



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA RITA CRISTÓVÃO FERREIRA

***Perturbação do espectro do autismo - Associação de doenças
orgânicas***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

GUIOMAR GONÇALVES OLIVEIRA

MARÇO/2017

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**PERTURBAÇÃO DO ESPETRO DO AUTISMO – ASSOCIAÇÃO DE DOENÇAS
ORGÂNICAS**

Ana Rita Cristóvão Ferreira¹

Guiomar Gonçalves Oliveira^{2,3}

**1. Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra,
Portugal**

**2. Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo. Serviço do Centro de Desenvolvimento
da Criança. Centro de Investigação e Formação Clínica. Hospital Pediátrico. Centro
Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.**

**3. Clínica Universitária de Pediatria e Instituto de Imagem Biomédica e Ciências da
Vida. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.**

E-mail: ana.rcferreira@sapo.pt

Índice

Página

Resumo	3
Abstract	5
Introdução	6
População e métodos	8
Resultados	10
Discussão e conclusões	12
Referências bibliográficas	17

Resumo

Introdução: A perturbação do espectro do autismo (PEA) está incluída nas patologias do neurodesenvolvimento, sendo diagnosticada exclusivamente com base na clínica, através de manifestações específicas nas áreas do neurodesenvolvimento (dificuldades na comunicação e na interação social) e comportamento (comportamentos e interesses repetitivos e restritos). O diagnóstico e intervenção precoces são essenciais na melhoria do prognóstico. A etiopatogenia não está bem esclarecida, sendo atribuída a mecanismos complexos e multifatoriais, levando, eventualmente, a desregulações sistémicas e, conseqüentemente, à procura de associações entre o quadro de autismo e outras doenças orgânicas. O objetivo deste estudo é esclarecer a possível existência de maior predisposição para a associação entre a PEA e outras doenças orgânicas.

População e métodos: Estudo retrospectivo com uma amostra de 495 indivíduos, com o diagnóstico de PEA, realizado na Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo, do Serviço do Centro de Desenvolvimento da Criança do Hospital Pediátrico, do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Fizemos o levantamento do registo das doenças orgânicas existentes em cada indivíduo com o diagnóstico de PEA e procedemos ao cálculo das respetivas prevalências.

Resultados: Cerca de um quarto das crianças com PEA apresenta doenças orgânicas associadas, tendo sido as alterações visuais (8,5%), as infeções recorrentes do foro otorrinolaringológico (5,9%) e as convulsões/epilepsia (3,4%) as entidades que mais frequentemente registámos.

Discussão e conclusões: A amostra com PEA apresenta, apenas, maior prevalência, quando comparada com a população pediátrica geral, de convulsões/epilepsia. Concluímos que as crianças com PEA, para além da sua patologia de base, são crianças geralmente saudáveis.

Palavras-Chave: Autismo; Perturbação do espectro do autismo; Doenças orgânicas; Epidemiologia.

Abstract

Introduction: Autism spectrum disorder is included on the neurodevelopmental diseases and it is diagnosed alone with the clinic evidences, through specific neurodevelopmental (impairments in communication and social interaction) and behavioural (repetitive and restrictive behaviour) presentations. Early diagnose and intervention are essential for better prognosis. Etiopathogenic mechanisms are not well known; they are assigned to complex and multifactorial mechanisms, which lead, eventually, to systemic deregulations and, thereafter looking for associations between the autistic condition and other organic diseases. The purpose of this study is to clarify the possible existence of a greater predisposition to the link-up between autism spectrum disorder and other organic diseases.

Population and methods: Retrospective study on a sample of 495 individuals diagnosed with autism in the Neurodevelopment and Autism Unit of the Service of the Child's Development Service, at the Hospital Pediátrico of Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. We collected the information of every individual's, diagnosed with autism, organic diseases and we calculated the respective prevalences.

Results: About a quarter of the children with autism have association with organic diseases, where the visual disturbances (8,5%), the recurrent otolaryngology infections (5,9%) and seizures/epilepsy (3,4%) were the most registered.

Discussion e conclusions: The sample with autistic disorder has only a greater prevalence of seizures/epilepsy when compared to the general paediatric population. We concluded that, despite their underlying disease, infants with autism are usually healthy children.

Keywords: Autistic disorder; Autism spectrum disorder; Organic diseases; Epidemiology.

Introdução

A denominação “autismo” associada à esquizofrenia surgiu em 1911, com Eugen Bleuler, como forma de descrever um aspeto comportamental destes doentes, caracterizado por uma fuga da realidade e um foco excessivo em si mesmos. Só mais tarde, nos anos 40, dois médicos - Leo Kanner (1943) e Hans Asperger (1944), e sem conhecimento dos trabalhos um do outro, descreveram o quadro clínico de autismo. Desde aí, a sua definição vem sofrendo ajustes, encontrando, hoje em dia, na forma de “perturbação do espectro do autismo” (PEA), a sua melhor designação. De facto, e segundo a quinta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5), a PEA está incluída nas patologias do neurodesenvolvimento, sendo classificada em três graus de gravidade, desde formas de sintomatologia ligeira, moderada, até quadros de extrema gravidade.

A PEA é mais frequente em crianças do sexo masculino. Manifesta-se precocemente na infância, na maioria dos casos, antes dos dois anos de idade. Pode, contudo, em algumas situações, expressar-se mais tardiamente, na altura em que as exigências do meio social ultrapassam o limiar das capacidades adaptativas da criança. O diagnóstico de PEA é exclusivamente clínico. Realiza-se com base na manifestação clínica de duas áreas do neurodesenvolvimento e comportamento, nomeadamente dificuldades na comunicação e na interação social e comportamentos e interesses repetitivos e restritos. Dada a evidência de que uma intervenção precoce e específica melhora o prognóstico, é de extrema importância detetar rapidamente estes casos, estando atualmente preconizado a realização de um rastreio para a deteção de PEA, nos Cuidados de Saúde Primários, através de um questionário – *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT) – nas crianças entre os 16 e os 30 meses de idade.¹

Apesar da etiopatogenia da PEA ainda não estar completamente estabelecida, considera-se que resulte de mecanismos complexos e multifatoriais, que apontam para a associação entre

diversas alterações fisiológicas, tais como stresse oxidativo, disbiose intestinal, desregulação imunológica e mitocondrial,² entre outras. Atendendo à suposição da existência destas desregulações sistémicas, vários estudos têm sido realizados, com vista à procura da evidência da associação da PEA com outras doenças orgânicas. Segundo García-Peñas, 5 a 40% das crianças com autismo desenvolve um quadro de epilepsia.³ Outros autores referem que um subgrupo de crianças diagnosticadas com PEA contrai maior número de infeções virais, provavelmente por alteração da resposta imunológica.⁴ Também há relato de maior prevalência de doenças alérgicas, nomeadamente rinite e alergias alimentares, assim como doenças autoimunes, como a psoríase.⁵ Uma revisão recente dos estudos realizados entre 2000 e 2013, nesta área, indica uma associação superior a 70% de doenças concomitantes, com maior incidência de problemas gastrointestinais (obstipação crónica, doença inflamatória intestinal, refluxo gastroesofágico, entre outros), de epilepsia e, também, de desregulação imunológica, associando doenças alérgicas e autoimunes.⁶ Há ainda autores que associam o autismo a maior prevalência de doença celíaca;⁷ e a diabetes mellitus tipo 1.⁸

Todavia, existem outros trabalhos que refutam estas associações. Nestes é defendido a inexistência de um valor estatístico significativo entre as crianças com autismo e o grupo controlo, nomeadamente a nível da asma^{5,9}, da alergia alimentar,⁹ da diabetes mellitus tipo 1,⁵ assim como da presença de sintomas gastrointestinais como a diarreia, refluxo gastroesofágico, vómitos e desconforto abdominal,¹⁰ e das doenças autoimunes (excluindo a diabetes mellitus tipo 1 e a síndrome do intestino irritável).⁸

Face a estas discrepâncias, temos como objetivo, através da análise de uma amostra da população com PEA seguida na Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo (UNDA) do Hospital Pediátrico (HP) – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC), esclarecer a possível existência de maior associação de autismo com outras doenças orgânicas.

Neste trabalho, usamos as denominações PEA e autismo como tendo o mesmo significado.

População e métodos

A amostra consiste em 495 indivíduos, com o diagnóstico de PEA realizado entre 01 de janeiro de 2011 e 31 de dezembro de 2015, por uma equipa multidisciplinar, com especialização tanto na área do neurodesenvolvimento como nas patologias relacionadas, através da ferramenta Autism Diagnostic Interview™-Revised (ADI-R)^{11,12}, na sua versão portuguesa – considerada o instrumento *gold standard* para o diagnóstico de autismo, associada ao juízo clínico. Esta escala de diagnóstico é composta por 111 questões, cujas respostas são classificadas de zero a três, desde ausência de anomalia, no item em análise, até um nível muito grave de alterações, respetivamente, correspondendo, deste modo, ao resultado mais elevado, um quadro clínico mais grave.¹¹ O diagnóstico realizou-se na UNDA/HP/CHUC (Hospital de grupo III). Selecionámos os casos de PEA a partir de uma base de dados eletrónica - *Filemaker Pro*, em uso sistemático na Unidade, sendo que, posteriormente, através de um estudo analítico, observacional, transversal e retrospectivo, analisámo-los quanto ao seu historial patológico (registo de doenças e hospitalizações).

Após o levantamento do registo das doenças orgânicas existentes em cada indivíduo com PEA (e assumindo-se doença orgânica como toda a doença que condicione algum tipo de tratamento invasivo ou crónico, passível de ocorrer na infância, e não associada diretamente à fisiopatologia do autismo), procedemos ao cálculo da prevalência destas, a nível da amostra em estudo, usando-se, para tal efeito, o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, Chicago, IL, EUA), com a versão para Microsoft Windows®, para realizar a análise estatística.

Agregámos as doenças orgânicas em seis grupos, nomeadamente: 1) Infeções (referindo-se às infeções de repetição do foro otorrinolaringológico, das quais se destacam, especialmente, a otite média aguda (OMA), numa frequência igual ou superior a três episódios em seis meses ou a quatro num ano,¹³ e a amigdalite, com sete ou mais episódios, num ano, por

Streptococcus pyogenes, ou cinco ou três episódios por ano, durante dois ou três anos, respetivamente)¹⁴; 2) Alterações do sistema nervoso central; 3) Alterações cardiorrespiratórias; 4) Alterações gastrointestinais; 5) Alterações do foro otorrinolaringológico e oftalmológico; e 6) Outras, nas quais se incluíram as patologias com frequências inferiores a 1% nesta população em estudo, não integráveis nos grupos anteriores. Excluímos, deste estudo, as doenças correntes, com frequência elevada na população em geral, tais como as convulsões febris, a gastroenterite aguda, a pielonefrite aguda, a pneumonia adquirida na comunidade, a fimose e a hérnia inguinal bilateral.

Por fim, comparámos com o “grupo controlo”, o qual foi definido com base nas estimativas de prevalências (ou médias destas) das respetivas alterações para a população geral pediátrica, presentes na literatura nacional, quando possível, ou na mundial, tendo a pesquisa bibliográfica sido feita com as palavras-chave “epidemiology”, “prevalence”, “incidence” e a doença em questão, através da plataforma Pubmed, utilizando artigos, sempre que existentes, com menos de 10 anos.

Resultados

Da população em estudo, constituída por 495 crianças, 424 do sexo masculino e 71 do sexo feminino (na razão de 6:1), com o diagnóstico de PEA realizado entre 2011 e 2015, cerca de um quarto (24,4%; 121/495) apresenta outras doenças orgânicas associadas.

As entidades mais frequentemente presentes são as alterações visuais, com uma prevalência de 8,5% (42/495), especialmente atribuídas a erros de refração - miopia, hipermetropia e astigmatismo, mas também estrabismo, nistagmos, glaucoma congénito e displasia septo-ótica; e as infecções recorrentes do foro otorrinolaringológico (otite média aguda e a amigdalite), presente em 5,9% das crianças (29/495). As convulsões/epilepsia (sem causa evidente, como por exemplo a febre) ocupam a terceira posição (3,4%; 17/495). As restantes doenças orgânicas e as suas respetivas frequências e taxas, na população estudada, estão, discriminadas e organizadas nos respetivos grupos, na tabela 1.

Tabela 1 – Discriminação, frequência e percentagem das doenças associadas, nos doentes com o diagnóstico de PEA.

Categoria	Doença	Frequência	Taxa
Infeções	Infeções ORL recorrentes	29	5,9
Alterações do SNC	Convulsões/Epilepsia	17	3,4
Doenças cardiorrespiratórias	Asma	14	2,8
	SAOS	1	0,2
	Cardiopatía congénita	5	1,0
Alterações gastrointestinais	Encopresis	4	0,8
	Obstipação	2	0,4
	Doença de Hirschsprung	1	0,2
	Estenose hipertrófica do piloro	1	0,2
	Vómitos cíclicos	1	0,2
Alterações do foro ORL e oftalmológico	Hipoacusia/Surdez	7	1,4
	Problemas visuais	42	8,5

	Eczema atópico	2	0,4
	Hipospádia	2	0,4
	Criptorquidia	2	0,4
	RVU (grau III com cicatriz renal)	1	0,2
	Quisto do cordão espermático	1	0,2
	Líquen estriado	1	0,2
	Eczema disidrótico	1	0,2
	DMI	1	0,2

ORL: Otorrinolaringológico; SNC: Sistema nervoso central; SAOS: Síndrome de apneia obstrutiva do sono; RVU: refluxo vesicoureteral; DMI: Diabetes mellitus tipo I.

Analisando por género, foram identificadas 103 crianças do sexo masculino com doenças orgânicas associadas, correspondendo a 24,3% (103/424) dos rapazes com autismo. Já relativamente ao sexo feminino, foram encontradas 18 meninas, das 71 estudadas, com doença associada, representando, assim, 25,4% (18/71) destas.

Discussão e conclusões

A PEA ou autismo é uma doença do neurodesenvolvimento, crónica, que, devido à sua etiopatogenia multifatorial, tem sido alvo de uma sucessão de estudos e frequentemente associada a outras patologias.

Caracterizando o grupo controlo deste estudo – população geral, a pesquisa indica uma prevalência de cerca de 6% a nível das infeções recorrentes do trato respiratório superior, em crianças com idade inferior a 6 anos.¹⁵ São as principais causas de admissão hospitalar na idade pediátrica,¹⁵ tendo sido também das doenças mais prevalentes a nível desta amostra, apresentando, praticamente, igual prevalência (5,9%).

Nos Estados Unidos da América (EUA), aproximadamente 0,7% das crianças, entre os 6 e os 17 anos, apresenta, pelo menos, um episódio convulsivo, por ano,¹⁶ enquanto que um estudo recente em crianças entre os 2 e os 17 anos, também realizado nos EUA, indica uma prevalência para a epilepsia de 1,2%,¹⁷ valores inferiores aos detetados nas crianças com autismo deste estudo (3,4%).

Segundo os resultados obtidos no estudo nacional INAsma, realizado em 2010, 8,4% das crianças portuguesas são asmáticas.¹⁸ Relativamente à síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS), estima-se a prevalência de 1 a 3%.^{19,20} Já as cardiopatias congénitas, ocupando o lugar de destaque das anomalias congénitas mais frequentes, contam com uma prevalência de cerca de 1%.^{21,22} No que concerne às doenças respiratórias, as crianças com autismo apresentaram taxas bastante inferiores (2,8% para a asma e 0,2% para a SAOS) às descritas na população em geral, assim com também não apresentaram risco acrescido para as cardiopatias congénitas (1%).

Abordando as alterações gastrointestinais, uma revisão de 2012 indica a existência de 0,8 a 4,1% de crianças, nativas dos países ocidentais, com encopresis;²³ uma publicação, de 2016, refere uma prevalência de obstipação, na Europa, entre 0,7 e 15%.²⁴ A doença de

Hirschsprung tem uma incidência de 1:10000 a 1:5000 nados vivos;²⁵ a estenose hipertrófica do piloro de 2,5:1000 nados vivos²⁶ e os vômitos cíclicos, uma prevalência entre 0,2 e 1% das crianças.²⁷ É neste grupo que se centra um dos maiores focos de discussão sobre a existência ou não de uma maior prevalência de distúrbios gastrointestinais associados à criança com autismo, sobretudo relacionado com a obstipação. Neste estudo confirma-se a baixa prevalência destas doenças, sendo a mais comum a encopresis, com apenas 0,8%.

Um estudo em Portugal, entre 2009 e 2012, identificou uma prevalência de 0,25%, no que diz respeito à hipoacusia congénita nos recém-nascidos detetada pelo rastreio auditivo neonatal,²⁸ contudo, a prevalência de surdez nas crianças pode atingir os 14,9%;²⁹ pelo que não observamos aumento de prevalência nas crianças deste estudo (1,4%). Já os problemas do foro oftalmológico estimam-se que afetem cerca de 25% da população infantil em idade escolar;³⁰ bem acima do identificado nesta amostra de crianças com autismo (8,5%).

Por fim, é aceite que o eczema atópico afete 10 a 20% das crianças na primeira década de vida;³¹ a hipospádia afete entre 0,2 a 4,3% das crianças a nível mundial, com uma prevalência para as crianças da região sul de Portugal de apenas 5,1:10000;³² o criptorquidismo, afete desde um terço dos prematuros a 2 a 8% das crianças de termo;^{33,34} e o refluxo vesicoureteral 1 a 2% da população pediátrica;³⁵ e a Diabetes Mellitus tipo I (DMI), considerada a mais frequente das doenças endócrinas pediátricas, atinja 1 em cada 300 a 500 crianças portuguesas.³⁶ Referente ao líquen estriado, a bibliografia existente apenas o refere como uma patologia pouco frequente,³⁷ enquanto que para o eczema disidrótico e o quisto do cordão espermático não foram obtidos quaisquer dados na literatura pesquisada. Também na amostra estudada, as taxas destas doenças são inferiores a 1%, não havendo diferenças a realçar, com exceção do eczema atópico, que ocorre numa percentagem muito mais elevada na população em geral.

Com base nos dados obtidos e nas prevalências, nacionais e mundiais, encontradas para a população pediátrica geral, elaborámos o seguinte gráfico, facilitando a comparação entre esta e a amostra com PEA estudada (Figura 1).

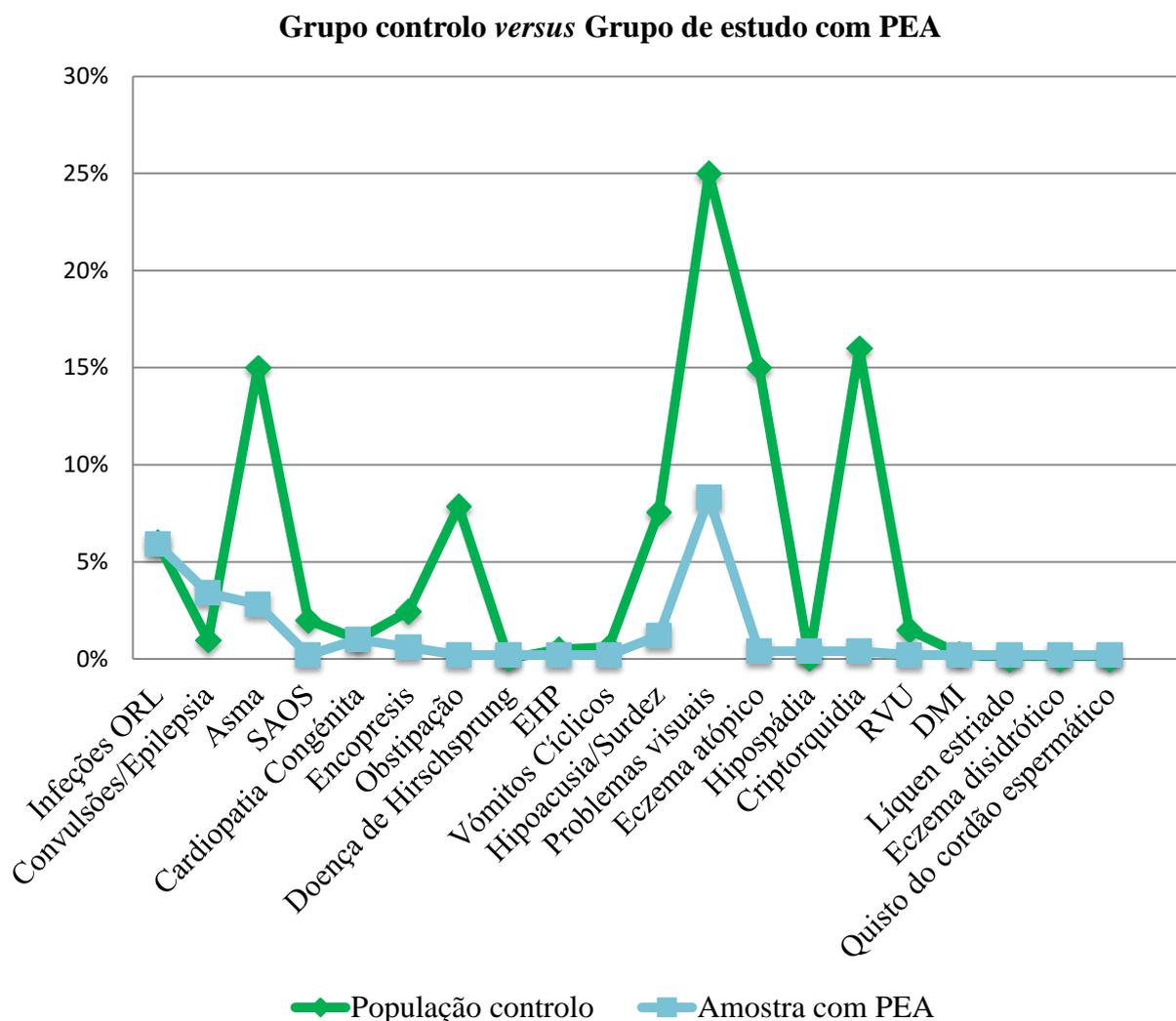


Figura 1 - Comparação entre o grupo de estudo com PEA e a população em geral.

Desta análise é possível, então, concluir que a nossa amostra com PEA, quando comparada com a população pediátrica geral, apenas apresenta três a cinco vezes maior prevalência de convulsões/epilepsia (3,4 contra 0,7 a 1,2%), ainda assim com uma prevalência inferior à descrita por García-Peñas, de 5 a 40%.³

Neste estudo, não foram encontradas diferenças entre o género da criança com PEA e a associação com outras doenças orgânicas. Segundo Zerbo, as doenças autoimunes, em

crianças diagnosticadas com PEA, são mais frequentes no sexo masculino.⁵ Não encontramos outros estudos que fizessem comparação entre o sexo masculino e feminino.

Face a estes resultados, poder-se-á concluir que as crianças com autismo, para além da sua patologia de base, são crianças geralmente saudáveis, com uma incidência de doenças orgânicas semelhante ou até mesmo inferior às das crianças sem autismo.

Pode-se assim verificar que as elevadas percentagens indicadas numa grande parte da bibliografia publicada, relativamente às doenças orgânicas associadas à patologia do autismo, não foram replicadas no nosso estudo. A título de exemplo tem-se, na revisão recente da bibliografia entre 2000 e 2013, publicada na revista científica médica britânica *The Lancet*, a presença de doenças orgânicas em crianças com PEA superior a 70%, nomeadamente epilepsia com prevalências entre 8 e 30%, problemas gastrointestinais entre 9 e 70% e até 38% de desregulação imunológica associada a doenças alérgicas e autoimunes, atribuindo estes valores à possibilidade de partilharem mecanismos patofisiológicos comuns.⁶

Com base no nosso estudo, será importante manter um alto nível de suspeição para o diagnóstico de autismo e convulsões/epilepsia, uma vez que podem coexistir com alguma frequência, possibilitando assim um diagnóstico e intervenção precoces em qualquer uma das patologias.

Limitações deste estudo deveram-se ao facto de este ser realizado retrospectivamente. Contudo, o registo sistemático e longitudinal dos dados clínicos, numa base clínica eletrónica e estruturada por uma equipa fixa de especialistas, reduz a probabilidade de existir omissão de dados.

Dos pontos fortes destaca-se o rigor clínico no diagnóstico de PEA e a sua posterior avaliação, o seguimento longitudinal desta população sempre pela mesma equipa clínica e ainda a dimensão relativamente grande da amostra, possibilitando a obtenção de dados confiáveis. Valoriza-se ainda pela visão holística da saúde da criança, na generalidade da

população com PEA, sendo que a maioria dos estudos existentes se foca apenas num grupo específico de doenças (como por exemplo a epilepsia, no estudo levado a cabo por García-Peñas,³ ou sintomas gastrointestinais, conduzido por Ibrahim)¹⁰ ou em subespecialidades pediátricas, que podem enviesar os resultados, como acontece no trabalho que associa uma maior prevalência de infeções virais, numa amostra de crianças com diagnóstico de PEA, que se encontravam a ser já seguidas no serviço de imunologia clínica.⁴

Este estudo vai ao encontro de outros trabalhos publicados recentemente, que para certas patologias específicas, verificaram que não existia diferenças significativas entre a população com PEA e a população pediátrica geral, tais como a asma,⁹ as doenças gastrointestinais¹⁰ e a diabetes mellitus tipo 1.⁵

Referências Bibliográficas

1. Oliveira G. Autismo : diagnóstico e orientação Parte I - Vigilância, rastreio e orientação nos cuidados primários de saúde. *Acta Pediátrica Portuguesa - Sociedade Portuguesa de Pediatria*. 2009;40(6):278-287.
2. Bradstreet JJ, Smith S, Baral M, Rossignol D. Biomarker-guided interventions of clinically relevant conditions associated with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Alternative Medicine Review*. 2010;15(1):15-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20359266>.
3. García-Peñas JJ. Autismo, epilepsia y patología del lóbulo temporal. *Revista de Neurología*. 2009;48(SUPPL.2):35-45.
4. Jyonouchi H, Geng L, Cushing-Ruby A, Quraishi H. Impact of innate immunity in a subset of children with autism spectrum disorders: a case control study. *Journal of Neuroinflammation*. 2008;5:52. doi:10.1186/1742-2094-5-52.
5. Zerbo O, Leong A, Barcellos L, Bernal P, Fireman B, Croen LA. Immune mediated conditions in autism spectrum disorders. *Brain, Behaviour and Immunity*. 2015;46:232-236. doi:10.1016/j.bbi.2015.02.001.Immune.
6. Lai M-C, Lombardo M V, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet*. 2014;383(9920):896-910. doi:10.1016/S0140-6736(13)61539-1.
7. Barcia G, Posar A, Santucci M, Parmeggiani A. Autism and coeliac disease. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2008;38(2):407-408. doi:10.1007/s10803-007-0480-3.
8. Kohane IS, McMurry A, Weber G, MacFadden D, Rappaport L, Kunkel L, et al. The Co-Morbidity Burden of Children and Young Adults with Autism Spectrum Disorders. *Plos One*. 2012;7(4):e33224. doi:10.1371/journal.pone.0033224.
9. Mrożek-Budzyn D, Majewska R, Kieltyka A, Augustyniak M. The frequency and risk

- factors of allergy and asthma in children with autism - case-control study. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2013;67(3):675-679.
10. Ibrahim SH, Voigt RG, Katusic SK, Weaver AL, Barbaresi WJ. Incidence of Gastrointestinal Symptoms in Children: A Population-Based Study. *Pediatrics*. 2009;124(2):680-686. doi:10.1542/peds.2008-2933.Incidence.
 11. Oliveira G. Epidemiologia do Autismo em Portugal: um estudo de prevalência da perturbação do espectro do autismo e de caracterização de uma amostra populacional de idade escolar. *Coimbra;Universidade de Coimbra. Tese de Doutoramento*. 2005:27-29.
 12. Ferreira X, Oliveira G. Autismo e marcadores precoces do neurodesenvolvimento. *Acta Médica Portuguesa*. 2016;29(3):168-175. doi:10.20344/amp.6790.
 13. Direção Geral de Saúde. Diagnóstico e tratamento da otite média aguda na idade pediátrica - Norma da DGS nº 007/2012 de 16/12/2012 atualizada a 28/10/2014. *DGS*.:1-17. doi:10.1002/14651858.CD004252.2.
 14. Hay WW, Levin MJ, Deterding RR, Sondheimer JM. Ear, Nose &Throat - The throat & oral cavity. In: *Current Diagnosis &Treatment* [e-book]. 19th ed. McGraw Hill Lange; 2009:459-470. doi:10.1036/007154433X.
 15. Jesenak M, Ciljakova M, Rennerova Z, Babusikova E, Banovcin P. Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition , Diagnostic Approach , Treatment and Prevention. In: Dr. Ignacio MartÃn-Loeches (Ed.), ed. *Bronchitis*. InTech; 2011:119-148.
 16. Cui W, Kobau R, Zack MM, Helmers S, Yeargin-Allsopp M. Seizures in children and adolescents aged 6-17 years - United States 2010-2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2015;64(43):1210-1228.
 17. Thomas S, Hovinga ME, Rai D, Lee BK. Brief report: prevalence of co-occurring

- epilepsy and autism spectrum disorder: The U.S. national survey of children's health 2011-2012. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2016;1-6. doi:10.1007/s10803-016-2938-7.
18. Morais-Almeida M, Branco PTBS, Nunes R a. O, et al. Asthma prevalence in Portuguese preschool children: The latest scientific evidence. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Ed)*. 2016;(xx):2-3. doi:10.1016/j.rppnen.2016.03.013.
 19. Vicente IN, Cancelinha C, Estêvão MH, Oliva M. Casuística Síndrome de apneia obstrutiva do sono e má progressão ponderal nos primeiros anos de vida. *Acta Pediátrica Portuguesa - Sociedade Portuguesa de Pediatria*. 2013;44(3):122-126.
 20. Chang SJ, Chae KY. Obstructive sleep apnea syndrome in children: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and sequelae. *Korean Journal of Pediatrics*. 2010;53(10):863-871. doi:10.3345/kjp.2010.53.10.863.
 21. Quaresma L, Faria A, Carvalho H, Tiago J, Castelo R. Nutrição Entérica do Lactente com Cardiopatia Congénita. *Acta Pediátrica Portuguesa - Sociedade Portuguesa de Pediatria*. 2015;46:119-125.
 22. Miranović V. The incidence of congenital heart disease: Previous findings and perspectives. *Serbian Archives of Medicine*. 2014;142(3-4):243-248. doi:10.2298/SARH1404243M.
 23. Rajindrajith S, Devanarayana NM, Benninga MA. Review article: Faecal incontinence in children: Epidemiology, pathophysiology, clinical evaluation and management. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2013;37(1):37-48. doi:10.1111/apt.12103.
 24. Rajindrajith S, Devanarayana NM, Perera BJC, Benninga MA. Childhood constipation as an emerging public health problem. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(30):6864-6875. doi:10.3748/wjg.v22.i30.6864.

25. Gfroerer S, Rolle U. Pediatric intestinal motility disorders. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(33):9683-9687. doi:10.3748/wjg.v21.i33.9683.
26. Moniz M, Figueiredo A, Torre MDL. Apresentação atípica de estenose hipertrófica do piloro. *Acta Pediátrica Portuguesa - Sociedade Portuguesa de Pediatria*. 2011;42(1):24-26.
27. Kaul AK& KK. Cyclic Vomiting Syndrome: A Functional Disorder. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. 2015;18(4):224-229. doi:10.5223/pghn.2015.18.4.224.
28. Silva AG, Marques I, Machado D, Monteiro D, Pestana A, Grifo M do C. Rastreio auditivo neonatal universal num centro hospitalar d nível II: estudo retrospectivo de três anos. *Acta Pediátrica Portuguesa*. 2014;45:279-285.
29. Wu W, Lü J, Li Y, Kam ACS, Tong MCF, Zhiwu H, et al. A new hearing screening system for preschool children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2014;78(2):290-295. doi:10.1016/j.ijporl.2013.11.026.
30. Pinto F, Guerra I, Maia Í, Rodrigues S. Rastreio Oftalmológico Infantil nos Cuidados Primários. *Acta Pediátrica Portuguesa - Sociedade Portuguesa de Pediatria*. 2007;38(3):99-102.
31. Maricoto T, Silva EAR. Uso profilático de anti-histamínicos na dermatite atópica . Revisão baseada na evidência. *Acta Pediátrica Portuguesa - Sociedade Portuguesa de Pediatria*. 2013;44(1):43-45.
32. Bergman JEH, Loane M, Vrijheid M, Pierini A, Mijman RJM, Addor MC, et al. Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study. *World Journal of Urology*. 2015;33(12):2159-2167. doi:10.1007/s00345-015-1507-6.
33. Niedzielski JK, Oszukowska E, Słowikowska-Hilczner J. Undescended testis – current trends and guidelines: a review of the literature. *Archives of Medical Science*.

- 2016;12(3):667-677. doi:10.5114/aoms.2016.59940.
34. Cobellis G, Noviello C, Nino F, Romano M, Mariscoli F, Martino A, et al. Spermatogenesis and cryptorchidism. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2014;5(MAY):1-4. doi:10.3389/fendo.2014.00063.
 35. Nino F, Ilari M, Noviello C, Santoro L, Räscht IM, Martino A, et al. Genetics of vesicoureteral reflux. *Current Genomics*. 2016;17(1):70-79. doi:10.1038/nrurol.2011.113.
 36. Oliveira RS, Santos S, Laranjo G, Luís A, Campos J. Diabetes, adolescência e qualidade de vida. *Acta Pediátrica Portuguesa - Sociedade Portuguesa de Pediatria*. 2013;44(4):156-160.
 37. Bordel Gómez MT. Liquen estriado. *Anales de Pediatría*. 2005;62(4):391-392. doi:10.1157/13073260.