomas entre as crianças e seus pais.

Um aumento da força de correlação dos achados de ADI-R e no EDS surgiu ao separarmos a amostra em relação ao atraso na aquisição da linguagem. Tal evento concorda com o que é referido na literatura a respeito da possível existência de mais de um grupo de origem etiológica dentro do grupo do Fenótipo Amplo Autismo (16;40;41).

Comparação entre pais de probandos e controles.

Nosso estudo não confirmou a existência de uma diferença significativa entre os escores nos instrumentos utilizados entre os pais das crianças autistas e os pais de crianças sem a patologia, conforme encontrado em vários estudos (28). Pode-se creditar tal ausência em função deste último grupo ser de tamanho reduzido, podendo ter influência no resultado. Estas comparações devem ser novamente investigadas com um maior número de controles.

CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo apontam para a confirmação da agregação familiar de características fenotípicas que podem ser herdadas independentemente pelo sujeito autista. O tamanho da amostra, relativamente pequeno, pode ter obscurecido potenciais associações. Ainda assim, algumas correlações importantes alcançaram significância estatística. A ampliação deste estudo agregando um maior número de sujeitos a pesquisa pode melhorar a discriminação destas associações e deve ser um objetivo futuro da mesma.

Apesar de diferirem dos resultados dos controles, não foi possível comprovar a existência de uma diferença significativa na severidade de apresentações fenotípicas em pais de crianças autistas. O pequeno grupo de controles pode ter contribuído para esta dificuldade. A solução para esta, passa pelo aumento do tamanho de ambos os grupos. Outra medida que pode nos dar mais discriminação nesta questão é a análise dos subitens de cada domínio do ITC, tendo em vista que neste estudo trabalhamos apenas com os escores totais de cada domínio.

Mesmo tendo utilizado versões brasileiras do ADI-R e do Protocolo de Bosa, estas versões não completaram ainda todo o processo de validação. E mesmo nos outros instrumentos o comportamento cultural da população brasileira pode levar a resultados que

diferem dos da população de origem. Foi possível estabelecer a presença de uma apresentação de características fenotípicas ligadas à apresentação do autismo em pais e crianças com autismo.

Esta pesquisa aponta pistas para a existência de um padrão de herança dentro das famílias autistas, embora, esse não surja com força neste estudo, provavelmente por envolver muitas variáveis. O papel que a linguagem desempenha na divisão dos grupos nos fornece pistas para a busca de possíveis locais onde estão os genes responsáveis pela patologia. Este caminho não será fácil, precisando de um refinamento nos instrumentos e mais força nos achados para a procura de genes que conferem estas vulnerabilidades.

Por fim, o futuro das investigações sobre os fatores genéticos do autismo é promissor e muito ainda há para ser feito. Por ser uma área com poucos estudos em nosso meio, e pelos frutos científicos e clínicos que podem advir de estudos como este, sugere-se o desenvolvimento de mais linhas de pesquisa abarcando este fenômeno.

REFERÊNCIAS

1. Kanner L. Autistic Disturbances of Affective Contact. *Nervous Child* 1943; 2:217-250.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. 4º ed. Washington (DC): American Psychiatric Press, 1994.
3. AACAP Official Action. Practice Parameters for the Assessment and Treatment of Children, Adolescents, and Adults With Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38(12 Supplement):32S-54S.
4. Volkmar FR. Autismo e Transtornos Globais do Desenvolvimento. In: Lewis M, editor. *Tratado de Psiquiatria da Infância e Adolescência*. Porto Alegre: Ed. Artes Médicas, 1995: 513-522.
5. Bryson SE. Epidemiology of Autism: Overview and Issues Outstanding. In: Cohen DJ, Volkmar FR, editors. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1997: 41-46.
6. Bosa CA, Callias M. Autismo: Breve Revisão de Diferentes Abordagens. *Psicologia: Reflexão e Crítica* 2000; 13(1):167-177.
7. Fombonne E. Epidemiology of autism and related conditions. In: Volkmar FR, editor. *Autism and Pervasive Developmental Disorders*. Cambridge: Cambridge University Press, 1998: 32-63.

8. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton PF, Simonoff E, Yuzda E et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995; 25:63-77.
9. Barret S, Beck JC, Bernier R, Bissom E, Braun TA, Casavant et al. An Autosomal Genomic Screen For Autism. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 1999; 88:609-615.
10. Piven J, Palmer P. Cognitive Deficits in Parents from Multiple-incidence Autism Families. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38(8):1011-1021.
11. Folstein SE, Mankoski RE. Invited Editorial - Chromosome 7q: Where Autism Meets Language Disorder? *Am J Hum Genet* 2000;(67):278-281.
12. Auranen M, Nieminen T, Majuri S, Vanhala R, Peltonen L, Järvelä I. Analysis of autism susceptibility gene loci on chromosomes 1p, 4p, 6q, 7q, 13q, 15q, 16p, 17q, 19q, and 22q in Finnish multiplex families. *Mol Psychiatry* 2000; 5:320-322.
13. Lord C, Leventhal BL, Cook Jr EH. Quantifying the Phenotype in Autism Spectrum Disorders. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001; 105:36-38.
14. Rutter M. Autism Research: Prospects and Priorities. *J Autism Dev Disord* 1996; 26(2):257-275.
15. Szatmari P, MacLean JE, Jones MB, Bryson SE, Zwaigenbaum L, Bartolucci G et al. The Familial Aggregation of the Lesse Variant in Biological and Nonbiological Relatives of PDD Probands: a Family History Study. *J Child Psychol Psychiatry* 2000; 41(5):579-586.

16. Pickles A, Starr E, Papanikolau K, Rutter M, Bolton P, Goodman R et al. Variable Expression of the Autism Broader Phenotype: Findings from Extended Pedigrees. *J Child Psychol Psychiatry* 2000; 41(4):491-502.
17. Piven J, Palmer P, Landa R, Santangelo S, Jacobi D, Childress D. Personality and Language Characteristics in Parents From Multiple-Incidence Autism Families. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 1997;(74):398-411.
18. Piven J. The Broad Autism Phenotype: A Complementary Strategy for Molecular Genetic Studies of Autism. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001; 105:34-35.
19. Bosa C. Affect, communication and self-stimulation in children with and without autism: a systematic observation study of joint attention and requesting behaviours.[Thesis]. London (UK): University of London, 1998.
20. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: A Revised Version of a Diagnostic Interview for Caregivers of Individuals with Possible Pervasive Developmental Disorders. *J Autism Dev Disord* 1994; 24(5):659-685.
21. Organização Mundial da Saúde. Classificação dos Transtornos Mentais e de Comportamento da CID- 10: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas. Porto Alegre: Ed. Artes Médicas, 1993.
22. Fuentes D, Tavares H, Camargo CHP, Gorenstein C. Inventário de Temperamento e Caráter de Cloninger - Validação da Versão em Português. In: Gorenstein C, Andrade LHSG, Zuardi AW, editors. *Escalas de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia*. São Paulo: Lemos Editorial, 2000: 363-376.

23. Watson D, Friend R. Measurement of Social-evaluative Anxiety. *Jornal of Consulting and Clinical Psychology* 1969; 33(4):448-457.
24. Lotufo Neto F. Escalas para avaliação de fobias. In: Gorenstein C, Andrade LHS, Zuardi AW, editors. *Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia*. São Paulo: Lemos Editorial, 2000: 157-164.
25. Cloninger RC, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological Model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(12):975-990.
26. Bolton PF, Macdonald H, Pickles A, Rios P, Goode S, Crowson M et al. A Case-Control Family History Study of Autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1994; 35(5):877-900.
27. Bolton PF, Pickles A, Murphy M, Rutter M. Autism, affective and other psychiatric disorders: patterns of familial aggregation. *Psychol Med* 1998; 28:385-395.
28. Bailey A, Palferman S, Heavey L, Le Couteur A. Autism: The Phenotype in Relatives. *J Autism Dev Disord* 1998; 28(5):369-392.
29. Fombonne E, Bolton PF, Prior J, Jordan H, Rutter M. A Family Study of Autism: Cognitive Patterns and Levels in Parents and Siblings. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38(6):667-683.
30. Pickles A, Bolton PF, Macdonald H, Bailey A, Le Couteur A, Sim CH et al. Latent-class analysis of recurrence risks for complex phenotypes with selection and measurement error: A twin and family history study of autism. *Am J of Hum Genet* 1995; 57:717-726.

31. Hackett L. Normal development and specific developmental delays. In: Black D, Cottrell D, editors. *Seminars in Child and Adolescent Psychiatry*. London: Royal College of Psychiatrists, 1993: 6-27.
32. Tuchman R, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children: I Clinical characteristics. *Pediatrics* 1991; 88(6):1211-1218.
33. Minschew NJ, Sweeney JA, Bauman ML. Neurological Aspects of Autism. In: Cohen DJ, Volkmar FR, editors. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1997: 344-369.
34. Wolff S, Narayan, Moyes SB. Personality characteristics of parents of autistic children. *J Child Psychol Psychiatry* 1988; 29:143-154.
35. Narayan S, Moyes B, Wolff S. Family characteristics of autistic children: A further report. *J Autism Dev Disord* 1990; 20:523-535.
36. Szatmari P, Jones MB, Tuff S, Bartolucci G, Mahoney WJ, Bryson SE. Parents and collateral relatives of children with pervasive developmental disorders: A family history study. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 1995; 60:282-289.
37. Piven J, Wzorek M, Landa R, Lainhart J, Bolton PF, Chase GA et al. Personality characteristics of the parents of autistic individuals. *Psychol Med* 1994; 24:783-795.
38. Piven J, Palmer P, Jacobi D, Childress D, Arndt S. Broader autism phenotype: Evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry* 1997; 154(2):185-190.

39. Paes de Barros Neto T. Perfil psicopatológico e transtornos de personalidade em uma amostra de fóbicos sociais. [dissertação de Mestrado]. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1996.
40. Folstein SE, Santangelo SL, Gilman SE, Piven J, Landa R, Lainhart J et al. Predictors of Cognitive Test Patterns in Autism Families. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40(7):1117-1128.
41. Leal SM. Phenotypes and Genetic Analysis of Psychiatric and Neuropsychiatric Traits. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001; 105:4-7.

6. ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL – INGLÊS

Phenotypic Screening in a Sample of Autistic Families

Maurício Möller Martinho¹, Lavínia Schüler Faccini², Cleonice Alves Bosa³, Renato Zamora Flores².

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Departamento de Genética – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³ Instituto de Psicologia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

BACKGROUND

The autism was formally identified in 1943 by Leo Kanner. In his classic report, Kanner described a group of 11 children who exhibited an apparent congenital inability to relate themselves with other people, which was contrasting with their ability to relate themselves with objects (1).

The autistic disturbance is characterized by the presence of an over accentuated abnormal or impaired in the social interaction and in the communication development and by a restricted repertory of activities and interests (2;3). By definition, the beginning of the disorder must occur before three years old and its course is chronic.

Epidemiological studies suggest that the autistic disturbance prevalence rate, verified by studies where the diagnostics is more rigidly defined, is of 1-2 per 10.000 individuals (3;4). Less rigorous definitions present higher rates, being that derived data from several studies vary around 4-5 cases per 10.000 (3). That rate may increase to two in each 1.000 if are included the “autistic-like” children (5). In Brazil, according to data from the Associação Brasileira de Autismo (Autism Brazilian Association), it is estimated that exist about 600.000

people with the disorder (6). The autism is much more common in boys than it is in girls, at the rate around of 3:1 and 4:1. These rates are found both in population studies and clinical samples (7).

In spite of the importance of the environment factors, results of familiar and twin studies indicate that the etiology of this pathology is mainly genetic (8). The return risk for autism is estimated in 6-8 %, or over 200 times that of population in general (9;10). Twin studies have found an agreement rate for monozygotics of approximately 65 % and for dizygotics of 0 % (11). The autism heritability is estimated over 90 %. Recent genetic studies have been indicating as probable candidates to host the genes that are responsible for the autism the chromosomes 1p, 6q, 7q, 13q, and 15q (12;13). These studies, however, base themselves on a sample restricted to patients where the diagnostics were defined by the criteria fulfillment in the three deficit areas, precocious presentation and high severity. Currently it has been suggested that what is inherited in the autists families is not a complete syndrome but rather a set of genes which associated would produce a pathology in its full form, which contradict the pattern of a unique gene Mendelian kind disorder (14). If so, there would be intermediary forms of the disorder, or frust forms of the same, in the autists relatives, which would be part of the "Broad Autism Phenotype" (BAP). These hypotheses are supported by studies that point at a familiar aggregation of social, communication and repetitive behavior deficits in patients non-autist relatives (15;16). Preliminary results of some studies have been pointing at the presence of four characteristics – communication deficits, cognitive deficits, rigid/ anxious behavior and social deficits - present in autists parents, and that would correspond to the definition of the BAP presentation (17). These factors would be selectively and significantly correlated, with presentations qualitatively similar in their autistic children (18). The segregation exam of this characteristics considered genetically connected to the autism, in relatives of autistic patients, may enable the autistic fenotype deconstruction

into its more genetically significant individual components. Once identified these independently inherited phenotypical components, their inclusions into molecular genetics studies may provide us with a powerful approach for the identification of the causing genes of this disorder (13;18).

METHODS

This is a transverse and observational study, the probands were defined as being patients with previous diagnosis of autism, who presented between 3 and 14 years old at the time of the study, and their respective parents. These patients were located at schools and at support and treatment to the autistic institutions in Porto Alegre and Metropolitan Region. The inclusion diagnosis for the study was based on criteria for the autism defined by DSM-IV and which did not present in their clinical report strong doubt or presence of pathologies etiologically associated to the autism (2). For comparison with the group of parents we have utilized a group of parents of children without pathology associated to the autism with similar age and socioeconomic level to the group of cases, also selected at the same proband's recruitment places.

The ones included to the research were individually evaluated utilizing the diagnostics instrument for the ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised) and the Language/Communication Observation, Social Interaction and Repetitive Behaviors/Circumscribed Interests of autistic patients Protocol developed by Dr. Cleonice Bosa (19;20).

The ADI-R Instrument is an organized interview realized with the main caretakers, specially developed for the differential diagnosis of the development invasive disturbances, particularly autism's. It is utilized the diagnostic algorithm based on CID-10 and DSM-IV criteria (2;21). Thus the main focuses are the behaviors related to the qualitative deviation or

delay of three areas of the development: social interaction, language and communication, and stereotyped interests and behaviors. However, additional behaviors associated to the development invasive disturbances are also covered (e.g.: hyperactivity, self-mutilation, vertigoes and faints, scoliosis, progressive loss of abilities, etc.) as well as special abilities (spatial, musical, artistic, memory, computational, etc.) and motor development marks (sitting, walking, etc.).

The Language/ Communication Observation, Social Interaction and Repetitive Behaviors/ Circumscribed Interests Protocol, adapted from Bosa (1998) intend the evaluation and record of the behaviors relating to the three areas of the development involved in the diagnostics of the development global disturbances: language/ communication, social interaction and repetitive behaviors/ circumscribed interests (19).

The observation session was realized in a two-kind context: a free situation and another structured one. In the first one the caretaker, previously oriented by the experimentalist, tries to freely engage a child into situations of playing without having any directed activity. In the second one, a sequence of previously planned activities will be presented to the child, as for instance inflating and letting loose a balloon, deliberately interrupt the child's activity, etc.

The sessions were filmed for later evaluation and record by a second observer who has evaluated 10% of the sample cases with the purpose of for means of trustworthiness between observers. All the observers were trained on the instruments use and codification.

The parents of each child have answered the Cloninger's Character and Temperament Inventory (TCI) and the Watson and Friend's Social Avoidance and Distress Scale (SAD), which respectively evaluate personality characteristics and social deficits (22-25).

The TCI is self-fulfillment questionnaire composed of 240 true or false kind items which enables the prediction of the respondent's personality profile grounded on the character

and temperament aspects based on the punctuation combination in the several component factors and subfactors of the scale (22;25).

The SAD is a self-applicable questionnaire developed in 1969 by Watson and Friend to measure the distress experience in social situations. It is composed of 28 true or false kind questions. It was translated and validated for the use in our environment by Paes de Barros Neto in 1996 (23;24).

This study had as general objective the identification of the fenotypical components independently segregated into the autists families and the definition of a behavior pattern in the parents which may be or not conditioned to genes related to this pathology in forthcoming studies. The specific objectivs were: (1) To analyze the fenotypical characteristics: personality aspects and social abilities determined for autism (independent fenotypes) in a sample composed by autistic patients and their parents; (2) To compare the presence of these independent fenotypes for autism present in the autists parents in relation to a sample of parents of children who did not present apparent autistic pathology; (3) To intend to establish a correlation between the scores found in the Cloninger's TCI, the Watson and Friend's SAD Scale instruments in autists parents and the ADI-R instrument in their children.

Data were entered into an SPSS v. 11.0.5 database and checked by a different individual. Statistical Analysis was carried out using the SPSS and Biostat 2.0 software. To each individual was computed a numeric score for each test performed. Pearson's correlation coefficients was calculated to scores of parents an their children, when applicable. The score's mean found in autistic parents, to each characteristic, was compared with the parents of control group using the Student t test an Mann-Whitney' U in case of asymmetry.

This study was approved by the Research Ethics Committee at Hospital de Clínicas de Porto Alegre by number 02/407. All parents gave their written informed consent. Study procedures ensured absolute anonymity to participants.

RESULTS

Sample's General Characteristics

The studied population was composed of 15 autistic patients and their parents. From these 46,6% (n=7) were men and 53,3% (n=8) were women (Table 1). The sample's average age, in months, was of $107.60 \pm 29,53$ (mean \pm standard deviation). The mothers' average age at the child's birth was of $339,87 \pm 78,87$ months. The fathers' average age at the child's birth was of $376,60 \pm 70,63$ months. The average age, in months, which the symptoms were perceived for the first time by the parents was of $14,86 \pm 8,11$. As for the developments marks, the sample presented, in months, the following results: one had sat for the first time with $9,91 \pm 7,092$ (n = 11); one had walked for the first time with $17,53 \pm 7,63$ (n = 15); age which one had acquired control of the bladder was $36 \pm 12,47$ (n = 12); age which one had acquired control of the evacuation was $42,50 \pm 16,67$ (n = 13); age which one had spoken the first words was $38,67 \pm 22,55$ (n = 12). As for diagnostic exams three probands (20%) presented EEG with alterations, one (6,7%) presented a CT with altered results and eight (53,3%) did not present alterations in image exams and EEG. Only three children (20%) between all of the sample did not present any exam on former medical investigation.

At the moment of the interview, the age of the patients' mothers had varied between 23 and 47 years, with a mode of 40 years and a mean of 37 years of age (Table 2).

Children's Tests Results

The children presented in the codifier of the ADI-R for language/ communication a mean of $17,93 \pm 4,82$ points. In the score of the reciprocal social interaction the average count was of $21,60 \pm 6,51$. And the count for the itens of restricted/ repetitive/ stereotyped behaviors the average score was of $5,60 \pm 2,23$.

In the social interaction/ language/ communication item of the Bosa's observation protocol the children's mean of points was of $25 \pm 5,29$. As for the social play codifier, the mean was of $13,20 \pm 2,60$ points. As for the protocol's stereotyped behavior itens the average count was of $4,80 \pm 1,65$. The individualized descriptions of the instruments' scores are in Table 3.

Parents' Tests Results

The mothers' mean of points in the SAD was of $11,53 \pm 4,95$. The father, at the same instrument, presented a lower mean with a score of 7,08 and a standard deviation of $\pm 5,22$ points. Two fathers did not answer the questionnaire. The individual description of the scores is present in Table 3. The scores of the TCI instrument, due to its extent, are described separately in Table 4.

Correlations Tests Results

To verify the correlation between the variables, we utilized the Pearson's correlation test. When we had verified the correlation between the mothers' scores in the SAD scale in order to measure the social discomfort with children's score in the three domains of the ADI-R, we found the following results: a weak negative correlation with the communication item ($r = - 0,303$), however with a low determination coefficient ($r^2 = 0,092$) and without statistic significance ($p = 0,271$); There was also weak correlation with the social interation item ($r = 0,224$), with a low determination coefficient again ($r^2 = 0,050$) and without statistic significance ($p = 0,422$); The same was repeated in relation to the stereotyped behaviors ($r = - 0,16$; $r^2 = 0,029$; $p = 0,568$).

In the correlation verification of the SAD scale of the fathers' scores with the children's scores in the ADI-R the results were a regular negative correlation with the

communication domain of the ADI-R ($r = -0,46$), however without statistic significance ($p = 0,082$). By determining the correlation with the social interaction item we found a weak correlation ($r = 0,23$), with low determination index ($r^2 = 0,057$), and non-significative ($p = 0,390$). The correlation with the stereotyped behaviors is virtually null ($r = -0,01$) and without relation of determination ($r^2 = 0,0003$; $p = 0,951$).

The results of the SAD scale of the mothers were also correlated with the results in the Bosa's observation protocol. All the results were of weak correlations without statistic significance. When the results of this scale applied in the fathers were correlated, two regular degree correlations arose in the language domains ($r = 0,433$) and stereotyped behaviors ($r = 0,454$); however, in both cases the statistic significance was not achieved. The complete results are in Table 5.

By correlating the mother's TCI results with the children's ADI-R communication item results we have as more important discoveries a regular negative correlation with the harm avoidance item ($r = -0,548$) with statistic significance ($p = 0,0343$) and a correlation of 30%. We also have a regular correlation in the self-directedness and cooperativeness itens ($r = 0,398$ and $r = -0,366$, respectively), but without statistic significance ($p = 0,140$ and $p = 0,178$). In the correlations of the mother's TCI scores and the children's social interaction ADI-R there were regular correlations in the reward dependence ($r = -0,320$; $p = 0,244$), persistence ($r = 0,305$; $p = 0,268$) and self-transcendence ($r = -0,313$; $p = 0,254$) itens.

When the stereotyped behaviors ADI-R item was correlated with the mother's TCI, regular magnitude correlations were found in the Harm avoidance ($r = -0,433$; $p = 0,106$) and Cooperativeness ($r = 0,45$; $p = 0,092$) itens, however without achieve statistic significance. The crossings of the father's TCI and children's ADI-R itens results were realized. When the correlations with the communication ADI-R were realized, regular correlations with the

domains were found: Harm avoidance ($r = -0,323$; $p = 0,239$), Persistence ($r = -0,328$; $p = 0,232$) and Self-transcendence ($r = -0,304$; $p = 0,269$).

The results of the correlation tests between the parents' TCI and the autistic children's ADI-R pointed at weak correlations with scores near to zero in several itens; however in all the cases the results did not present statistic significance. The view was completely different in respect of the correlations with the stereotyped ADI-R, where practically all the correlations have shown themselves as being significative ones. These results are separately found in Table 6.

We have also proceeded the crossing in order to verify the correlation between the scores, between the Bosa's evaluation protocol in the children and the scores of both parents in the Cloninger's TCI. As for the Bosa's social interaction codifier in relation to the mother's TCI scores, we have found a statistically significative regular negative correlation with the Novelty seeking domain ($r = -0,532$; $p = 0,041$). Nevertheless, the other discoveries that had shown a regular correlation, Harm avoidance ($r = 0,467$; $p = 0,079$) and Reward dependence ($r = -0,302$; $p = 0,273$) did not present significance.

The verifications of correlation between the play component of the Bosa's instrument and the mother's TCI obtained two regular correlation results: Novelty seeking and Reward dependence ($r = -0,467$ and $r = -0,350$). Both results did not achieve the statistic significance index ($p = 0,078$ and $p = 0,199$). In relation to the stereotypies item of the Bosa's protocol there was only one regular correlation with the Harm avoidance item of the mother's TCI ($r = 0,35$; $p = 0,200$).

Having been crossed with the father's TCI itens, the Bosa's observation protocol produced a regular degree and statistic significance negative correlation with Novelty seeking ($r = -0,518$; $p = 0,047$) and also produced one of regular degree, but without achieve the significance index with cooperativeness ($r = -0,355$; $p = 0,193$).

When the Bosa's protocol item was play, the regular correlations with the father's TCI indices were Novelty seeking ($r = -0,340$; $p = 0,214$) and cooperativeness ($r = -0,347$; $p = 0,204$) again, however none presented significance. The last field of the Bosa's instrument, stereotypes, presented correlations with the father's TCI on Harm avoidance ($r = 0,382$; $p = 0,159$) and cooperativeness again ($r = -0,434$; $p = 0,105$).

When we separate the group with delay in the language acquisition, which serves as parameter for control of the children's developmental level, and we compare the reciprocal social interaction ADI-R results with the parents' SAD we get an alteration in the correlations force. In the group of the children without delay in the language acquisition there is a growth in the correlation indices, mainly in the results with the father's SAD (from $r = 0,239$ to $r = 0,650$). However there is a correlation reduction in the group with delay in the language acquisition.

Comparison between probands' parents and control group

For the comparison of the means between probands and controls as for the SAD inventory we used the t test. In relation to the mother's SAD the result was the absence of significative difference between the groups ($t(19) = 0,758$, $p = 0,457$). In relation to the same instrument between the probands' parents and the control group there was not also significative difference between the means ($t(17) = -1,656$, $p = 0,116$).

For the verification of the differences between probands and controls as for the TCI dimensions it was used the t test, when the distribution allowed so; otherwise, it was used the Mann-Whitney test. Significative differences between the means of the two groups were not found in any of the mothers' TCI domains. The results can be visualized in Table 7.

The same discoveries were observed by realizing the t test in the Cloninger's instrument domains for the comparison between the means of these ones in the groups of

autistics' parents and parents of children without the pathology. As in the comparisons between the mothers, the results did not point differences between the means. The results are in Table 7.

DISCUSSION

The general objective of this study was to identify the independently segregated phenotypical components in the families of autists. Furthermore, it was intended the definition of a behavior pattern in the parents which, in forthcoming studies, may be or not conditioned to genes related to this pathology.

Sample's General Characteristics

The relation found between the genders was of 1:1,14 (M:F), which conflicts with the literature discoveries. The proximate rate that was found in similar studies was of 1,7:1 in a studies group which used the same autistic patients sample (26-30). It is probable that the sampling by convenience and the reduced number of the sample had provided such discovery.

As for the development marks, the delay in language acquisition is the factor which stands out. The acquisition of the first words happens around 24 months; in our sample the mean was of 38,7 months. The delay in the language acquisition is not just a criterium of the diagnostic triad, but it has been postulated as a predictor of the disturbance prognostic. Likewise it is a factor for indication of the division in subgroups of patients' etiological origin (13;31).

In our sample 20% of the children presented EEG with alterarion, which is found inside the expected, in accordance with the clinical studies which point from 13 to 83% of autistic patients with altered electroencephalic exams (32). The alterations in image exams

made up a total of 6,7% of the sample and the inexistence of alterations in the majority of children confirms the discoveries of several image studies which demonstrated that in most of autism cases abnormalities in this kind of exams are not found (33).

Children's Tests Results

The cut-off scores of the ADI-R diagnostics algorithms were achieved in almost all individuals. Only one individual did not reach the count in the Reciprocal Social Interactions item and another one in Restricted, Repetitive Behaviors and Interests. Both were maintained in the study because, according to the literature, these discoveries would not disqualify them for this kind of analysis, affording to be due to the inaccurate informations of informant in the interview. The probands presented a count in the ADI-R scores similar to those of the instrument's original validation study (20).

In results of Bosa's questionnaire it was possible to notice the same high scores tendency in the characteristics. Even those subjects who had presented low scores in the ADI-R sub-itens made points in a standardized way in the direct observation of the behaviors. It reinforces the hypothesis of which the low scores would be due to the inaccuracy of the respondents' informations in the interviews.

Parents' Tests Results

The group of mothers presented a higher score in the SED than the average score of the population in the original study, with a majority of the subjects surpassing this score. These discoveries align themselves with the several studies which demonstrated that autists' parents would have more difficulties in social situations (8;17;26;34-38). The fathers, however, presented on the average a lower score, with only a third of the sample surpassing this score. These differences may be attributed to cultural factors which differentiate the

population of the original study from our population concerning the uninhibition and the social interaction. These results, however, do not invalidate their usage. Subjects who substantially make points in the scale must feel themselves more uncomfortable in social situations, without exist, *a priori*, cut-off scores (23;39).

The total scores of the TCI behavior dimensions in the mothers did not present a higher tendency for characteristics of the obsessive, avertive type. In the Novelty seeking item the mothers presented lower scores, which determines a more reserved, deliberative, parsimonious behavior pattern. In the Harm Avoidance dimension the mothers presented higher scores defining characteristics of the pessimistic, fearful, timid, fatigable type. In relation to the Reward dependence the population presented a score a little below the mean, which discerns a reserved, distant, cold, independent pattern. As for the Persistence item, the group presented a very close to the mean score. On the other hand, the majority of the subjects individually presented scores below the populational mean, which would agree with characteristics of the lazy, spoiled, without objectives, pragmatic type. The control group presented results in the opposite sense in relation to the probands group suggesting that these last ones really presented a differentiated phenotypical pattern from the population in general.

On the other hand, it was not possible to determine the same pattern in the fathers as the one found in the mothers. One of the hypotheses is that the fathers presented more answers with high social desirability indices. In the Novelty seeking dimension they presented higher scores, determining characteristics of the exploiting, impulsive, irritable type. As for the Harm avoidance the fathers achieved lower scores, which determines a behavior of the optimist, sociable, audacious type. In the Reward dependence item the population presented a score slightly above the mean. The majority of the respondents presented high scores, which discerns an affective, warm, sentimental pattern. In relation to the Persistence, the results were similar as for the mothers, The group presented a count very close to the mean although

below it, which would agree with characteristics of the lazy, spoiled, without objectives, pragmatic type. The fathers control group presented results in the contrary sense, suggesting the presence of a particular phenotypical pattern in this group. These results should even be refined through the sample's amplification and with the study of the sub-itens of each characteristic, which will be realized in forthcoming studies.

Correlation Tests Results

Our discoveries by correlating the mothers' SAD with the instruments about the children indicated that there is a concordant variation of the mothers' social stress scores with the increase of the ADI-R scores about social interaction, which therefore demonstrates a correlation pattern between the parents and children's phenotypical characteristics, already referred to in the literature (10;15;18). This correlation also appeared when the fathers' scores were compared, however with little force in the correlation, being required studies with a bigger sample for its confirmation. Our discoveries of correlations between the fathers' SAD and the Bosa's stereotypies and interaction domains point to the same agreement with the literature. Nevertheless, the same results were not achieved in relation to the mothers' scores.

Many of the correlations results between the children's ADI-R scores and parents' TCI did not demonstrate the relation between their personality characteristics and the children's symptomatology. As exceptions were presented the correlation between the social interaction dimension and the Reward dependence and Persistence itens, where mothers with more symptoms did agree with more impaired children. This result attracts more attention for pairing reserved, distant, cold mothers with children with higher damaged in the social interaction.

The discoveries of the correlations between the scores in the Bosa's protocol with the scores of the mother's TCI demonstrated a strong tendency to the aggregation of the children's

symptomatology and of a more harmed profile of the mothers. Our discoveries in the correlation between the fathers' TCI also demonstrated the same tendency of symptomatology aggregation. These discoveries endorse the symptoms aggregation hypothesis between children and their parents.

An increase of the ADI-R discoveries' correlation force and in the SAD arised when we separated the sample in relation to the delay in language acquisition. Such event agrees with which is refered to in the literature about the possible existence of more than one group of etiological origin within the BAP group (16;40;41).

Comparison between probands' parents and controls

Our study did not confirm the existence of a significative difference between the scores in the instruments utilized between the parents of autistic children and the parents of children without the pathology, as found in several studies (28). It is possible to credit such absence due to this last group being of reduced size, may having influence in the result. These comparisons must be investigated again with a higher number of controls.

CONCLUSIONS

The results of this study point at the confirmation of the familiar aggregation of phenotypical characteristics which may be independently inherited by the autistic subject. The size of the sample, relatively small, could have obscured potential associations. Even so, some important correlations achieved statistic significance. The ampliation of this study aggregating a higher number of subjects to the research may improve the discernment of these associations and must be a future objective of it.

Even though they differ from the controls results, it was not possible to prove the existence of a significative difference in the severity of phenotypical presentations in parents

of autistic children. The small group of controls may have contributed for this difficulty. The solution for this one passes through the increase of both groups. Another measure which can give us more discernment in this issue is the analysis of the sub-items of each TCI domain, having in mind that in this study we worked only with the total scores of each domain.

Even having used Brazilian versions of the ADI-R and Bosa's Protocol, these versions did not complete all the validation process yet. And even in the other instruments the cultural behavior of the Brazilian population may lead to results which differ from the origin population. It was possible to establish the presence of a presentation of phenotypical characteristics connected to the presentation of the autism in parents and children with autism.

This research indicates clues to the existence of a inheritance pattern within the autistic families, albeit it does not arise with force in this study, probably by involve many variables. The role that the language plays in the division of the groups provide us clues for the search of possible places where are the genes responsible for the pathology. This way will not be easy, requiring a refinement in the instruments and more force in the discoveries for the search of genes which confer these vulnerabilities.

Lastly, the future of the investigations about the genetic factors of the autism is promising and there is much to be done yet. For being an area with few studies in our environment, and by the scientific and clinical results which may come from studies as this one, it is suggested the development of more research lines embracing this phenomenon.

REFERENCES

1. Kanner L. Autistic Disturbances of Affective Contact. *Nervous Child* 1943; 2:217-250.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. 4^o ed. Washington (DC): American Psychiatric Press, 1994.
3. AACAP Official Action. Practice Parameters for the Assessment and Treatment of Children, Adolescents, and Adults With Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38(12 Supplement):32S-54S.
4. Volkmar FR. Autismo e Transtornos Globais do Desenvolvimento. In: Lewis M, editor. *Tratado de Psiquiatria da Infância e Adolescência*. Porto Alegre: Ed. Artes Médicas, 1995: 513-522.
5. Bryson SE. Epidemiology of Autism: Overview and Issues Outstanding. In: Cohen DJ, Volkmar FR, editors. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1997: 41-46.
6. Bosa CA, Callias M. Autismo: Breve Revisão de Diferentes Abordagens. *Psicologia: Reflexão e Crítica* 2000; 13(1):167-177.
7. Fombonne E. Epidemiology of autism and related conditions. In: Volkmar FR, editor. *Autism and Pervasive Developmental Disorders*. Cambridge: Cambridge University Press, 1998: 32-63.

8. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton PF, Simonoff E, Yuzda E et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995; 25:63-77.
9. Barret S, Beck JC, Bernier R, Bissom E, Braun TA, Casavant et al. An Autosomal Genomic Screen For Autism. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 1999; 88:609-615.
10. Piven J, Palmer P. Cognitive Deficits in Parents from Multiple-incidence Autism Families. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38(8):1011-1021.
11. Folstein SE, Mankoski RE. Invited Editorial - Chromosome 7q: Where Autism Meets Language Disorder? *Am J Hum Genet* 2000;(67):278-281.
12. Auranen M, Nieminen T, Majuri S, Vanhala R, Peltonen L, Järvelä I. Analysis of autism susceptibility gene loci on chromosomes 1p, 4p, 6q, 7q, 13q, 15q, 16p, 17q, 19q, and 22q in Finnish multiplex families. *Mol Psychiatry* 2000; 5:320-322.
13. Lord C, Leventhal BL, Cook Jr EH. Quantifying the Phenotype in Autism Spectrum Disorders. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001; 105:36-38.
14. Rutter M. Autism Research: Prospects and Priorities. *J Autism Dev Disord* 1996; 26(2):257-275.
15. Szatmari P, MacLean JE, Jones MB, Bryson SE, Zwaigenbaum L, Bartolucci G et al. The Familial Aggregation of the Lesse Variant in Biological and Nonbiological Relatives of PDD Probands: a Family History Study. *J Child Psychol Psychiatry* 2000; 41(5):579-586.

16. Pickles A, Starr E, Papanikolaou K, Rutter M, Bolton P, Goodman R et al. Variable Expression of the Autism Broader Phenotype: Findings from Extended Pedigrees. *J Child Psychol Psychiatry* 2000; 41(4):491-502.
17. Piven J, Palmer P, Landa R, Santangelo S, Jacobi D, Childress D. Personality and Language Characteristics in Parents From Multiple-Incidence Autism Families. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 1997;(74):398-411.
18. Piven J. The Broad Autism Phenotype: A Complementary Strategy for Molecular Genetic Studies of Autism. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001; 105:34-35.
19. Bosa C. Affect, communication and self-stimulation in children with and without autism: a systematic observation study of joint attention and requesting behaviours.[Thesis]. London (UK): University of London, 1998.
20. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: A Revised Version of a Diagnostic Interview for Caregivers of Individuals with Possible Pervasive Developmental Disorders. *J Autism Dev Disord* 1994; 24(5):659-685.
21. Organização Mundial da Saúde. Classificação dos Transtornos Mentais e de Comportamento da CID- 10: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas. Porto Alegre: Ed. Artes Médicas, 1993.
22. Fuentes D, Tavares H, Camargo CHP, Gorenstein C. Inventário de Temperamento e Caráter de Cloninger - Validação da Versão em Português. In: Gorenstein C, Andrade LHSG, Zuardi AW, editors. Escalas de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia. São Paulo: Lemos Editorial, 2000: 363-376.

23. Watson D, Friend R. Measurement of Social-evaluative Anxiety. *Jornal of Consulting and Clinical Psychology* 1969; 33(4):448-457.
24. Lotufo Neto F. Escalas para avaliação de fobias. In: Gorenstein C, Andrade LHS, Zuardi AW, editors. *Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia*. São Paulo: Lemos Editorial, 2000: 157-164.
25. Cloninger RC, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological Model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(12):975-990.
26. Bolton PF, Macdonald H, Pickles A, Rios P, Goode S, Crowson M et al. A Case-Control Family History Study of Autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1994; 35(5):877-900.
27. Bolton PF, Pickles A, Murphy M, Rutter M. Autism, affective and other psychiatric disorders: patterns of familial aggregation. *Psychol Med* 1998; 28:385-395.
28. Bailey A, Palferman S, Heavey L, Le Couteur A. Autism: The Phenotype in Relatives. *J Autism Dev Disord* 1998; 28(5):369-392.
29. Fombonne E, Bolton PF, Prior J, Jordan H, Rutter M. A Family Study of Autism: Cognitive Patterns and Levels in Parents and Siblings. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38(6):667-683.
30. Pickles A, Bolton PF, Macdonald H, Bailey A, Le Couteur A, Sim CH et al. Latent-class analysis of recurrence risks for complex phenotypes with selection and measurement error: A twin and family history study of autism. *Am J of Hum Genet* 1995; 57:717-726.

31. Hackett L. Normal development and especific developmental delays. In: Black D, Cottrell D, editors. *Seminars in Child and Adolescent Psychiatry*. London: Royal College of Psychiatrists, 1993: 6-27.
32. Tuchman R, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children: I Clinical characteristics. *Pediatrics* 1991; 88(6):1211-1218.
33. Minschew NJ, Sweeney JA, Bauman ML. Neurological Aspects of Autism. In: Cohen DJ, Volkmar FR, editors. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1997: 344-369.
34. Wolff S, Narayan, Moyes SB. Personality characteristics of parents of autistic children. *J Child Psychol Psychiatry* 1988; 29:143-154.
35. Narayan S, Moyes B , Wolff S. Family characteristics of autistic children: A further report. *J Autism Dev Disord* 1990; 20:523-535.
36. Szatmari P, Jones MB, Tuff S, Bartolucci G, Mahoney WJ, Bryson SE. Parents and collateral relatives of children with pervasive developmental disorders: A family history study. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 1995; 60:282-289.
37. Piven J, Wzorek M, Landa R, Lainhart J, Bolton PF, Chase GA et al. Personality characteristics of the parents of autistic individuals. *Psychol Med* 1994; 24:783-795.
38. Piven J, Palmer P, Jacobi D, Childress D, Arndt S. Broader autism phenotype: Evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry* 1997; 154(2):185-190.

39. Paes de Barros Neto T. Perfil psicopatológico e transtornos de personalidade em uma amostra de fóbicos sociais. [dissertação de Mestrado]. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1996.
40. Folstein SE, Santangelo SL, Gilman SE, Piven J, Landa R, Lainhart J et al. Predictors of Cognitive Test Patterns in Autism Families. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40(7):1117-1128.
41. Leal SM. Phenotypes and Genetic Analysis of Psychiatric and Neuropsychiatric Traits. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001; 105:4-7.

ANEXOS

ANEXO 1
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Instituto de Psicologia
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

PROTOCOLO DE OBSERVAÇÃO PARA CRIANÇAS COM TGD

Número de Identificação da Família

Número de Identificação Individual

Idade:

Data de nascimento:

Data da Observação:

Observador:

Tempo de observação: Início - Término -

I – INTERAÇÃO SOCIAL/LINGUAGEM/COMUNICAÇÃO

Saudação/despida

Gestos e/ou verbalizações para cumprimentar/despedir-se do observador:

1. Cumprimenta espontaneamente; coordena olhar e gestos (acenar).
2. Responde verbalmente ou através de gestos, sem coordenação com o olhar; não responde à iniciativa do observador mas o faz a pedido dos pais; esconde o rosto/baixa os olhos/pode chegar a sorrir (encabulamento).
3. Ignora os cumprimentos/despidas do observador e solicitação dos pais.

Obs.: Registrar tipo de gestos e verbalizações e outras anotações de interesse:

Atenção compartilhada

Direcionamento da atenção do adulto para brinquedos/eventos de interesse da criança, de forma espontânea. Inclui gestos (mostrar, apontar, trazer objetos para o parceiro) e/ou verbalizações (comentários sobre as propriedades físicas dos objetos/eventos, perguntas para clarificação de dúvidas ou obtenção de informação em relação a estes objetos/eventos).

1. Coordena gestos/verbalizações com olhar e expressões afetivas; gestos/verbalizações frequentes, dirigidos a uma variedade de situações.
2. Uso ocasional de gestos/verbalizações de compartilhamento; gestos/verbalizações restritos às atividades estereotipadas da criança.
3. Não há comportamentos espontâneos de atenção compartilhada.

Obs.: Registrar tipo de gestos e verbalizações e outras anotações de interesse:

Busca de assistência

Gestos (mostrar, apontar, trazer objetos para o parceiro) e/ou verbalizações com a finalidade de busca de assistência, definidos pelo contexto (abrir a tampa de uma caixa, acionar um brinquedo).

1. Coordena gestos de requisição com o olhar e expressões afetivas na comunicação de necessidades (choro, resmungos, ira).
2. Gestos/verbalizações não coordenados com olhar; uso de partes do corpo do adulto como uma ‘ferramenta’ (pega a mão do adulto e a coloca sobre o objeto para execução de uma ação – abrir tampas, acionar um brinquedo, etc.).
3. Não busca assistência.

Obs. Registrar tipo de gestos e verbalizações e outras anotações de interesse:

Responsividade social

Aceitação da parte da criança das iniciativas do adulto para engajá-lo em brincadeiras.

1. Segue o mesmo foco de atenção de forma freqüente (olha para onde o parceiro aponta, executa atos solicitados pelo parceiro); responde verbalmente ou através do olhar quando chamado pelo nome.
2. Responde ocasionalmente às solicitações do adulto.
3. Não responde às solicitações do parceiro; age como se ‘fosse surdo’; protesta diante das solicitações do adulto para engajá-lo em brincadeiras (chora, grita, etc.).

Obs.: Registrar tipos de gestos e verbalizações e outras anotações de interesse:

Imitação

1. Copia freqüentemente gestos e/ou atividades iniciadas pelo adulto (cantar uma música, atividades de ‘faz-de-conta’).
2. Copia ocasionalmente gestos e/ou atividades iniciadas pelo adulto (cantar uma música, atividades de ‘faz-de-conta’).
3. Não copia gestos/atividades propostas pelo adulto.

Expressões Afetivas

Sorriso

Direção

1. Sorriso dirigido espontaneamente ao adulto (deve ser acompanhado por olhar, gesto ou verbalização para o adulto) ou em resposta ao sorriso do adulto; sorriso adequado ao contexto social.
2. Direção do sorriso difusa, durante a maior parte do tempo; sorriso sem motivo aparente.
3. Não sorri.

Gama de expressões afetivas identificáveis pelo observador

1. Ampla gama de expressões faciais afetivas (alegria, tristeza, frustração, acanhamento, surpresa, medo).
2. Expressões afetivas restritas (Ex.: alegria ou raiva).
3. Expressões afetivas difusas e desorganizadas (Ex: chora/grita sem motivo aparente, não direcionado a alguém em particular).

Reação à imagem no espelho

1. Olha-se no espelho; verbaliza ou toca a imagem e fala o nome ou se mostra acanhado; faz “palhaçadas”.
2. Reage positivamente à imagem, mas há dúvidas sobre o reconhecimento no espelho.
3. Não apresenta reações diante da sua imagem refletida no espelho, principalmente as de ‘acanhamento’ ou apresenta reações bizarras (bate, lambe a imagem, etc.).

Linguagem:**Produção de palavras espontâneas (excluir ecolalia imediata/tardia)****Clareza:**

1. Pronúncia compreendida pelo observador (clara).
2. Pronúncia parcialmente compreendida pelo observador.
3. Pronúncia não compreendida na maior parte do tempo.

Tipo de Produção (assinalar):

- () Praticamente nenhuma palavra, no máximo algumas verbalizações.
- () Menos de vinte diferentes palavras durante a observação.
- () Mais de vinte diferentes palavras.
- () Uso de frases simples (no mínimo 2 palavras sendo uma delas um verbo – ex: toma suco).
- () Diz o próprio nome quando solicitado.
- () Nomeia objetos.
- () Combina adjetivo e substantivo (ex: carro grande).
- () Combina verbo + substantivo + adjetivo /advérbio .
- () Combina duas palavras para expressar posse.
- () Usa pronomes (este, esta, aquele, etc.).
- () Usa artigos.
- () Usa sim e não para afirmação/negação.
- () Usa plural.
- () Usa passado.
- () Usa futuro.
- () Usa frases complexas/elementos de ligação (ele foi...porque queria...).
- () Uso da 3ª pessoa (ou nome) para referir-se a si próprio.
- () Uso da 1ª pessoa (Eu) para referir-se a si próprio.
- () Faz perguntas usando ‘o quê?’ ‘para quê?’ ‘por que?’ ‘quem?’ ‘onde?’.

Qualidade:

1. Entonação apropriada e variada (ex: perguntas, mudança no tom de voz quando imitando personagens ou fazendo perguntas); volume apropriado.
2. Problemas na entonação (fala monótona) e/ou alteração no volume (muito alto/muito baixo), porém apropriada ao contexto.
3. Uso de palavras peculiares ou bizarras (“inventadas”).

Habilidade para conversar:

1. Vocaliza/fala como se fosse um “bate-papo”, durante grande parte do tempo.
2. Vocaliza/fala apenas para expressar suas necessidades.
3. Habilidade não observada (após tentativas do adulto).

Compreensão de palavras (através de gestos ou verbalizações):

1. Compreensão de instruções para executar uma variedade de ações; faz escolhas quando solicitado ; responde verbalmente a questões de “como”, “por que”, “o que”, etc.
2. Compreensão restrita a instruções simples e determinadas situações.
3. Compreensão difícil de ser avaliada (poucas respostas da criança).

Repetições/rituais verbais (somente para quem usa palavra-frase ou frases):

1. Ecolalia/rituais verbais não observados.
2. Repete ocasionalmente a última palavra ou frase imediatamente ouvida como um “eco” (ecolalia imediata); repete ocasionalmente frases/expressões conforme ouvida anteriormente (frases de personagens ou vinhetas de TV, comentários/advertência feita por outros - ex: não morda o seu pulso..... salgadinho de cebola.)(ecolalia tardia); ocasionalmente faz o adulto repetir frases exatamente da mesma forma exaustivamente (ritual verbal).
3. Mesmo que o item 2, porém de forma freqüente ou fala/faz perguntas sobre um mesmo tópico exaustivamente (questionamento incessante).

Comportamentos de Apego

Comportamentos focalizados em pessoas específicas (em geral os pais) e expressos no sentido de garantir a proximidade física da figura de apego em momentos de medo, fadiga ou durante a exploração de um ambiente estranho. São eliciados quando há uma situação real ou imaginada de separação cuidador-criança e produzem conforto quando o objetivo de manutenção de proximidade é alcançado.

1. Separa-se sem aparente preocupação, mas mostra interesse/satisfação no reencontro com o cuidador ou resiste, protesta em separar-se do cuidador (chora, faz birra enquanto agarra-se, aproxima-se fisicamente do cuidador).
2. Chora, faz birra sem comportamentos de busca de proximidade (encostar-se/agarrar-se ao cuidador).
3. Separa-se sem demonstrar preocupação durante a separação ou alegria durante o reencontro.

II – BRINQUEDO

Manipulação/exploração

A finalidade do contato com os objetos/brinquedos é a exploração de suas propriedades.

Abrangência:

1. Manipula diferentes objetos/brinquedos.
2. Manipula poucos objetos/brinquedos (1/3 dos brinquedos disponíveis).
3. Manipulação não observada (ignora os brinquedos).

Formas de exploração:

1. Predominantemente típica (pega, bate, esfrega; coloca na boca).
2. Alterna formas típicas e atípicas.
3. Predominantemente atípicas (Interesse pelo cheiro dos objetos; apenas pelo movimento dos objetos (por exemplo: queda); Interesse por partes de objetos em detrimento do todo; atividade estereotipada - alinhar, girar).

Brincadeira funcional:

Manipulação de objetos não apenas com fins exploratórios, mas de acordo com suas funções.

1. Opera consistentemente objetos/brinquedos (aperta/gira botões, teclas, alavancas e cordões; abre/fecha tampas; coloca/retira objetos de um container; alinha/empilha/encaixa objetos).
2. Opera ocasionalmente objetos/brinquedos.
3. Não observado (após tentativas do adulto).

Brincadeira simbólica:

Atividade na qual um objeto é utilizado para representar outro (um pedaço de madeira serve como espada; um bloco de madeira é usado como telefone).

1. Brinquedo centrado no self (faz de conta que toma líquidos de uma xícara, come com talheres, penteia-se, etc., fora do contexto de imitação das atividades do adulto); brinquedo transcende o self, mas centra-se em experiências domésticas (alimenta/penteia uma boneca, coloca-a para dormir); brinquedo transcende o self e experiências domésticas (médico/enfermeira; professora; loja, etc.).
2. Alguma evidência de brinquedo simbólico, mas altamente estereotipado/repetitivo (insistência num mesmo tópico, de forma rígida) ou bizarro (Ex.:usa o estetoscópio no tapete).
3. Brinquedo simbólico não observado (após tentativas do adulto).

Seqüência de tópicos na brincadeira simbólica:

1. Seqüência estruturada com evolução natural, ocorrendo início, meio e fim, embora nem sempre em ordem linear (Ex.: doutor examina o paciente, chama ambulância, opera o paciente); brinquedo flui de forma associativa e espontânea.
2. Episódios relativamente isolados mas com certa associação.
3. Seqüência difícil de ser identificada; episódios sem conexão entre si.

Qualidade representacional:

1. Estruturas tridimensionais com blocos de madeira e outros materiais para representar pessoas e objetos (substitutivos).
2. Uso de objetos análogos ao real e apenas ocasionalmente o uso de objetos substitutivos.
3. Somente uso de objetos análogos ao real (toma suco num copinho, etc).

Atividade gráfica:

1. Representação de pessoas, animais, objetos, natureza.
2. Garatujas.
3. Não observado (após tentativas do adulto).

Qualidade da representação:

1. Representação espontânea, variada e criativa.
2. Representação espontânea, mas pouco criativa.
3. Representação estereotipada; insistência em um mesmo tópico com resistência a mudança/interrupção da atividade.

III - COMPORTAMENTO ESTEREOTIPADO/AUTOLESIVO.

Movimentos repetitivos (sem identificação de função):

Maneirismos e outros movimentos das mãos. Movimentos rápidos e voluntários dos dedos e mãos, de forma repetitiva e aparentemente não-funcional, que ocorrem geralmente dentro do campo visual da criança ou na linha média do corpo (retorcer e/ou tremular os dedos; movimentar as duas ou uma das mãos de um lado para outro; esfregar, torcer/apertar as mãos).

1. Não observados.
2. Ocasionais ou freqüentes, mas de baixa intensidade (atenção relativamente fácil de ser desviada).
3. Freqüentes; resistência à interrupção (ignora as tentativas do adulto de interromper a atividade; faz birras/chora/grita).

Movimentos do corpo (rodopiar; pular para cima e para baixo); balanço (parado ou andando); flapping (abanar os braços para cima e para baixo); caminhar na ponta dos pés/calcanhar.

1. Não observados.
2. Ocasionais ou freqüentes, mas de baixa intensidade.
3. Freqüentes; resistência à interrupção (ignora as tentativas do adulto de interromper a atividade; faz birras/chora/grita).

Autolesão:

Atos potencialmente lesivos direcionados a si mesmo(a) (morder a mão/braço; bater a cabeça em superfícies duras; arrancar cabelos; bater na própria face).

1. Não observado.
2. Leves escoriações.
3. Tecido marcadamente afetado.

Reação às tentativas do adulto de interromper tais atividades:

1. Atenção facilmente desviada.
2. Atenção inicialmente difícil de ser desviada.
3. Ignora as tentativas do adulto de interromper a atividade; faz birras/chora/grita.

ANEXO 2

Número de Identificação da Família

--	--	--	--

Número de Identificação Individual

--	--

Inventário de Temperamento e Caráter de Cloninger
(versão em Português)

O próximo questionário apresenta frases afirmativas que as pessoas usam para descrever suas atitudes, opiniões, interesses e outros sentimentos pessoais. Após a leitura de cada frase você deve responder **VERDADEIRO** se a mesma descrever uma característica sua ou **FALSO** se você achar que a frase não descreve uma característica sua. Tente responder de acordo com como você é normalmente e não como você se sente apenas neste momento. Se você tiver qualquer dúvida quanto à forma de preenchimento deste questionário ou se não souber o significado de alguma palavra contida nele, o examinador terá prazer em auxiliá-lo. Leia cuidadosamente cada frase, responda com sinceridade, mas não demore muito para respondê-las. É importante que você responda a todas as questões, mesmo que em algumas você não tenha muita certeza da resposta. E lembre-se, *estamos interessados na sua opinião, portanto não existem respostas certas ou erradas.*

Obrigado por sua colaboração.

QUESTÕES	Verdadeiro	Falso
1 - Muitas vezes tento coisas novas apenas por divertimento ou emoção, mesmo que a maioria das pessoas ache isso uma perda de tempo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2 - Em geral sou confiante que tudo vai dar certo, mesmo em situações que deixam muitas pessoas preocupadas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3 - Muitas vezes fico profundamente comovido por uma fala delicada ou por uma poesia.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4 - Muitas vezes sinto que sou vítima das circunstâncias	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5 - Em geral consigo aceitar as pessoas como elas são, mesmo quando são muito diferentes de mim.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6 - Acredito que milagres acontecem.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7 - Gosto de me vingar de quem me agride.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8 - Muitas vezes, quando estou concentrado em alguma coisa, perco a noção da passagem do tempo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9 - Muitas vezes sinto que minha vida tem pouco propósito ou sentido.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10 - Gosto de ajudar a encontrar soluções para problemas para que todo mundo possa seguir em frente.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11 - Eu provavelmente conseguiria realizar mais do que faço, mas não vejo finalidade para me esforçar mais do que o necessário para ir levando.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12 - Muitas vezes me sinto tenso e preocupado em situações novas, mesmo quando os outros acham que há pouco com o que se preocupar.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13 - Muitas vezes faço as coisas baseado em como me sinto no momento, sem pensar em como elas eram feitas no passado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14 - Geralmente faço as coisas à minha maneira — ao contrário de ceder às vontades das outras pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15 - Muitas vezes me sinto tão ligado às pessoas ao meu redor que é como se não houvesse separação entre nós.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16 - Em geral não gosto de pessoas que tenham idéias diferentes de mim.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17 - Na maioria das situações minhas reações naturais são baseadas em bons hábitos que eu tenha desenvolvido.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18 - Eu faria praticamente qualquer coisa dentro da lei para me tornar rico e famoso, mesmo que perdesse a confiança de muitos dos velhos amigos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19 - Sou muito mais reservado e controlado do que a maioria das pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20 - Com freqüência tenho que parar o que estou fazendo porque começo a me preocupar sobre o que pode estar errado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21 - Gosto de discutir abertamente minhas experiências e sentimentos com meus amigos ao invés de guardá-los comigo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22 - Tenho menos energia e me canso mais rapidamente do que a maioria das pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23 - Muitas vezes sou chamado de “distraído”, pois fico tão envolvido no que estou fazendo que perco de vista todo o resto.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24 - Raramente me sinto livre para escolher o que quero fazer.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25 – Muitas vezes levo em consideração os sentimentos dos outros tanto quanto os meus próprios.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Verdadeiro	Falso
26 - Na maior parte do tempo eu preferiria fazer alguma coisa um pouco arriscada (como correr de automóvel em descidas muito altas e curvas fechadas) ao contrário de ficar quieto e inativo por algumas horas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
27 - Muitas vezes evito encontrar estranhos porque fico inseguro com pessoas que não conheço.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28 - Gosto de agradar os outros o tanto quanto posso.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
29 - Gosto muito mais das maneiras “antigas e comprovadas” de fazer as coisas do que experimentar maneiras “novas e melhoradas”.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
30 - Em geral não sou capaz de fazer as coisas segundo a prioridade que elas têm para mim devido à falta de tempo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
31 - Frequentemente faço coisas para ajudar a proteger animais e plantas da extinção.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
32 - Muitas vezes gostaria de ser mais esperto que todos os outros.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
33 - Me dá satisfação ver meus inimigos sofrerem.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
34 - Gosto de ser muito organizado e, sempre que posso, estabelecer regras para as pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
35 - É difícil para mim manter os mesmos interesses por muito tempo porque minha atenção frequentemente se desloca para outras coisas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
36 - Pela repetição de certas práticas adquiri bons hábitos que são mais fortes que muitos impulsos momentâneos ou que a persuasão.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
37 - Em geral sou tão determinado que continuo a trabalhar muito depois de várias pessoas terem desistido.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
38 - Fico fascinado por muitas coisas na vida que não podem ser explicadas cientificamente.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
39 - Tenho inúmeros maus hábitos que gostaria de poder superar.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40 - Muitas vezes espero que alguém providencie uma solução para meus problemas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
41 - Com frequência gasto dinheiro até “ficar liso” ou então ficar cheio de dívidas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
42 - Acho que terei muita sorte no futuro.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
43 - Recupero-me mais devagar de pequenas doenças ou do estresse do que a maioria das pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
44 - Não me aborreceria de ficar sozinho o tempo todo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
45 - Muitas vezes tenho lampejos inesperados de clareza de algo ou intuições enquanto estou descansando.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
46 - Não me importa muito se os outros gostam de mim ou da maneira como faço as coisas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
47 - Em geral tento conseguir o que quero para mim mesmo pois, de qualquer modo, não é possível satisfazer a todos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
48 - Não tenho paciência com pessoas que não aceitam minhas opiniões.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
49 - Acho que não compreendo muito bem as pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
50 - Não é preciso ser desonesto para ter sucesso nos negócios.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Verdadeiro	Falso
51 - Algumas vezes me sinto tão ligado à natureza que tudo parece fazer parte de um único organismo vivo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
52 - Nas conversas me saio muito melhor ouvindo do que falando.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
53 - Perco a paciência mais depressa do que a maioria das pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
54 - Quando tenho que encontrar um grupo de estranhos, fico mais tímido que a maioria das pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
55 - Sou mais sentimental que a maioria das pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
56 - Pareço ter um “sexto sentido” que algumas vezes me permite saber o que está para acontecer.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
57 - Quando alguém me machuca de alguma forma, geralmente tento revidar.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
58 - Minhas atitudes são em grande parte determinadas por influências fora do meu controle.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
59 - A cada dia procuro dar mais um passo em direção aos meus objetivos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
60 – Muitas vezes gostaria de ser mais forte do que todos os outros.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
61 - Gosto de pensar a respeito das coisas por um longo tempo antes de tomar uma decisão.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
62 - Sou mais trabalhador do que muita gente.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
63 - Muitas vezes preciso tirar um cochilo ou um período de descanso extra, pois me canso facilmente.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
64 - Gosto de ser útil aos outros.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
65 - Mesmo que exista algum problema temporário que eu precise resolver, eu sempre acho que tudo acabará bem.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
66 - É difícil para mim gostar de gastar dinheiro comigo, mesmo tendo economizado bastante.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
67 - Em geral fico calmo e seguro em situações que para muitas pessoas representariam perigo físico.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
68 - Gosto de guardar meus problemas para mim mesmo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
69 - Não me importo em discutir meus problemas pessoais com pessoas que conheci há pouco tempo ou superficialmente.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
70 - Gosto mais de ficar em casa do que viajar ou conhecer novos lugares.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
71 - Não acho que seja inteligente ajudar pessoas fracas que não podem ajudar a si mesmas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
72 - Não consigo ficar com a consciência tranqüila se eu tratar outras pessoas injustamente, mesmo que sejam injustas comigo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
73 - As pessoas geralmente me dizem como se sentem.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
74 - Muitas vezes gostaria de ficar jovem para sempre.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
75 - Normalmente fico mais aborrecido pela perda de um grande amigo do que a maioria das pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Verdadeiro	Falso
76 - Algumas vezes me senti como se fizesse parte de algo sem limites ou fronteiras no tempo e no espaço.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
77 - Algumas vezes sinto uma ligação espiritual com outras pessoas que não posso explicar em palavras.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
78 - Tento ser atencioso aos sentimentos dos outros, mesmo que eles tenham sido injustos comigo no passado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
79 - Gosto quando as pessoas podem fazer tudo o que querem sem regras rígidas ou regulamentos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
80 - Provavelmente ficaria descontraído e seguro ao encontrar um grupo de estranhos, mesmo se eu fosse comunicado que eles não eram cordiais.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
81 - Normalmente fico mais preocupado que alguma coisa possa dar errado no futuro do que a maioria das pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
82 - Em geral penso sobre todos os fatos detalhadamente antes de tomar uma decisão.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
83 - Acho mais importante ser simpático e compreensivo com os outros do que ser prático e racional.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
84 - Muitas vezes sinto uma forte sensação de unidade com tudo que está ao meu redor.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
85 - Muitas vezes gostaria de ter poderes especiais como o Super-Homem.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
86 - As pessoas me controlam demais.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
87 - Gosto de compartilhar o que aprendi com outras pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
88 - As experiências religiosas me ajudaram a compreender o verdadeiro propósito de minha vida.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
89 - Frequentemente aprendo muito com as pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
90 - A repetição de certas práticas tem me permitido ficar bom em muitas coisas que me ajudam a ser bem sucedido.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
91 - Em geral consigo fazer os outros acreditarem em mim, mesmo quando sei que o que estou dizendo é exagerado ou mentiroso.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
92 - Preciso de muito descanso extra, de apoio ou de que me transmitam confiança para me recuperar de pequenas doenças ou tensões.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
93 - Sei que há regras no modo de viver que ninguém pode violar sem que venha a sofrer mais tarde.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
94 - Não quero ser mais rico do que todos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
95 - Eu arriscaria de bom grado a própria vida para fazer do mundo um lugar melhor.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
96 - Mesmo depois de pensar a respeito de alguma coisa por um longo tempo, aprendi a confiar mais nos meus sentimentos do que em minhas razões lógicas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
97 - Algumas vezes senti que minha vida estava sendo dirigida por uma força espiritual maior do que qualquer ser humano.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
98 - Em geral gosto de ser mau com quem foi mau comigo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
99 - Tenho reputação de ser muito prático e de não agir pelas emoções.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
100 - É fácil para mim organizar meus pensamentos enquanto falo com alguém.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Verdadeiro	Falso
101 - Muitas vezes reajo tão fortemente a notícias inesperadas que digo ou faço coisas de que me arrependo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
102 - Fico profundamente comovido por apelos sentimentais (por exemplo, quando me pedem para ajudar crianças aleijadas).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
103 - Normalmente me esforço muito mais do que a maioria das pessoas, pois quero sempre fazer o melhor de que sou capaz.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
104 - Tenho tantos defeitos que não gosto muito de mim.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
105 - Tenho pouquíssimo tempo para procurar soluções a longo prazo para meus problemas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
106 - Muitas vezes não posso lidar com os problemas porque não sei o que fazer.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
107 - Muitas vezes gostaria de poder parar o tempo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
108 - Odeio tomar decisões baseadas somente em minhas primeiras impressões.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
109 - Prefiro gastar dinheiro do que economizá-lo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
110 - Normalmente tenho facilidade em exagerar a verdade para contar uma história mais engraçada ou fazer uma piada com alguém.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
111 - Mesmo havendo problemas numa amizade, quase sempre tento mantê-la apesar de tudo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
112 - Se eu ficar embaraçado ou humilhado, supero isso rapidamente.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
113 - É extremamente difícil ajustar-me a mudanças em minha forma costumeira de fazer as coisas porque fico muito tenso, cansado ou preocupado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
114 - Normalmente exijo razões práticas muito boas antes de aceitar mudar minhas antigas maneiras de fazer as coisas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
115 - Preciso muito da ajuda dos outros para me treinar a adquirir bons hábitos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
116 - Acho que percepção extra-sensorial (PES, como telepatia ou premonição) é realmente possível.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
117 - Gostaria de ter amigos próximos e calorosos ao meu lado a maior parte do tempo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
118 - Com frequência fico tentando a mesma coisa repetidas vezes, mesmo não tendo tido muito sucesso por um longo tempo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
119 - Quase sempre estou relaxado e despreocupado, mesmo quando quase todos estão com medo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
120 - Acho filmes e canções tristes um tanto chatos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
121 - As circunstâncias muitas vezes me forçam a fazer coisas contra a minha vontade.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
122 - Sinto dificuldade em tolerar pessoas que sejam diferentes de mim.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
123 - Acho que a maioria das coisas tidas como milagres são apenas acaso.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
124 - Eu gostaria mais de ser gentil do que me vingar quando alguém me agride.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
125 - Muitas vezes fico tão encantado com o que estou fazendo que fico totalmente concentrado naquilo — é como se eu estivesse “desligado” do tempo e do espaço.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Verdadeiro	Falso
126 - Não acho que eu tenha um verdadeiro sentido de objetivo para minha vida.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
127 - Tento cooperar com os outros tanto quanto é possível.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
128 - Estou satisfeito com as minhas realizações e tenho pouco desejo de fazer melhor.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
129 - Muitas vezes me sinto tenso e preocupado em situações desconhecidas, mesmo quando os outros acham que não há risco algum.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
130 - Muitas vezes sigo meus instintos, palpites ou intuições sem examinar completamente todos os detalhes.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
131 - As outras pessoas muitas vezes acham que sou independente demais porque não faço o que elas querem.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
132 - Muitas vezes sinto uma forte ligação espiritual ou emocional com todos que me cercam.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
133 - Em geral é fácil para mim gostar de pessoas que tenham valores diferentes dos meus.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
134 - Tento trabalhar o mínimo possível, mesmo quando os outros esperam mais de mim.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
135 - Ter bons hábitos tornou-se uma “segunda natureza” em mim — eles são ações espontâneas e automáticas quase que o tempo todo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
136 - Não me preocupa o fato de que, muitas vezes, os outros sabem mais do que eu a respeito de alguma coisa.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
137 - Em geral tento me imaginar no lugar da outra pessoa, para poder realmente compreendê-la.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
138 - Princípios como justiça e honestidade desempenham papel pequeno em alguns aspectos da minha vida.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
139 - Sei economizar dinheiro melhor que a maioria das pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
140 - Raramente deixo-me aborrecer ou frustrar: quando as coisas não vão bem, simplesmente passo para outras atividades.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
141 - Mesmo quando os outros acham que isso não é importante, freqüentemente insisto em fazer as coisas de modo rigoroso e ordeiro.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
142 - Sinto-me muito confiante e seguro em quase todas as situações sociais.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
143 - Meus amigos têm dificuldades em saber como me sinto porque raramente lhes falo a respeito das minhas opiniões pessoais.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
144 - Odeio mudar meu modo de fazer as coisas, mesmo se muita gente me diz que há um modo novo e melhor de fazê-las.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
145 - Acho tolice acreditar em coisas que não podem ser explicadas cientificamente.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
146 - Gosto de imaginar meus inimigos sofrendo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
147 - Tenho mais energia e demoro mais a cansar do que a maioria das pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
148 - Gosto de prestar muita atenção aos detalhes em tudo o que faço.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
149 – Muitas vezes paro o que estou fazendo porque fico preocupado, mesmo quando meus amigos me dizem que tudo vai dar certo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
150 - Muitas vezes gostaria de ser mais poderoso do que todo mundo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Verdadeiro	Falso
151 - Em geral sou livre para escolher o que vou fazer.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
152 - Com frequência fico tão envolvido no que estou fazendo que, por algum tempo, esqueço de onde estou .	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
153 - Membros de uma equipe raramente recebem sua parte justa.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
154 - Na maior parte do tempo, eu preferiria fazer alguma coisa arriscada (como saltar de pára-quedas ou voar de asa delta) do que ficar quieto e inativo por algumas horas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
155 - Como eu, freqüentemente, gasto muito dinheiro impulsivamente, fica difícil para mim economizar dinheiro, mesmo para algum projeto especial como umas férias.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
156 - Não saio do meu caminho para favorecer outra pessoa.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
157 - Não fico tímido com estranhos de jeito nenhum.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
158 - Freqüentemente cedo aos desejos dos amigos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
159 - Gasto a maior parte do tempo fazendo coisas que parecem necessárias mas não realmente importantes para mim.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
160 - Não acho que princípios religiosos ou éticos acerca do que é certo ou errado devam ter muita influência em decisões de negócio.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
161 - Muitas vezes tento colocar de lado meus próprios julgamentos, de modo que eu consiga compreender melhor o que as outras pessoas estão vivenciando.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
162 - Muitos dos meus hábitos tornam difícil para mim realizar objetivos que valem a pena.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
163 - Tenho feito verdadeiros sacrifícios pessoais com a intenção de fazer do mundo um lugar melhor — como tentar evitar guerras, pobreza e injustiças.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
164 - Nunca me preocupo com coisas terríveis que poderiam acontecer no futuro.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
165 - Quase nunca fico tão agitado a ponto de perder o controle.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
166 - Muitas vezes desisto de um trabalho se ele demora muito mais do que pensei que fosse demorar.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
167 - Prefiro começar uma conversa do que ficar esperando que os outros falem comigo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
168 - Na maior parte do tempo perdôo logo qualquer um que tenha agido errado comigo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
169 - As minhas ações são em grande parte determinadas por influências fora do meu controle.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
170 - Muitas vezes tenho de mudar minhas decisões, porque eu tivera um palpite falso ou me enganara em minha primeira impressão.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
171 - Prefiro esperar que alguém tome a iniciativa e indique o modo de fazer as coisas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
172 - Em geral respeito às opiniões dos outros.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
173 - Tive algumas experiências que tornaram meu papel na vida tão claro para mim que me senti muito entusiasmado e feliz.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
174 - Me divirto em comprar coisas para mim.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Verdadeiro	Falso
175 - Acredito ter eu mesmo experimentado a percepção extra-sensorial.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
176 - Acredito que meu cérebro não esteja funcionando adequadamente.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
177 - Meu comportamento é fortemente guiado por certos objetivos que estabeleci para minha vida.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
178 - De modo geral é tolice promover o sucesso de outras pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
179 - Muitas vezes gostaria de poder viver para sempre.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
180 - Normalmente gosto de ficar indiferente e “desligado” das outras pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
181 - É mais provável eu chorar em um filme triste do que a maioria das pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
182 - Recupero-me de pequenas doenças ou estresse mais rapidamente do que a maioria das pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
183 - Muitas vezes quebro regras e regulamentos quando acho que posso me safar bem disso.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
184 - Preciso exercitar muito mais o desenvolvimento de bons hábitos antes que seja capaz de confiar em mim mesmo em diversas situações tentadoras.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
185 - Gostaria que as pessoas não falassem tanto quanto falam.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
186 - Todos deveriam ser tratados com dignidade e respeito, mesmo que eles pareçam ser insignificantes ou maus.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
187 - Gosto de tomar decisões rápidas para que eu possa levar adiante o que tem que ser feito.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
188 - Em geral tenho sorte em tudo o que tento fazer.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
189 – Em geral, estou certo de que posso facilmente fazer coisas que muitas pessoas considerariam perigosas (como, por exemplo, dirigir um automóvel em alta velocidade numa pista molhada ou escorregadia).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
190 – Não vejo sentido em continuar trabalhando em algo a não ser que haja uma grande possibilidade de que dê certo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
191 – Gosto de explorar novas maneiras de fazer as coisas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
192 – Gosto mais de economizar dinheiro do que gastá-lo com divertimentos ou emoções.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
193 – Os direitos individuais são mais importantes do que as necessidades de qualquer grupo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
194 – Já tive experiências pessoais nas quais me senti em contato com um poder espiritual divino e maravilhoso.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
195 – Já tive momentos de muita alegria nos quais subitamente tive uma sensação clara e profunda de estar intimamente ligado a tudo o que existe.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
196 – Bons hábitos tornam mais fácil para mim fazer as coisas da maneira que quero.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
197 – A maioria das pessoas parecem mais desembaraçadas do que eu.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
198 – Os outros e as circunstâncias, muitas vezes, são os responsáveis por meus problemas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
199 – Tenho muito prazer em ajudar os outros, mesmo que eles tenham me tratado mal.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Verdadeiro	Falso
200 – Muitas vezes me sinto como parte da força espiritual da qual depende toda a vida.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
201 – Mesmo quando estou com amigos, prefiro “não me abrir muito”.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
202 – Em geral posso ficar ocupado o dia inteiro sem Ter que me forçar a isso.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
203 – Quase sempre penso a respeito de todos os fatos detalhadamente antes de tomar uma decisão, mesmo quando as pessoas exigem uma decisão rápida.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
204 – Não sou muito bom em me justificar para me livrar das enrascadas quando sou apanhado fazendo algo errado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
205 – Sou mais perfeccionista que a maioria das pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
206 – O fato de algo estar certo ou errado é apenas uma questão de opinião.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
207 – Acho que minhas reações naturais são agora, em geral, condizentes com meus princípios e meus objetivos de longo prazo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
208 – Acredito que toda vida depende de algum poder ou ordem espiritual que não pode ser completamente explicada.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
209 – Acho que eu ficaria confiante e relaxado ao encontrar estranhos, mesmo se eu fosse informado que eles estão zangados comigo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
210 – As pessoas acham fácil recorrer a mim em busca de ajuda, apoio e um “ombro amigo”.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
211 – Demoro mais que a maioria das pessoas para me empolgar com novas idéias e atividades.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
212 – Tenho problemas em mentir, mesmo quando pretendo poupar os sentimentos de alguém.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
213 – Existem algumas pessoas de quem eu não gosto.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
214 – Não quero ser mais admirado do que todos os outros.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
215 – Muitas vezes quando olho alguma coisa comum, ocorre algo maravilhoso — tenho a sensação de estar vendo essa novidade pela primeira vez.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
216 – A maioria das pessoas que conheço preocupam-se apenas com elas mesmas, não importa quem fique ferido.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
217 – Em geral me sinto tenso e preocupado quando tenho que fazer algo novo e desconhecido.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
218 – Muitas vezes me esforço a ponto da exaustão ou tento fazer mais do que realmente posso.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
219 – Algumas pessoas acham que eu sou muito avarento ou pão-duro com meu dinheiro.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
220 – Relatos de experiências místicas são provavelmente apenas interpretações de desejos ou esperanças.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
221 – Minha força de vontade é fraca demais para vencer as fortes tentações mesmo sabendo que sofrerei as conseqüências.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
222 – Odeio ver alguém sofrer.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
223 – Sei o que quero fazer na minha vida.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
224 – Regularmente levo um tempo considerável avaliando se o que estou fazendo é certo ou errado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Verdadeiro	Falso
225 – As coisas costumam dar errado para mim a menos que eu seja muito cuidadoso.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
226 – Se estou me sentindo aborrecido, em geral me sinto melhor ao redor de amigos do que sozinho.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
227 - Não acho que seja possível compartilhar sentimentos com alguém que não tenha passado pelas mesmas experiências.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
228 - Muitas vezes as pessoas acham que estou em outro mundo porque fico completamente desligado de tudo que está acontecendo ao meu redor.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
229 - Gostaria de ter aparência melhor do que todos os outros.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
230 - Menti bastante nesse questionário.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
231 - Geralmente evito situações sociais onde teria que encontrar estranhos, mesmo se estou seguro de que eles serão amigáveis.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
232 - Adoro o desabrochar das flores na primavera tanto quanto adoro rever um velho amigo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
233 - Em geral encaro uma situação difícil como um desafio ou oportunidade.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
234 - As pessoas envolvidas comigo precisam aprender como fazer as coisas do meu modo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
235 - A desonestidade só causa problemas se você for apanhado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
236 - Em geral me sinto muito mais confiante e com energia do que a maioria das pessoas, mesmo depois de uma pequena doença ou estresse.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
237 - Gosto de ler tudo quando me pedem para assinar qualquer papel.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
238 - Quando nada de novo está acontecendo, geralmente, começo a procurar algo que seja emocionante ou excitante.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
239 - Às vezes fico aborrecido.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
240 - De vez em quando falo das pessoas “por trás”.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

ANEXO 3

Numero de Identificação da Família

--	--	--	--

Numero de Identificação Individual

--	--

Escala de Esquiva e Desconforto Social
Watson & Friend
(versão em Português)

O próximo questionário apresenta frases afirmativas que as pessoas usam para descrever suas atitudes, opiniões, interesses e outros sentimentos pessoais. Após a leitura de cada frase você deve responder **VERDADEIRO** se a mesma descrever uma característica sua ou **FALSO** se você achar que a frase não descreve uma característica sua. Tente responder de acordo com como você é normalmente e não como você se sente apenas neste momento. Se você tiver qualquer dúvida quanto à forma de preenchimento deste questionário ou se não souber o significado de alguma palavra contida nele, o examinador terá prazer em auxiliá-lo. Leia cuidadosamente cada frase, responda com sinceridade, mas não demore muito para respondê-las. É importante que você responda a todas as questões, mesmo que em algumas você não tenha muita certeza da resposta. E lembre-se, *estamos interessados na sua opinião, portanto não existem respostas certas ou erradas.*

Obrigado por sua colaboração.

QUESTÕES	Verdadeiro	Falso
1 – Sinto-me tranqüilo, mesmo em situações sociais não familiares.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2 – Tento evitar situações que me forcem a ser muito sociável.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3 – É muito fácil relaxar quando estou com estranhos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4 – Não tenho qualquer desejo especial de evitar pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5 – Freqüentemente acho as ocasiões sociais desagradáveis.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6 – Geralmente, sinto-me calmo e confortável em ocasiões sociais.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7 - Geralmente, sinto-me tranqüilo quando converso com alguém do sexo oposto.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8 – Evito falar com as pessoas a não ser que as conheça bem.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9 – Se aparecer a oportunidade de conhecer pessoas novas, freqüentemente aceito.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10 – Freqüentemente, sinto-me nervoso ou tenso em reuniões informais nas quais pessoas de ambos os sexos estão presentes.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11 – Geralmente, fico nervoso diante das pessoas, a não ser que eu as conheça.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12 – Sinto-me relaxado quando estou com um grupo de pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13 – Muitas vezes, quero me afastar das pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14 – Geralmente, sinto-me desconfortável quando estou com um grupo de pessoas que eu não conheço	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15 – Geralmente, sinto-me tranqüilo quando encontro alguém pela primeira vez.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16 – Quando sou apresentado às pessoas, sinto-me tenso e nervoso.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17 – Posso entrar tranqüilamente em uma sala cheia de pessoas estranhas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18 – Evitaria juntar-me a um grupo grande de pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19 – Tenho prazer em falar com meus superiores, quando querem falar comigo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20 – Freqüentemente, sinto-me tenso com um grupo de pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21 – Tendo a me afastar das pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22 – Não me importo em falar com as pessoas em festas e reuniões.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23 – Raramente fico confortável junto a um grupo grande de pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24 – Freqüentemente planejo desculpas para evitar compromissos sociais.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25 – Às vezes, assumo a responsabilidade de apresentar pessoas umas as outras.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	<i>Verdadeiro</i>	<i>Falso</i>
26 – Tento evitar ocasiões sociais formais.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
27 – Geralmente vou a todos os meus compromissos sociais.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28 – Acho fácil relaxar ao lado de outras pessoas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

ANEXO 4

LISTA DE MATERIAIS DA CAIXA DE AVALIAÇÃO DO PROTOCOLO DE OBSERVAÇÃO PARA CRIANÇAS COM SUSPEITA DE TGD

caixa transparente para transporte do material
retalhos de pano macio e pedaços de cordão
jogo de chá (xícara, pires, talheres, bule, açucareiro)
móvel
telefone
instrumento musical (vibrafone)
brinquedo a pilha (“moto da polícia”)
bonecos – família
personagens de desenho animado (Disney)
bebê com mamadeira
João bobo
carrinhos
avião
animais de fazenda
blocos de madeira e lego
cubos
tabuleiro para formas
quadro magnético com conjunto de letras e números
tabuleiro multissensorial para bebês
quebra-cabeças
balões
potes com tampa de rosca
kit de médico
kit de aniversário
rampa disparadora de carrinho

material gráfico

folhas a3
giz de cera grosso
lápis de cor
lápis preto
canetas hidrográficas
borracha
apontador
livro de gravuras e encarte de lojas

ANEXO 5

PROTOCOLO DE OBSERVAÇÃO PARA CRIANÇAS COM TGD**Roteiro das atividades**

Seqüência de eventos da situação de aplicação do instrumento para avaliação de crianças com TGD.

- **Brinquedo Livre** (10 minutos): a mãe é instruída a brincar com seu/sua filha como ela faz normalmente em casa (estimulando a criança).
- **Brinquedo sem estimulação** (5 minutos): a mãe deve deixar a criança explorar sozinha o ambiente sem estimulação.
- **Arrumação** (\approx 2 minutos): ao final do episódio de brinquedo livre a mãe deve solicitar a criança que arrume os brinquedos e os coloque na caixa de armazenamento dos mesmos.
- **Barreira** (\approx 2 minutos): a mãe dá a criança uma caixa transparente com brinquedos de armar dentro que foi montada de maneira a dificultar o acesso da criança a estes. Ela deve deixar a criança tentar por um minuto após o qual deve auxiliar a criança.
- **Pesquisador** (\approx 5 minutos): a mãe deixa a sala e a criança fica a sos com o pesquisador, este tenta engajar a criança em brincadeiras.
- **Brinquedo livre final** (5 minutos): a mãe retorna a sala e retorna a brincar com a criança.

Anexo 6

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO**Probandos*****“Ampla Fenótipo do Autismo – Busca de Padrões Familiares: Um Caminho para as Bases Genéticas do Autismo”***

Algumas doenças têm origem nas características que herdamos dos nossos pais. Estas características estão nas células, no que chamamos de genes. Acreditamos que o autismo é uma destas enfermidades. Descobrir quais genes são responsáveis por esta enfermidade, poderemos entendê-la melhor, aprimorar o diagnóstico e o tratamento dos que a apresentam.

Nosso objetivo é identificar quais características do autismo têm mais chances de serem passadas de pais para filhos. Isto será feito através da aplicação nos pais e nos filhos dos questionários: ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised), o Protocolo de Observação de Crianças com TGD desenvolvido pela Dra. Cleonice Bosa, o IHS-Del-Prete, o Inventário de Temperamento e Caráter de Cloninger, e a Escala de Esquiva e Desconforto Social, que medem respectivamente o diagnóstico e sintomatologia autista o repertório de habilidades sociais, o perfil da personalidade e o desconforto em situações sociais e que serão analisados posteriormente. As entrevistas serão gravadas em vídeo-cassete para análise posterior e apagadas ao fim do projeto.

Não existem riscos nem para o paciente nem para o adulto que responder o questionário. Qualquer dúvida que ocorra, será prontamente respondida, mediante o contato com os pesquisadores. Ressaltamos também que a participação neste estudo não implica necessariamente qualquer modificação no tratamento do paciente. Da mesma forma, a recusa ou a decisão de abandonar a pesquisa, não irá alterar o tratamento já estabelecido.

Eu, _____, fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi informação a respeito do estudo e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar. O Dr. Maurício Möller Martinho certificou-me de que todos os dados deste estudo referente a mim mesmo e ao paciente pelo qual sou responsável serão confidenciais. Assim como o seu tratamento não será modificado em razão desta investigação e terei liberdade de retirar meu consentimento de participar, em face destas informações.

Caso tiver novas perguntas sobre este estudo, posso chamar o Dr. Maurício Möller Martinho no telefone 9961.2668. Para qualquer pergunta sobre meus direitos como participante deste estudo ou achando-me prejudicado pela minha participação, posso chamar o Dr. Maurício.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

_____	_____	____/____/____
Assinatura do Responsável	Nome do responsável	Data

_____	_____	____/____/____
Assinatura do Pesquisador	Nome do Pesquisador	Data

Este formulário foi lido para _____ em ____/____/____ pelo pesquisador enquanto eu estava presente.

_____	_____	____/____/____
Assinatura da Testemunha	Nome da Testemunha	Data

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Controles

“Ampla Fenótipo do Autismo – Busca de Padrões Familiares: Um Caminho para as Bases Genéticas do Autismo”

Algumas doenças têm origem nas características que herdamos dos nossos pais. Estas características estão nas células, no que chamamos de genes. Acreditamos que o autismo é uma destas enfermidades. Descobrir quais genes são responsáveis por esta enfermidade, poderemos entendê-la melhor, aprimorar o diagnóstico e o tratamento dos que a apresentam.

Nosso objetivo é identificar quais características do autismo têm mais chances de serem passadas de pais para filhos. Isto será feito através da aplicação nos pais de autistas e em seus filhos dos questionários: ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised), o Protocolo de Observação de Crianças com TGD desenvolvido pela Dra. Cleonice Bosa, o IHS-Del-Prette, o Inventário de Temperamento e Caráter de Cloninger, e a Escala de Esquiva e Desconforto Social, que medem respectivamente o diagnóstico e sintomatologia autista o repertório de habilidades sociais, o perfil da personalidade e o desconforto em situações sociais e sua análise e comparação posteriormente com os mesmos questionários aplicados em pais de crianças com outras doenças e em seus filhos. Estas doenças devem ter algumas semelhanças e diferenças em relação ao autismo, e para isso selecionamos portadores da Síndrome de Down. As entrevistas serão gravadas em vídeo-cassete para análise posterior e apagadas ao fim do projeto.

Não existem riscos nem para o paciente nem para o adulto que responder o questionário. Qualquer dúvida que ocorra, será prontamente respondida, mediante o contato com os pesquisadores. Ressaltamos também que a participação neste estudo não implica necessariamente qualquer modificação no tratamento do paciente. Da mesma forma, a recusa ou a decisão de abandonar a pesquisa, não irá alterar o tratamento já estabelecido.

Eu, _____, fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi informação a respeito do estudo e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar. O Dr. Maurício Möller Martinho certificou-me de que todos os dados deste estudo referente a mim mesmo e ao paciente pelo qual sou responsável serão confidenciais. Assim como o seu tratamento não será modificado em razão desta investigação e terei liberdade de retirar meu consentimento de participar, em face destas informações.

Caso tiver novas perguntas sobre este estudo, posso chamar o Dr. Maurício Möller Martinho no telefone 9961.2668. Para qualquer pergunta sobre meus direitos como participante deste estudo ou achando-me prejudicado pela minha participação, posso chamar o Dr. Maurício.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

_____	_____	____/____/____
Assinatura do Responsável	Nome do responsável	Data

_____	_____	____/____/____
Assinatura do Pesquisador	Nome do Pesquisador	Data

Este formulário foi lido para _____ em ____/____/____ pelo pesquisador enquanto eu estava presente.

_____	_____	____/____/____
Assinatura da Testemunha	Nome da Testemunha	Data

ANEXOS 7. Tabelas.

Tabela 1. Caracterização dos Pacientes.

Nº do sujeito	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Idade (meses)	148	93	102	139	126	76	117	105	94	82	169	116	55	86	106
Sexo	M	F	F	M	F	F	F	M	M	F	F	F	M	M	M
Idade da mãe no nascimento do probando (meses)	36 a (432)	16 a (196)	15 a (184)	25 a (305)	30 a (370)	24 a (296)	30 a (369)	36 a (438)	26 a (321)	38 a (456)	28 a (340)	33 a (402)	25 a (303)	28 a (343)	28 a (343)
Idade do pai no nascimento do probando (meses)	31 a (375)	27 a (325)	20 a (251)	37 a (453)	35 a (424)	28 a (344)	29 a (357)	37 a (453)	28 a (338)	36 a (440)	25 a (311)	44 a (530)	27 a (332)	30 a (361)	29 a (355)
Posição na irmandade	0,833	0,5	0,166	0,5	0,5	0,5	0,750	0,250	0,5	0,750	0,750	0,875	0,750	0,750	0,5
Idade atual da mãe (anos)	47	24	23	37	40	30	40	45	34	44	41	42	29	35	36
Idade atual do pai (anos)	43	34	29	49	45	35	39	46	36	43	39	53	32	37	37
Idade da primeira percepção dos sintomas (meses)	18	8	9	30	24	3	- ¹	8	24	18	8	10	24	12	12

¹ Pais não souberam informar

Tabela 2. Caracterização dos Pais.

Probando	Mãe			Pai		
	Idade	escolaridade	profissão	Idade	escolaridade	profissão
1	47	Pós-completo	Comerciante	43	Médio completo	Vendedor
2	24	Fundamental incompleto	Dona de casa	34	Fundamental incompleto	Mecânico
3	23	Fundamental completo	Dona de casa	29	Médio completo	Vendedor
4	37	Médio completo	Técnica em nutrição	49	Médio completo	Radialista
5	40	Fundamental incompleto	Dona de casa	45	Fundamental incompleto	Pedreiro
6	30	Fundamental incompleto	Dona de casa	35	Médio completo	Entregador
7	40	Médio Completo	Atendente de balcão	39	Fundamental incompleto	Montador Náutico
8	45	Superior completo	Professora	46	Médio completo	Mecânico
9	34	Fundamental completo	Dona de casa	36	Médio incompleto	Vendedor
10	44	Médio completo	Dona de casa	43	Superior incompleto	Metalúrgico
11	41	Médio incompleto	Telefonista	39	Médio completo	Funcionário Público
12	42	Fundamental incompleto	Dona de casa	53	Fundamental incompleto	Artesão
13	29	Médio completo	Dona de casa	32	Médio completo	Desempregado
14	35	Superior completo	Professora	37	Médio completo	Técnico em eletrônica
15	36	Fundamental incompleto	Dona de casa	37	Fundamental completo	Padeiro

Tabela 3. Descrição dos escores dos instrumentos: ADI-R, Protocolo de Bosa e EDS.

Probando	Escores ADI-R			Escores Bosa			Escores EDS	
	ISR	CL	ICRR	Int	Brinq	Est	Mãe	Pai
1	26	16	7	29	14	6	9	6
2	28	16	2	26	13	4	17	18
3	24	14	8	32	17	7	18	- ¹
4	29	15	9	28	15	5	5	13
5	20	16	6	31	15	8	9	15
6	16	9	3	31	16	6	19	6
7	18	14	9	15	11	3	17	- ¹
8	28	21	4	22	15	3	10	2
9	28	28	7	21	12	3	11	3
10	21	26	5	22	12	5	13	4
11	24	21	6	25	16	3	10	1
12	24	18	4	31	12	6	14	8
13	18	19	4	20	8	6	13	6
14	15	16	7	18	13	3	5	7
15	5	20	3	24	9	4	3	3

¹ não respondeu

Tabela 4. Descrição dos escores do ITC.

Proband o	mãe							Pai						
	Escores Temperamento				Escores Caráter			Escores Temperamento				Escores Caráter		
	BNT	EDT	DGT	PERT	ADT	CT	ATT	DNT	EDT	DGT	PERT	ADT	CT	ATT
1	17	16	17	7	38	36	21	21	12	13	5	40	37	13
2	21	24	11	3	20	29	23	13	23	10	8	34	29	8
3	15	25	10	3	18	37	15	- ¹	-	-	-	-	-	-
4	16	15	20	7	36	38	16	19	16	22	4	29	33	22
5	17	15	20	3	36	35	13	8	22	11	7	36	22	18
6	13	21	8	5	24	28	19	10	10	16	5	27	29	21
7	17	15	16	4	27	32	15	- ^a	-	-	-	-	-	-
8	17	17	11	6	36	33	2	17	12	19	5	40	32	15
9	18	10	12	5	33	26	15	20	8	17	5	44	36	15
10	17	12	20	5	37	30	15	19	24	17	6	25	35	28
11	11	18	19	4	32	30	17	19	10	20	7	33	38	20
12	8	23	11	6	25	30	23	17	12	14	4	27	29	20
13	26	21	19	2	21	33	18	30	19	19	8	27	36	21
14	21	16	18	3	35	38	17	26	11	13	5	29	30	16
15	16	18	20	5	33	35	23	11	14	19	6	35	39	18

¹ Sujeito não encontrado ou recusou-se a responder.

Tabela 5. Correlação dos escores do Protocolo de Bosa e EDS.

	Protocolo de observação de Bosa								
	interação social/linguagem/comunicação			brinquedo			comportamento estereotipado		
	Correlação de Pearson	Significância (p)	N	Correlação de Pearson	Significância (p)	N	Correlação de Pearson	Significância (p)	N
EDS mãe	0,163	0,561	15	0,180	0,521	15	0,232	0,406	15
EDS pai	0,433	0,140	15	0,146	0,633	15	0,454	0,119	15

Tabela 7. Diferenças entre probandos e controles quanto às dimensões do ITC.

Teste t	mãe							Pai						
	Escores Temperamento				Escores Caráter			Escores Temperamento				Escores Caráter		
	BNT	EDT	DGT	PERT	ADT	CT	ATT	BT	EDT	DGT	PERT	ADT	CT	ATT
t	-1,905	0,439	1	-0,564	-0,197	-0,990	1	1,895	-0,778	0,941	-1,118	0,584	1,455	-0,093
Df	19	19	1	19	19	19	1	17	17	17	17	17	17	17
Significância (p)	0,072	0,665	1	0,579	0,846	0,334	1	0,075	0,447	0,360	0,279	0,567	0,164	0,927

P<0,05 1 amostras de distribuição assimétrica, sendo realizado o teste U de Mann-Whitney.

