

Comorbidades psiquiátricas no transtorno de espectro autista: um artigo de revisão

Comorbid psychiatric disorders in autism spectrum disorder: review article

Letícia Domingos Ronzani,¹ Jaime Lin,² Brunna Bittencourt Netto,³ Maiara de Aguiar da Costa,⁴ Victória Linden de Rezende,⁵ Cinara Ludvig Gonçalves⁶

1. Acadêmica do curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), campus Tubarão.
2. Médico Neuropediatra, doutorando no Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC)
3. Acadêmica do curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC)
4. Graduanda em Biomedicina na Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC)
5. Biomédica Patologista, mestranda no Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC)
6. Bióloga, Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC)

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento, heterogêneo e de forte componente genético. Possui alta prevalência de comorbidades psiquiátricas, explicada tanto por mecanismos fisiopatológicos semelhantes quanto por sobreposição de sintomas e fatores externos, questões que podem tanto dificultar o diagnóstico da associação quando gerar mecanismo agravante entre os distúrbios. Nesse sentido, o entendimento dessas comorbidades se faz importante visto que seu diagnóstico e manejo se relacionam a melhores prognósticos e desfechos no acompanhamento do TEA. Por esses fins, a presente revisão objetiva abordar aspectos atuais de interesse clínico e científico sobre as comorbidades psiquiátricas do TEA.

ABSTRACT

The Autism Spectrum Disorder (ASD) is a heterogeneous neurodevelopment disorder, with a strong genetic influence. There's high prevalence of psychiatric disorders in ASD's patients, which can be explained by similar physiopathological mechanisms, symptoms overlap and extrinsic factors, aspects that can difficult the diagnosis of the association and aggravate both disorders. Thus, the acknowledgement of these comorbid psychiatric disorders is important since it's correct diagnosis and management are associated with better prognosis and outcomes during ASD's follow-up. In this means, the aim of this review is to synthesize information of current studies about psychiatric comorbidities in ASD's patients.

DOI: <https://doi.org/10.32963/bcmufsc.v7i3.4827>

Indexadores: Transtorno do Espectro Autista; Déficit Intelectual; Transtornos do Humor; Ansiedade; Sintomas repetitivos; Esquizofrenia

Keywords: Autism Spectrum Disorder; Intellectual disabilities; Mood Disorders; Anxiety; Repetitive Behaviors; Schizophrenia.

Submetido em 18/5/2021; aceito para publicação em 11/12/2021.

Os autores declaram não possuir conflito de interesse.

Autor para contato: Letícia Domingos Ronzani. E-mail: leticiaonzani8@gmail.com

Introdução

O transtorno do espectro autista (TEA) é considerado um transtorno do neurodesenvolvimento que se caracteriza pela presença de dificuldades na comunicação e interação social e pela presença de um padrão restrito e repetitivo de comportamentos, interesses e atividades. Por definição, estes sintomas aparecem

em fases precoces do desenvolvimento afetando o funcionamento diário. O termo “espectro” é utilizado, devido a heterogeneidade existente na apresentação clínica, gravidade dos sintomas e no nível de funcionamento entre as pessoas com autismo¹.

De acordo com análise estatística feita pelo Center for Disease Control and Prevention em 2018, uma a cada 45 crianças possui diagnóstico de

TEA, um distúrbio outrora considerado raro e que atualmente configura como uma das causas mais frequentes de incapacidade na faixa etária pediátrica².

Cada indivíduo dentro do espectro do autismo se apresenta de formas únicas e diversas, podendo ser encontradas todas as faixas de desenvolvimento cognitivo -da deficiência intelectual grave até a superdotação-. Ainda não possui uma causa definida e se associa a diversas comorbidades clínicas, como alterações comportamentais, comprometimentos neurológicos e, muito comumente, transtornos psiquiátricos, que podem ser responsáveis pela maior parte do déficit funcional do indivíduo.

A primeira relação entre o TEA e a Psiquiatria se deu já na criação do termo “Autismo”, feita em 1908 por Eugen Bleuler para caracterizar a “fuga da realidade” visualizada em pacientes com esquizofrenia³. Apenas em 1943, com Leo Kanner, o termo Autismo deixou de ser um sintoma psicótico e passou a ser entendido como entidade distinta dos transtornos esquizofrênicos⁴. Apesar do Autismo manter-se como transtorno único, e integrar parte do espectro autista, ainda possui relação próxima com doenças psiquiátricas, agora de forma comórbida.

Em relação a prevalência de comorbidades psiquiátricas em pacientes com TEA, há evidências sugestivas da ocorrência de 70% para pelo menos uma e de 50% para múltiplas doenças da saúde mental⁵. Essa alta prevalência pode ser explicada tanto por mecanismos fisiopatológicos semelhantes entre os distúrbios quanto pela sobreposição de sintomas e influências do meio externo. Entre as doenças psiquiátricas mais comumente associadas ao TEA, se cita a ansiedade, depressão, transtorno do humor bipolar, déficit intelectual, transtorno obsessivo-compulsivo e esquizofrenia³.

Dada a alta prevalência de transtornos psiquiátricos comórbidos ao TEA, o adequado entendimento e diferenciação dessas comorbidades fazem-se necessários para melhores manejos e desfechos no acompanhamento do paciente do espectro autista.

Método

Foi realizada uma revisão integrativa e não sistemática da literatura com o objetivo de analisar e sintetizar as informações presentes na literatura a respeito das comorbidades psiquiátricas, que ocorrem em associação com o TEA. As bases de dados empregadas foram Scielo, Pubmed, LILACS e Cochrane. As buscas incluíram as palavras “transtorno do espectro autista”, “déficit intelectual”, “transtornos do humor”, “ansiedade”, “sintomas repetitivos” e “esquizofrenia” como termos indexadores, além de seus correspondentes na língua inglesa “autism spectrum disorder”, “intellectual disabilities”, “mood disorders”, “anxiety”, “repetitive behaviors”, e “schizophrenia” isoladamente ou em combinação. Foram incluídas apenas pesquisas quantitativas publicados em língua portuguesa, inglesa e espanhola, com pré-seleção guiada por títulos e seus resumos, seguida por leitura na íntegra dos artigos mais relevantes para a revisão. Entre os 2794 artigos encontrados, 46 foram inseridos, por tratarem a temática de forma específica e atualizada. A presente revisão abordará conceitos acerca do TEA, bem como aspectos de interesse clínico e científico de suas comorbidades psiquiátricas mais prevalentes.

Comorbidades psiquiátricas no transtorno do espectro autista

O termo comorbidade foi inicialmente proposto por Feinstein⁶ em 1970 para denominar a associação de duas condições mórbidas em uma mesma pessoa. Mais recentemente, esse termo vem sendo utilizado com um significado mais restrito, referindo-se à associação não causal de duas ou mais condições mórbidas em um mesmo indivíduo⁷.

O estudo adequado das comorbidades no TEA é potencialmente importante por diversos aspectos. Em primeiro lugar, seu estudo possui implicações no correto diagnóstico do autismo, em segundo lugar, o estudo das comorbidades pode impor tanto limitações quanto criar oportunidades terapêuticas e, finalmente, o estudo das comorbidades pode prover pistas ao entendimento dos mecanismos fisiopatológicos do TEA⁷.

Em relação as comorbidades psiquiátricas do autismo, existe uma reconhecida dificuldade em se identificá-las e diferenciá-las dada a sobreposição de sinais e sintomas e a ausência de marcadores biológicos específicos para ambas as enfermidades⁸. Sobre a prevalência das comorbidades psiquiátricas, de acordo com a revisão publicada no *The Lancet Psychiatric* em 2019, que incluiu 96 metanálises sobre o tema, o transtorno mais prevalente em indivíduos no espectro autista é a ansiedade, com prevalência estimada de 20%, seguida pelos distúrbios de conduta, com 12%, e a depressão, com 11%⁹.

Em relação a seu curso, segundo Simonoff, *et al*, 2013, as doenças da saúde mental associadas ao espectro autista tendem a persistir desde a infância precoce até a adolescência e início da vida adulta¹⁰.

Sobre o impacto das comorbidades psiquiátricas, há evidências sugestivas de diferentes repercussões negativas no manejo do TEA. Entre elas, Mosner, *et al*, 2019 relatam atraso no diagnóstico definitivo do espectro autista, necessidade de tratamentos farmacológicos adjuvantes e exacerbação de sintomas de base¹¹. Assim, a presença de distúrbios psiquiátricos relaciona-se a piores habilidades adaptativas e a piores desfechos no tratamento a longo prazo do TEA¹².

Déficit intelectual

O déficit intelectual, dito como $QI < 70$, é definido contemporaneamente como interações funcionalmente comprometidas com o meio externo, a ponto de impactar a participação plena e efetiva do indivíduo na sociedade, independentemente de suas deficiências físicas e/ou sensoriais¹³. Essa concepção contemporânea possibilita que indivíduos com patologias e limitações semelhantes possam ser interpretados com diferentes déficits intelectuais, a depender de seus respectivos facilitadores de adaptação, como um bom acompanhamento multidisciplinar^{13,14}.

Há diversos testes para avaliar a capacidade cognitiva, como a 5ª edição do Stanford-Binet Intelligence Scale, o Leiter International Performance Scale-Revised, o Mullen Scales of Early Learning e o Slosson Intelligence Test¹⁴. No

entanto, a maior parte dos testes permite restrita avaliação do déficit intelectual nos diferentes fenótipos do TEA, visto que não avaliam adequadamente suas respectivas e ímpares capacidades adaptativas da cognição¹³, limitando a avaliação dos reais déficits. Assim, há grande variação de prevalência de déficits intelectuais em pacientes com TEA, com achados na literatura de 11 a 65%¹. Essa variação também pode ser justificada, segundo Lord C, *et al*. 2018, por fatores como tipo de estudo realizado, região sociodemográfica e idade dos indivíduos incluídos.

Apesar de serem entidades distintas que podem coexistir, o TEA e o déficit intelectual compartilham alguns aspectos, como o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, problemas de linguagem e presença de influências genéticas¹⁷. Esses aspectos em comum podem dificultar a identificação e diferenciação entre as enfermidades bem como gerar mecanismos agravantes entre elas. De acordo com Teague, *et al*. 2019, a presença de déficit intelectual em pacientes com TEA está associada a maior ocorrência e persistência de problemas emocionais e comportamentais em indivíduos no espectro autista¹⁷. Dentro desses problemas, Farmer, *et al*, relatam presença comum de heteroagressão, apesar desta ser mais reportada em indivíduos com TEA isolado¹⁸.

Transtornos do humor - Depressão e Ideação Suicida.

Há importante variação de prevalências de distúrbios do humor reportadas no TEA, com achados de 1,4% a 72% segundo Wijnhoven, *et al*, 2019, fenômeno que pode ser explicado por variações entre os fenótipos das populações estudadas, associação com déficit intelectual, outros transtornos psiquiátricos e o próprio desafio diagnóstico¹⁹.

A presença de sintomas depressivos e de ideação suicida é mais comumente reportada em crianças do espectro autista, quando comparadas a seus pares de mesma idade²⁰, e o suicídio é considerado a principal causa de morte precoce nessa população^{20,21}. A severidade do fenótipo de TEA, a solidão e o isolamento social são considerados fatores de risco para o

desenvolvimento de depressão e ideação suicida, bem como história familiar de primeiro ou segundo grau de depressão^{22,23}. A literatura sobre fatores de risco para o desenvolvimento de transtornos do humor no TEA está em franca ascensão, enquanto ainda há carência de estudos que avaliem, de forma robusta, seus fatores protetores^{22,24,25}. Mas, no estudo de Hedley, *et al*, 2018, que incluiu 195 participante de 14 a 80 anos com TEA, indivíduos com menor suporte social tiveram maior associação com depressão e ideação de suicida, evidência que apoia a presença de adequada rede de apoio como potencial fator protetor contra o desenvolvimento de distúrbios de humor no TEA.

A avaliação da presença dos transtornos depressivos em pacientes do espectro autista pode ser feita com diferentes escalas, a depender do grau de funcionalidade do paciente. Indivíduos com TEA que apresentam perfis mais funcionais podem se beneficiar com uso de escalas de avaliação de depressão aplicadas em seus pares neurotípicos, enquanto aqueles com baixa funcionalidade podem se beneficiar com uso de escalas voltadas para pacientes com déficit intelectual²⁶. Em relação a transtornos depressivos em pacientes com TEA e déficit intelectual Chandrasekhar, *et al*, 2015, expõe que aqueles com alta funcionalidade, e maior idade²⁶, são mais vulneráveis a sintomas depressivos quando comparados àqueles com limitações intelectuais, devido a maior expectativa em sua inserção funcional na sociedade e a melhor percepção de suas neurodivergências.

A adequada identificação e manejo dos transtornos depressivos em pacientes com TEA é de suma importância, visto que sua presença se relaciona a piores adaptações sociais, educacionais e ambientais e que seu tratamento implica em melhores desfechos a longo prazo²⁷. Sobre abordagem terapêutica, a Terapia Cognitivo-Comportamental é considerada um dos métodos mais utilizados e tem demonstrado eficácia em alguns estudos²⁸, apesar de ainda obter limitadas evidências suportivas²⁹. Em relação a novas terapias, psicólogos norte-americanos desenvolveram o SAFE, Systemic Autism related Family Enabling, uma intervenção para famílias com crianças com TEA que consiste em cinco sessões de atividades manuais, com duração de três horas, ao decorrer de

dezesseis semanas. Considerada por Ruggieri, *et al*, 2020, como uma terapia promissora, o SAFE segue sendo avaliado em campo através do ensaio clínico randomizado de McKenzie, *et al*, 2020, e propõe reduzir os índices de ansiedade e depressão nos pacientes com TEA, através do estímulo ao vínculo familiar guiado por especialistas³⁰. Em relação as terapias farmacológicas, ainda não está bem estabelecido o benefício do uso de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), sendo que esse é guiado, principalmente, por suas evidências em pares neurotípicos²². Segundo uma revisão sistemática da Cochrane feita em 2013, que incluiu nove metanálises com um total de 320 participantes, o uso de ISRS em crianças com TEA não apresentou benefício e teve relação com efeitos colaterais importantes, como irritabilidade, acatisia e distúrbios do sono^{24,31}. Em relação a seu uso em adultos com TEA, houve evidências limitadas com possíveis vieses nos estudos incluídos³¹.

Ansiedade

O transtorno de ansiedade é considerado a comorbidade psiquiátrica mais prevalente entre os pacientes com TEA⁵ e de acordo com Maddox, *et al*, 2015, uma a cada quatro crianças do espectro autista apresenta sintomas desse distúrbio³². No entanto, assim como nas outras comorbidades psiquiátricas do paciente do espectro autista, há grande variação de prevalência na literatura. Na metanálise de Hollocks, *et al*, 2018, que incluiu 35 estudos com um total de 26.070 participantes com TEA e ansiedade, a prevalência estimada ao decorrer da vida foi de 42% para presença de qualquer transtorno ansioso, 20% para ansiedade social e 18% para agorafobia³³. Achado semelhante ao estudo de revisão de Lai MC, *et al*, 2019, que apontou prevalência estimada de 20% para transtornos de ansiedade diagnosticados em indivíduos com TEA.

As próprias características do espectro autista podem ser consideradas fatores de risco para o desenvolvimento de sintomas ansiosos, visto que na coorte de Kirsch, *et al*, 2019, que incluiu 31.220 pacientes, maiores índices de transtorno de ansiedade diagnosticado foram observados em

pacientes com TEA quando comparados ao grupo de neurotípicos²⁷.

Inaptidão social, evitação de interações, comportamentos ritualísticos, déficits de comunicação e dificuldade em demonstrar empatia e reciprocidade emocional compõe sinais e sintomas comuns entre os transtornos de ansiedade e o TEA³⁴. Ademais, essas características contribuem para a dificuldade diagnóstica dessa associação, bem como para a relação de exacerbação que possuem entre si. Nesse sentido, White, *et al*, 2018, expõem que a presença de ansiedade em pacientes dentro do espectro autista se associa a aumento da procura por serviços de saúde, estresse do cuidador e baixa qualidade de vida para o paciente com TEA, bem como piores desfechos no desenvolvimento de habilidades sociais³⁷. Ainda nessa análise, Chang, *et al*, 2012 relatam que crianças do espectro autista com déficits intelectuais e ansiedade social apresentam maiores níveis de funcionalidade social quando comparados àqueles sem ansiedade diagnosticada³⁶.

A respeito do manejo dos transtornos ansiosos no paciente com TEA, há evidências suportivas para as intervenções psicoeducativas, com destaque para a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC), a mais comumente utilizada³. Segundo Sharma, *et al*, 2018, a TCC é especialmente apropriada a pacientes com TEA dada sua natureza constante e previsível, sendo útil tanto para os sintomas de base do espectro autista quanto para suas comorbidades psiquiátricas associadas, como a ansiedade.

Sobre o tratamento farmacológico, Williams, *et al*, 2013, afirmam que casos de ansiedade comórbidos ao TEA em indivíduos adultos devem ser avaliados individualmente para uso de ISRS, devido evidências restritas e pouco estabelecidas de seu benefício, além de relatar a escassez de evidências robustas acerca de seu uso em crianças.

Esquizofrenia

A esquizofrenia é caracterizada pela presença de psicose, alucinações, delírios, discurso e comportamentos desorganizados, afeto embotado e disfunção social. Sua relação com o TEA possui

além de bases genéticas, também históricas, visto que o termo autismo foi originado como parte dos sintomas psicóticos vistos na esquizofrenia, e só passou a ser entidade distinta após os postulados de Leo Kanner em 1943. Em relação a fisiopatologia, há comprovada sobreposição de genes entre os transtornos, que indicam arquitetura genética semelhante para estruturação da medula espinhal e tálamo, para sistemas de neurotransmissão da dopamina e serotonina e para redes de transdução de sinal da regulação do ritmo circadiano³⁷. Ainda acerca de suas bases genéticas, Sharma, *et al*, 2018, relatam que história parental de doenças psiquiátricas, com destaque para a esquizofrenia e distúrbios do humor, se associa a risco aumentado para o desenvolvimento de TEA.

A prevalência de esquizofrenia em pacientes do espectro autista possui considerável variação na literatura, mas Upthegrove, *et al*, 2017, relatam incidência média de 13,8% de transtornos esquizofrênicos em pacientes com TEA e de 24,1% de incidência de TEA em pacientes com transtornos esquizofrênicos³⁸. Sobre o quadro clínico, há características clínicas semelhantes entre os transtornos, em que se cita a dificuldade de comunicação e da expressão de emoções e a rigidez de pensamento e comportamentos restritos, fator que dificulta o diagnóstico de sobreposição entre os distúrbios³⁹. Em adição, Cochran, *et al*, 2013, relatam que a avaliação do discurso e do conteúdo do pensamento de pacientes com TEA é dificultada pela presença de limitações de comunicação e de déficits intelectuais, fatores que interferem na caracterização de possíveis alucinações e delírios.

A identificação da esquizofrenia comórbida ao TEA é de suma importância, visto que diante da confirmação diagnóstica é necessário início de farmacoterapia agressiva associada a acompanhamento psicológico e educação familiar³. Ressalta-se que para que haja diagnóstico definitivo de esquizofrenia no paciente com TEA, é necessário a presença de delírios proeminentes e/ou alucinações por pelo menos um mês³⁹.

Estereotípias e tiques

Tiques e estereotípias fazem parte dos comportamentos repetitivos do TEA e apesar de

apresentarem semelhanças em sua fenomenologia a adequada diferenciação entre os distúrbios é de relevância clínica, tendo em vista suas diferentes implicações terapêuticas⁴⁰.

Estereotípias são movimentos repetitivos, ritmados, com predomínio distal, e que provocam distratibilidade e sensação de alívio com fenômeno de “just right”⁴¹. Eram vistas como movimentos sem propósito, mas relatos atuais apontam para um caráter proposital de autorregulação⁴². Podem ser divididas em simples, como chacoalhar pernas e morder unhas, e complexos, como balançar dedos, braços e abertura da boca. São amplamente associadas a diferentes distúrbios do neurodesenvolvimento, como o TEA, com prevalência estimada de até 88% em pacientes do espectro autista⁴². Quando associadas a transtornos, são ditas estereotípias secundárias e tem como base fisiopatológica a hiperativação de vias dopaminérgicas e hipoativação das vias colinérgicas e GABAérgicas inibitórias⁴³. Sobre seu manejo, segundo Mackenzie, *et al*, 2017, a habilidade de supressão dos fenômenos é comumente adquirida em adultos e crianças mais velhas, sendo importante a aplicação de terapias comportamentais durante esse processo. A respeito dessas terapias, há destaque para o Treinamento para Reversão de Hábitos, especialmente em pacientes do espectro autista com ausência ou mínimo acometimento cognitivo⁴⁴.

Sobre os tiques, esses são movimentos rápidos, repetitivos, não-rítmicos e de predomínio em face, associados a desconforto e que usualmente são precedidos por impulsos premonitórios, ditos como a necessidade física de responder a um estímulo sensorial com uma ação motora⁴⁴. Sua

fisiopatologia se relaciona a alterações nos circuitos sensitivo-motores dos gânglios corticobasais por desinibição do estriado e de outras áreas de controle motor^{44,45}. Sobre sua relação com o TEA, Termine, *et al*, 2021 relatam que pacientes do espectro autista com presença de estereotípias complexas possuem maior associação com tiques e Martino, *et al*, 2019, afirmam que sua presença não é incomum no TEA. A respeito do tratamento, há destaque para a Intervenção Comportamental Abrangente para Tiques, com algumas evidências suportivas para uso de antipsicóticos e agonistas alfa-2-adrenérgicos⁴⁶.

Tiques e estereotípias em pacientes com TEA são considerados patológicos apenas quando interferem na capacidade funcional do indivíduo, ou quando se relacionam a autoagressão⁴⁴. Essa é uma das grandes diferenças quando os comparamos ao Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC), visto que esse é sempre visto como patológico. Além disso, o TOC é deflagrado pela presença das compulsões, pensamentos indesejáveis e involuntários que implicam no sofrimento, compulsões e evitações dos pacientes, fenômeno que não se observa nos comportamentos repetitivos do TEA.

Conclusões

Os distúrbios psiquiátricos têm alta prevalência no TEA e o adequado entendimento e correta identificação dessas associações possuem relevância clínica, tendo em vista um melhor acompanhamento multidisciplinar e melhores prognósticos e desfechos quanto à inserção funcional do paciente com TEA na sociedade.

Referências

- 1- Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *T Lancet*. 2018; 392(10146): 508-520. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31129-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2)
- 2- Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, EdS, Washington A, Patrick M, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ*. 2020;69(4):1-12
- 3- Sharma SR, Gonda X, Tarazi FI. Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. *Pharmacol*

Ther. 2018; 190(1): 91-104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.007>

4- Kanner L. Autistic Disturbances of Affective Contact. *Nervous Child*. 1943; 2(3): 217-250

5- Lai MC, Kasseh C, Besney R, Bonato S, Hull L, Mandy W, et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiat*. 2019; 6(10): 819-829. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30289-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30289-5)

6- Feinstein AR. The pretherapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970; 23:455-68

- 7- Lipton RB, Silberstein SD. Why study the comorbidity of migraine? *Neurology*. 1994;44:S4-5
- 8- Fernández-Jaén A, Fernández-Mayoralas D, Fernández-Perrone A, et al. Neurodesarrollo y fenocopias del trastorno por déficit de atención /hiperactividad: diagnóstico diferencial. *Rev Neurol* 2018, 66: 103-7. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.66S01.2017532>
- 9- Rosen TE, Mazefsky CA, Vasa RA, Lerne MD. Co-occurring psychiatric conditions in autism spectrum disorder. *Int. Rev. Psychiatry*. 2018; 1369-1627: 40-61. DOI: <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1450229>
- 10- Simonoff E, Jones CR, Baird G, Pickles A, Happé F, Charman T. The persistence and stability of psychiatric problems in adolescents with autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2013; 54 (2): 186-94. DOI: [10.1111/j.1469-7610.2012.02606.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02606.x).
- 11- Mosner MG, Kinard JL, Shah JS, McWeeny S, Greene RK, Lowery SC, et al. Rates of Co occurring Psychiatric Disorders in Autism Spectrum Disorder Using the Mini International Neuropsychiatric Interview. *J. Autism Dev. Disord.* 2019; 49 (1): 3819-3832. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04090-1>
- 12- Kraper, C. K., Kenworthy, L., Popal, H., Martin, A., & Wallace, G. L. (2017). The gap between adaptive behavior and intelligence in autism persists into young adulthood and is linked to psychiatric co-morbidities. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2017; 47(10): 3007-3017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3213-2>.
- 13- Mulas F, Rojas M. Trastorno del Desarrollo Intelectual. Superposiciones con El Trastorno del Espectro Autista y El Trastorno por Déficit de Atención y Hiperactividad. *Med*. 2018; 78(supl. II): 63-68.
- 14- Cristóbal L, Alcedo M, Gómez L. Duelo em discapacidad intelectual: los avances de una década. *Ver Esp Discapac*. 2017; 5(1): 53-72.
- 15- Lecavalier L, McCracken CE, Aman MG, McDougle CJ, McCracken JT, Tierney E, et al. An exploration of concomitant psychiatric disorders in children with autism spectrum disorder. *Compr. Psychiatry*. 2019; 88(1): 57-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.10.012>
- 16- Fairthorne J, Hammond G, Bourke J, Klerk N , Leonard H. Maternal Psychiatric Disorder and the Risk of Autism Spectrum Disorder or Intellectual Disability in Subsequent Offspring. *J Autism Dev Disord*. 2015; 46(1): 523-533. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2594-3>
- 17- Teague SJ, Newman LK, Tonge BJ, Gray KM. Attachment and child behaviour and emotional problems in autism spectrum disorder with intellectual disability. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2019; 33(3):475-487 DOI: [10.1111/jar.12689](https://doi.org/10.1111/jar.12689)
- 18- Farmer, C. A., & Aman, M. G. (2011). Aggressive behavior in a sample of children with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5, 317-323. DOI: [10.1016/j.rasd.2010.04.014](https://doi.org/10.1016/j.rasd.2010.04.014)
- 19- Wijnhoven LAMW, Niels-Kessels H, Creemers DHM, Vermulst AA, Otten R, Engels RCME. Prevalence of comorbid depressive symptoms and suicidal ideation in children with autism spectrum disorder and elevated anxiety symptoms. *J Child Adolesc Ment Health*. 2019; 31(1): 77-84. DOI: [10.2989/17280583.2019.1608830](https://doi.org/10.2989/17280583.2019.1608830)
- 20- Hooijer A, Sizoo B. Autism and suicidality: Review of risk factors in literature. *European Psychiatry. Eur Psychiatry*. 2016; 33(S1): S602-S602. DOI: [10.1016/j.eurpsy.2016.01.2249](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.01.2249)
- 21- Hedley, D., & Uljarević, M. Systematic review of suicide in Autism Spectrum Disorder: Current trends and implications. *Curr Dev Disord Rep*. 2018; 5(1): 65-76. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40474-018-0133-6>
- 22- Chandrasekhar T, Sikich L. Challenges in the diagnosis and treatment of depression in autism spectrum disorders across the lifespan. *Dialogues Clin Neurosci* 2015; 17(2): 219-227. DOI: [doi: 10.31887/DCNS.2015.17.2/tchandrasekhar](https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.2/tchandrasekhar).
- 23- Hedley D, Uljarević M, Foley KR, Richdale A, Trollor J. Risk and protective factors underlying depression and suicidal ideation in Autism Spectrum Disorder. *Depress Anxiety*. 2018; 35(7): 648-657. DOI: [10.1002/da.22759](https://doi.org/10.1002/da.22759)
- 24- Segers, M., & Rawana, J. (2014). What do we know about suicidality in Autism Spectrum Disorders? A systematic review. *Autism Res*. 2014; 7(4): 507-521. DOI: [doi: 10.1002/aur.1375](https://doi.org/10.1002/aur.1375).
- 25- Zahid S, Upthegrove R. Suicidality in Autistic Spectrum Disorders: A systematic review. *Crisis*. 2017; 38(4): 237-246. DOI: <https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000458>
- 26- DeFilippis M. Depression in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Children*. 2018;5(9):112-121. DOI: [10.3390/children5090112](https://doi.org/10.3390/children5090112).
- 27- Kirsch AC, Huebner ARS, Mehta SQ, Howie FR, Weaver AL, Myers SM, et al. Association of Comorbid Mood and Anxiety Disorders With Autism Spectrum Disorder. *JAMA Pediatr*. 2020; 174(1): 63-70. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2019.4368](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.4368)
- 28- Ruggieri V, Garrahan JP. Autismo, Depresión y Riesgo de Suicidio. *Medicina*. 2020; 8(supl. II): 12-16.
- 29- White SW, Simmons GL, Gotham KO, Conner CM, Smith IC, Beck KB, et al. Psychosocial treatments targeting anxiety and depression in adolescents and adults with autism spectrum disorder: Review of the latest research and recommended future directions. *Curr Psychiatry Rep*. 2018; 20(10): 82. DOI: [10.1007/s11920-018-0949-0](https://doi.org/10.1007/s11920-018-0949-0).
- 30- McKenzie R, Dallos R, Stedmon J, Hancocks J, Vickery PJ, Barton A, et al. SAFE, a new therapeutic intervention for families of children with autism: a randomised controlled feasibility trial. *BMJ Open*. 2020;10(12):e038411. DOI: [10.1136/bmjopen-2020-038411](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038411).
- 31- Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD004677: 1-44. DOI: [10.1002/14651858.CD004677.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004677.pub3).
- 32- Maddox BB, White SW. Comorbid social anxiety disorder in adults with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2015; 45(12): 3949-3960. DOI: [10.1007/s10803-015-2531-5](https://doi.org/10.1007/s10803-015-2531-5)
- 33- Hollocks MJ, Lerh JW, Magiati I, Meiser-Stedman R, Brugha TS. Anxiety and depression in adults with autism

- spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2018; 49(4): 1-14. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291718002283>
- 34- Kerns CM, Kendall PC, Zickgraf H, Franklin ME, Miller J, Herrington J. Not to be overshadowed or overlooked: Functional impairments associated with comorbid anxiety disorders in youth with ASD. *Behavior Therapy.* 2014; 46(1): 29-39. DOI: 10.1016/j.beth.2014.03.005
- 35- Spaina D, Sinc J, Linder K, McMahon J, Happéa F. Social anxiety in autism spectrum disorder: A systematic review. *Res Autism Spectr Disord.* 2018; 52(1): 51-68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2018.04.007>
- 36- Chang, Y. C., Quan, J., & Wood, J. J. (2012). Effects of anxiety disorder severity on social functioning in children with autism spectrum disorders. *J Develop Physic Disabil.* 2012; 24(1): 235-245. doi: 10.1007/s10882-012-9268-2
- 37- Khanzada NS, Butler MG, Manzardo AM. GeneAnalytics Pathway Analysis and Genetic Overlap among Autism Spectrum Disorder, Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(3): 527. DOI:10.3390/ijms18030527
- 38- Upthegrove, R., et al., Autism and psychosis: Clinical implications for depression and suicide, *Schizophr. Res.* 2017; 195(1): 80-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.08.028>
- 39- Cochran DM, Dvir Y, Frazier JA. "Autism-plus" Spectrum Disorders Intersection with Psychosis and the Schizophrenia Spectrum. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am.* 2013; 609-627. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chc.2013.04.005>
- 40- Termine C, Grossi E, Anelli V, Derhemi L, Cavanna AE. Possible tics diagnosed as stereotypies in patients with severe autism spectrum disorder: a video-based evaluation. *Neurol Sci.* 2021; 42(1):1559-1561. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04995-1>
- 41- Robinson S, Woods M, Cardona F, Hedderly T, Intense imagery movements (IIM): more to motor stereotypies than meets the eye. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016; 20(1): 61-68. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.10.006
- 42- Chebli, SS, Martin V, Lanovaz MJ. Prevalence of Stereotypy in Individuals with Developmental Disabilities: A Systematic Review. *J. Autism Dev. Disord.* 2016; 3 (2): 107-118. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40489-016-0069-x>
- 43- Mackenzie K. Stereotypic Movement Disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2018; 25 (1):19-24. DOI: 10.1016/j.spen.2017.12.004.
- 44- Martino D, Hedderly T. Tics and stereotypies: A comparative clinical review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019; 59 (1): 117-124. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.10.006
- 45- Bronfeld M, Belevovsky K, Bar-Gad I. Motor tics evoked by striatal disinhibition in the rat: *Front Syst Neurosci.* 2013; 7: 50. DOI: 10.3389/fnsys.2013.00050
- 46- Martino D, Pringsheim T M. Tourette syndrome and other chronic tic disorders: an update on clinical management. *Expert Rev Neurother.* 2018; 18(2): 125-137. DOI: 10.1080/14737175.2018.1413938