

TRANSTORNO AUTISTA

Testes e cobertura pelo rol de procedimentos ANS

Cobertura e codificação

O Transtorno Autista (TA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento de início precoce, caracterizado por comprometimento das habilidades sociais e de comunicação, além de comportamentos repetitivos e estereotipados.

O TA é geneticamente heterogêneo, o que torna difícil a identificação de sua etiologia. A manifestação do fenótipo pode ser devido a soma da presença de grande quantidade de variantes comuns de baixo efeito, ou a presença de variantes comuns em associação com uma ou mais variante de efeito moderado ou, ainda, a presença de uma única variante de alto efeito que surge de novo no indivíduo. As variantes de alto efeito são geralmente raras e particulares de cada indivíduo, havendo baixa taxa de recorrência de uma mesma variante genética entre indivíduos sem parentesco (BOURGERON T, 2015; GRIESI-OLIVEIRA e SERTIE, 2017).

A investigação de deleções e duplicações submicroscópicas de fragmentos genômicos utilizando-se análise cromossômica por microarray, será utilizada quando necessário, pois se estima que aproximadamente 20% dos pacientes apresentem alguma alteração com significância clínica (ACMG-SCHAEFER et al., 2013; MARSHALL et al., 2008; PINTO et al., 2010; ITSARA et al., 2010; GIRIRAJAN et al., 2010; BREMER et al., 2011).

Este exame consta no rol de procedimentos ANS RN428, Diretriz de Utilização 110.41.

**Diretriz de utilização (DUT) número 110.41 do rol de procedimentos ANS RN428.
Necessário pedido de exame feito por geneticista clínico.**

Descritivo	Códigos dos exames
Rastreamento pré natal ou pós natal de todo o genoma para identificar alterações cromossômicas submicroscópicas por CGH array e ou SNP array por arranjo	40503240

Entretanto, antes de realizar o exame array-CGH ou SNP-array, a DUT 110.41 do rol de procedimentos da ANS determina que se tenha excluído previamente a síndrome do X-Frágil e síndromes cromossômicas detectáveis por técnicas citogenéticas convencionais.

Isto se deve ao fato de que aproximadamente 3% dos indivíduos do sexo masculino, inicialmente diagnosticados com TA, são portadores da síndrome do X-Frágil e cerca de 3% são portadores de alguma alteração visível por cariótipo.

Para a realização do exame cariótipo não há necessidade de ser pedido por geneticista.

Descritivo	Códigos dos exames
Cariótipo de sangue técnicas com bandas	40501051

Para investigação da síndrome do X-Frágil é necessário cumprir os critérios de elegibilidade da DUT 110.16.

Necessário pedido de exame feito por geneticista clínico.

Descritivo	Códigos dos exames
X FRAGIL POR PCR	40314235
X-FRÁGIL POR SOUTHERN-BLOT	40503160

Para elegibilidade, a DUT 110.41 também determina a exclusão de casos de autismo isolado, sendo necessária a presença de pelo menos um dos sintomas: deficiência intelectual; crises convulsivas; malformação do Sistema Nervoso Central; dismorfias; microcefalia ou macrocefalia.

O TA também pode estar associado a distúrbios metabólicos em um número relativamente pequeno dos casos. Portanto, a investigação de erros inatos do metabolismo é recomendada, especialmente quando há indícios de padrão de herança recessiva (casamento consanguíneo) e a presença de características clínicas como crises convulsivas, regressão neurológica e outras alterações fisiológicas.

Descritivo	Códigos dos exames
Dosagem quantitativa de ácidos orgânicos, carnitina, perfil de acilcarnitina, ácidos graxos de cadeia muito longa, para o diagnóstico de erros inatos do metabolismo.	40502066

Diretriz de Utilização

110.41 - TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

1. Cobertura obrigatória para pacientes de ambos os sexos com manifestações clínicas sugestivas de Transtorno do Espectro Autista, quando presentes pelo menos um dos critérios do Grupo I e nenhum dos critérios do Grupo II:

Grupo I:

- a. Deficiência intelectual;
- b. Crises convulsivas;
- c. Malformação do Sistema Nervoso Central;
- d. Dismorfias;
- e. Microcefalia ou macrocefalia.

Grupo II:

- a. Autismo isolado;
- b. Alterações identificadas no cariótipo;
- c. Síndrome do X-Frágil.

Método de análise utilizado de forma escalonada:

1. Excluir anomalias cromossômicas no cariótipo e Síndrome do X Frágil
2. Se não forem encontradas alterações no item anterior realizar CGH- Array (Hibridização Genômica Comparativa) ou SNP-array do caso índice.
3. Em caso de se identificar uma variante de significado incerto, a cobertura será obrigatória de CGH-Array (Hibridização Genômica Comparativa) ou SNP-array dos pais do caso índice.

FUNDAMENTOS TÉCNICOS

Características fenotípicas

Devido a sobreposição clínica existente entre o transtorno autista, a síndrome de Asperger e o transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação (Pervasive Developmental Disorders Not Otherwise Specified – PDD-NOS), tornou-se comum o uso do termo Transtornos do Espectro Autista para se referir a estas três categorias de Transtorno Global do Desenvolvimento. Entretanto, a partir da publicação da quinta edição do Manual de Classificação de Doenças Mentais da Associação Americana de Psiquiatria, DSM-V, em maio de 2013, as categorias: transtorno autista, síndrome de Asperger e PDD-NOS foram eliminadas. Passou a existir uma denominação única e essa também mudou, deixou de ser “transtornos do espectro autista” e passou a ser “transtorno autista” (American Psychiatric Association DSM-5 Development, disponível on-line). O autismo era anteriormente definido por alterações na capacidade de comunicação, na capacidade de interagir socialmente e comportamento estereotipado e repetitivo, já no DSM-V os dois primeiros sintomas citados se tornaram apenas um. Essa mudança foi justificada com o argumento de que a interação social depende da comunicação verbal. Ainda, segundo o DSM-IV, um desses sintomas deveria ocorrer pela primeira vez antes dos 3 anos. No DSM-V, esse limite com relação a idade desapareceu e o que se colocou é que os sintomas devem surgir na infância (American Psychiatric Association DSM 5 Development, disponível on-line).

O transtorno autista (TA) se caracteriza por comprometimento do uso de múltiplos comportamentos não-verbais como por exemplo: contato visual direto, expressão facial, postura e linguagem corporal. Pode haver fracasso em desenvolver relacionamentos com seus pares e esse fracasso assume diferentes formas em diferentes idades. Os indivíduos mais jovens podem demonstrar pouco ou nenhum interesse em estabelecer amizades; os mais velhos podem ter interesse por amizades, mas não compreendem as convenções da interação social. Pode ocorrer uma ausência da busca espontânea pelo prazer compartilhado, interesses ou realizações com outras pessoas e falta de reciprocidade social ou emocional.

Pode ocorrer atraso ou ausência total de desenvolvimento da linguagem falada. Em indivíduos que desenvolvem a fala, pode existir um acentuado comprometimento

da capacidade de iniciar ou manter uma conversação, uso estereotipado e repetitivo da linguagem ou uma linguagem idiossincrática (linguagem que só pode ser entendida claramente por pessoas familiarizadas com o estilo de comunicação do indivíduo). Há um prejuízo acentuado no uso pragmático da linguagem evidenciado pela incapacidade de integrar palavras e gestos ou compreender os aspectos figurado da fala, tais como a ironia, duplo sentido e o humor.

Quanto ao comportamento repetitivo, crianças com transtorno autista geralmente apresentam: preocupação com um ou mais padrões estereotipados e restritos de interesse, anormais em intensidade ou foco como, por exemplo, decorar número de telefones, datas, prefixos, estações de rádio, saber o nome de todas as espécies de dinossauros, saber itinerários de ônibus e trens, entre outros; adesão aparentemente inflexível a rotinas ou rituais específicos e não funcionais, por exemplo, percorrer exatamente o mesmo caminho para a escola todos os dias, enfileirar um número exato de brinquedos da mesma maneira repetidas vezes ou imitar a ação de um personagem de desenho inúmeras vezes, apresentar uma reação extremamente negativa a uma mudança mínima ocorrida no ambiente, tal como a mudança de uma cortina ou a mudança na posição de um móvel; maneirismos motores estereotipados e repetitivos (bater palmas, estalar os dedos, balançar-se); ou uma preocupação persistente com partes de objetos (rodinha dos carrinhos).

Outras condições médicas, tais como: anomalias no sono e alimentação, hiperatividade, ansiedade, impulsividade, comportamento hétero e auto agressivo, aumento do perímetro cefálico, respostas incomuns a estímulos sensoriais, epilepsia, hipotonia e distúrbios gastrointestinais, podem também estar presentes.

Prevalência

A prevalência do TA foi estimada em 1/100 (uma em cada 100 crianças), com uma razão sexual entre homens e mulheres de 4/1.

Genética do Transtorno Autista

Existem fortes evidências de que fatores genéticos são determinantes para a etiologia do TA: estudos de famílias e de gêmeos demonstram uma taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos de 60% a 90% em contraste à taxa de concordância de 1% a 10% vista em gêmeos dizigóticos. O risco de recorrência entre

irmãos é de 2% a 8% e a herdabilidade é estimada em 90% (BAILEY et al., 1995; FOLSTEIN; TIDMARSH; VOLKMAR, 2003). Além disso, cerca de 10% a 15% dos casos estão associados a doenças de herança monogênica, tais como: síndrome do X Frágil, esclerose tuberosa, neurofibromatose e em aproximadamente 3% dos casos, os indivíduos possuem alguma alteração cromossômica detectável por cariótipo. Porém, em cerca de 70% dos casos de TA, o mecanismo etiológico é ainda desconhecido (SCHAAF et al., 2011).

Até o início da década passada, o modelo de herança mais aceito para TA era o multifatorial ou oligogênico, no qual o fenótipo resultaria de combinações de variantes alélicas comuns de pequeno efeito, somadas ou não com fatores ambientais. Assim, inicialmente muitos estudos de ligação e de associação foram realizados com o objetivo de identificar regiões e alelos de susceptibilidade para TA. Yang e Gill (2007) revisaram 14 desses estudos e relataram um total de 94 loci descritos como significantes ou sugestivos de ligação. Entretanto, apenas os resultados obtidos para algumas regiões do genoma foram replicados por pesquisas independentes. Quanto aos estudos de associação, também foram observadas baixa replicação de resultados, isto é, enquanto alguns estudos reportaram associação entre a variante de um gene e TA, outros rejeitaram tal associação.

O surgimento de tecnologias mais avançadas, como por exemplo microarranjos de polimorfismos de base única (Single Nucleotide Polymorphism array; SNP-array), possibilitaram a identificação de polimorfismos em todo o genoma humano e não apenas em genes alvos. Isto possibilitou estudos de associação genômica ampla (frequentemente chamados pela sigla GWAS do nome em inglês Genome-wide Association Studies), onde todo o genoma é analisado em vez de apenas regiões ou genes candidatos. Os dados obtidos a partir desses estudos apontaram novas variações em um único nucleotídeo (SNVs - single nucleotide variant), porém, novamente observamos baixa replicação entre diferentes estudos e, além disso, o risco atribuído a cada SNV é baixo e não explica totalmente a alta herdabilidade dos TA (EL-FISHAWY; STATE, 2010).

Experimentos com microarranjos de DNA [SNP-array e Hibridização Genômica Comparativa por microarranjos (aCGH)] também permitiram a identificação de variações no número de cópias (Copy Number Variation - CNVs - duplicações ou deleções submicroscópicas) e tem sido sugerido que essas alterações possuem um

importante papel na etiologia dos TA, podendo estar associados ao mecanismo etiológico em cerca de 20% dos casos (MILES et al., 2010). O grande número de estudos reportando CNVs exclusivas de TA (não observadas em indivíduos aparentemente saudáveis) que compreendem um único gene, sugere que ao contrário do que se pensava anteriormente, uma parte dos casos de TA pode ser explicada por modelos monogênicos, seja por herança de um alelo causador ou por mutações de novo (Uma mutação nova não herdada). Nesse cenário as variantes seriam de alto efeito e, por isso, mais raras na população. O que contribuiria para alta frequência do TA seria, neste caso, a existência de diferentes alterações individualmente raras em um mesmo gene ou em genes diferentes (EL-FISHAWAY; STATE, 2010).

A taxa de indivíduos afetados nos quais são identificadas, através do Sequenciamento Completo do Exoma (exame não coberto pelo Rol ANS), é estimada em cerca de 25% a 30%. Ou seja, 70% a 75% dos casos continuam sem causa definida após a realização do exame.

Diagnóstico

O TA causa prejuízo funcional e impacto grave durante toda a vida, tanto para os indivíduos afetados quanto para os familiares. Este transtorno possui alta prevalência sendo considerado um problema de saúde pública. O diagnóstico nos primeiros anos de vida possibilita que abordagens terapêuticas comportamental, educacional e motora sejam aplicadas precocemente. Isto traz benefícios significativos na aquisição de habilidades funcionais, na redução de comportamentos mal-adaptativos e, conseqüentemente, aumento no sucesso de integração da criança à sociedade.

O diagnóstico de TA é clínico, realizado com base na avaliação de equipe multidisciplinar composta por neurologista, psiquiatra, fonoterapeuta, psicólogo, entre outros. Profissionais capacitados utilizam escalas padronizadas que contabilizam o comprometimento comportamental e social do paciente com a finalidade de concluir se este enquadra-se no diagnóstico de TA. Como exemplos de escalas de diagnóstico citamos:

M-CHAT: sigla para Modified Checklist for Autism in Toddlers. Trata-se de um instrumento de triagem e não de diagnóstico, destinado a aplicação pelo pediatra, com indicação de ser realizada no consultório durante a consulta de puericultura. O questionário é online e possui 23 questões claras, com respostas sim ou não, e que

deve ser respondido pelos pais e/ou cuidadores. A escala compreende perguntas sequenciadas com respostas simples e, ao final, é fornecido um escore do total de pontos uma vez que o acesso é online. Esse total define se a criança tem risco ou não para autismo. O M-CHAT é uma escala que está sendo disponibilizada pela Sociedade Brasileira de Pediatria em parceria ao site Autismo & Realidade ONLINE (<https://autismo.institutopensi.org.br/ferramentas-de-apoio/instrumentosdiagnosticos/escalas-m-chat/>).

ADI-R: sigla para Autism Diagnostic Interview-Revised. Trata-se de uma entrevista diagnóstica semiestruturada, focada na qualidade da interação social recíproca, comunicação, linguagem e no comportamento, desenvolvida para ser aplicada no principal cuidador da criança com hipótese de TA.

CARS: sigla para Childhood Autism Rating Scale. Trata-se de uma escala com 15 itens que auxiliam o diagnóstico e identificação de crianças com autismo. A escala avalia o comportamento em 14 domínios, somados a uma categoria única para descrição de impressões gerais. Os 15 quesitos de avaliação são: (1) interação com as pessoas, (2) imitação, (3) resposta emocional, (4) uso do corpo, (5) uso de objetos, (6) adaptação à mudança, (7) reação a estímulos visuais e (8) auditivos, (9) a resposta e uso da gustação, olfato e tato; (10) medo ou nervosismo, (11) comunicação verbal, (12) comunicação não verbal, (13) nível de atividade, (14) o nível e a coerência da resposta intelectual e, finalmente, as (15) impressões gerais. A pontuação atribuída a cada domínio varia de 1 (dentro dos limites da normalidade) a 4 (sintomas autísticos). A pontuação total varia de 15-60 e o ponto de corte para o autismo é 30 (SCHOPLER, REICHLER & RENNER, 1988; STELLA, MUNDY & TUCHMAN, 1999; RELLINI et al., 2004).

ADOS: sigla para Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G) ou Programa de Observação Diagnóstica do Autismo – Versão Genérica é uma avaliação semiestruturada da interação social, da comunicação, do brincar e do uso imaginativo de materiais para indivíduos suspeitos de terem TA. O cronograma de observações consiste em quatro sessões de 30 minutos, cada um concebido para ser administrado a diferentes indivíduos, de acordo com seu nível de linguagem expressiva. A ADOS-G é destinada a fornecer contextos normais para a observação do comportamento, de uma faixa mais ampla de desenvolvimento e idade, em indivíduos suspeitos de ter autismo. A programação é composta por quatro módulos. Cada um é adequado para crianças e

adultos em diferentes níveis de desenvolvimento e de linguagem, variando da ausência de utilização expressiva ou receptiva de palavras à fluência e linguagem complexa em um adulto.

Prognóstico

O tratamento do TA visa melhorar a comunicação verbal e não verbal, diminuir comportamentos repetitivos e estereotipados, desenvolver habilidades intelectuais, sociais e motoras, melhorando assim a qualidade de vida do próprio paciente e também de sua família.

Para um tratamento eficaz, é indicado que seja feito com uma equipe composta por médicos, fisioterapeuta, psicoterapeuta, terapeuta ocupacional e fonoaudiólogo. Existem diversas metodologias e deve existir uma avaliação de qual é a mais adequada ao paciente e a família.

Como exemplos de metodologias citamos algumas das terapias existentes:

Análise Aplicada do Comportamento (ABA – Applied behavior analysis): é a ciência da mudança de comportamento na qual os procedimentos oriundos dos princípios da aprendizagem operante são aplicados para melhorar o comportamento socialmente adaptável e a aquisição de novas habilidades através de práticas intensas e reforço direcionado.

Tratamento e Educação para Autistas e Crianças com Déficits Relacionados com a Comunicação (Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped Children TEACCH): envolve basicamente a psicologia comportamental e a psicolinguística, baseia-se na evidência de que indivíduos com TA compartilham um padrão de comportamento. Os mecanismos essenciais da estrutura de ensino consistem na organização do ambiente e atividades de maneira que possam ser compreendidas pelos indivíduos; no uso dos pontos fortes dos indivíduos em habilidades visuais e interesse em detalhes visuais para suprir habilidades relativamente mais fracas; no uso dos interesses especiais dos indivíduos para engajá-los no aprendizado; e apoio ao uso de iniciativa própria em comunicação significativa.

PECS (troca de figuras): comunicação alternativa para autistas. Permite à pessoa autista que ainda não desenvolveu ou apresenta alterações na fala aprender uma comunicação funcional através de figuras.

BOBATH: abordagem terapêutica e de reabilitação, desenvolvida para o tratamento de adultos, crianças e bebês com disfunções neurológicas, tendo como base à compreensão do desenvolvimento normal, utilizando todos os canais perceptivos para facilitar os movimentos e as posturas seletivas que aumentam a qualidade das funções. O Método Bobath trabalha com a facilitação do movimento, ou seja, solicitam-se ajustamentos automáticos na postura, a fim de produzir reações automáticas de proteção, endireitamento e equilíbrio.

Aconselhamento Genético

O TA é um transtorno geneticamente heterogêneo e complexo, o que torna o processo de aconselhamento genético bastante difícil.

Como já citado anteriormente, grande maioria dos casos não possui etiologia definida e o risco de recorrência baseia-se em observações empíricas: para um casal com um filho acometido, calcula-se que este risco seja de 3 a 10%, sendo ele mais alto quando o filho acometido é do sexo feminino (~7%) e mais baixo para o sexo masculino (~4%). Se dois ou mais filhos forem acometidos, o risco de recorrência aumenta para 33 a 50% (OZONOFF et al., 2011; SANDIN et al., 2014; GRIESI-OLIVEIRA e SERTIÉ, 2017)

Perspectivas futuras

Embora ainda existam inúmeras questões não respondidas a respeito do Transtorno Autista na atualidade, a rápida evolução do conhecimento, proporcionada pelas pesquisas nas áreas de psiquiatria, psicologia, educação e genética, certamente contribuirá para o desenvolvimento de técnicas diagnósticas mais precisas e tratamentos terapêuticos direcionados, possivelmente baseados no background genético de cada paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Primeiras diretrizes clínicas na saúde suplementar – versão preliminar / organizado por Agência Nacional de Saúde Suplementar, Associação Médica Brasileira. – Rio de Janeiro: ANS, 2009.

2. http://www.ans.gov.br/portal/upload/biblioteca/Primeiras_Diretrizes_Clinicas.pdf
3. Clinical Utility Gene Card: European Journal of Human Genetics. http://www.nature.com/ejhg/archive/categ_genecard_012013.html
4. GeneReviews™. Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
5. OMIM® Online Mendelian Inheritance in Man® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders Updated 6 December 2013. <http://www.omim.org/>
6. Aoki et al. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway síndrome. Am J Hum Genet. 2013 Jul 11;93(1):173-80.
7. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association. 943 p., 2000.
8. BAILEY, A. et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. Psychol Med., 25(1):63-77, 1995.
9. BREMER, A. et al. Copy number variation characteristics in subpopulations of patients with autism spectrum disorders. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.;156(2):115-24, 2011.
10. EL-FISHAWY, P.; STATE, M. W. The genetics of autism: key issues, recent findings, and clinical implications. Psychiatr Clin North Am. 33(1):83-105, 2010.
11. FOLSTEIN, S. E.; ROSEN-SHEIDLEY, B. Genetics of autism: complex a etiology for a heterogeneous disorder. Nat. Rev. Genet., 2:943-955, 2001.
12. GIRIRAJAN, S., EICHLER, E. E. Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders. Hum Mol Genet. 15;19(R2):R176-87, 2010.
13. GRIESI-OLIVEIRA K, SERTIÉ AL Transtornos do espectro autista: um guia atualizado para aconselhamento genético. Autism spectrum disorders: an updated guide for genetic counseling. Einstein. 2017;15(2):233-8.
14. ITSARA, A. De novo rates and selection of large copy number variation. Genome Res. 20(11):1469-81, 2010.
15. MARSHALL, C. R. et al. Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. Am. J. Hum. Genet. 82:477-488, 2008.

16. MILES, J.H. et al. Autism Spectrum Disorders. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2010.
17. PINTO, D. et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature*. 15;466(7304):368-72, 2010.
18. RELLINI E, TORTOLANI D, TRILLO S, CARBONE S, MONTECCHI F. Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Behavior Checklist (ABC) correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism. *J Autism Dev Disord*. 2004;34:703-8.
19. rol de Procedimentos e Eventos em Saúde ANS 2018. Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/ANEXO/RN/Anexo_II_DUT_Rol_2018_alterado.pdf.
20. SANDIN S, LICHTENSTEIN P, KUJA-HALKOLA R, LARSSON H, HULTMAN CM, REICHENBERG A. The familial risk of autism. *JAMA*. 2014;311(7):1770-7.
21. SCHAAF, C. P. et al. Oligogenic heterozygosity in individuals with high-functioning autism spectrum disorder. *Human Molecular Genetics*, v.20, n.17, p.3366-3375, 2011.
22. SCHAEFER GB, MENDELSON NJ; Professional Practice and Guidelines Committee. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med*. 2013;15(5):399-407. Erratum in: *Genet Med*. 2013;15(8):669.
23. SCHOPLER E, REICHLER R, RENNER BR. The Childhood Autism Rating Scale (CARS). 10th ed. Los Angeles, CA:Western Psychological Services; 1988.
24. STELLA J, MUNDY P, TUCHMAN R. Social and nonsocial factors in the Childhood Autism Rating Scale. *J Autism Dev Disord*. 1999;29:307-17.
25. TIDMARSH, M. D.; VOLKMAR. F. R. Diagnosis and epidemiology of autism spectrum disorders. *Can J Psychiatry*, 48:517-525, 2003.
26. OZONOFF S, YOUNG GS, CARTER A, MESSINGER D, YIRMIYA N, ZWAIGENBAUM L, et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a baby siblings research consortium study. *Pediatrics*. 2011;128(3):e488-95.