

# Disturbi dello spettro autistico (asd) in età adulta: nuova “sfida” per i servizi psichiatrici. *Brief report* sul tema

## Autori

Antonella Bruni, Edvige Facchi

UF Salute Mentale Adulti Grosseto, Azienda USL Toscana sud est

---

## Riassunto

Il management dei Disturbi dello Spettro Autistico (ASD) è particolarmente complesso, soprattutto all'interno dei Servizi Psichiatrici Territoriali dedicati all'adulto. Questo brief report, ha lo scopo di delineare delle sommarie linee-guida per una congrua e concreta riorganizzazione dei Servizi ed è realizzato mediante l'analisi di circa 30 lavori pubblicati nella letteratura internazionale a distanza di 5 anni dall'adozione dei nuovi criteri diagnostici per l'ASD nel DSM 5.

---

## Abstract

The management of Autism Spectrum Disorders (ASD) is complex, particularly within the Territorial Psychiatric Services dedicated to adults. The aims of this is brief report is outlining the summary guidelines for a proper and concrete reorganization of Services and is carried out through the analysis of about 30 papers published in the international literature after 5 years from the adoption of the new diagnostic criteria for ASD in the DSM 5.

---

## Background

L'etiologia multifattoriale, la copresenza di altri disturbi mentali e fisici, spesso invalidanti, la persistenza in età adulta, l'assenza di una terapia farmacologica mirata, l'eterogeneità fenomenica, rendono il management dei Disturbi dello Spettro Autistico (ASD), particolarmente complesso. [1,2]

Nel contesto dei Servizi Psichiatrici Territoriali dell'adulto sta emergendo, in maniera progressivamente più critica, la necessità di stilare protocolli di intervento finalizzati a creare una continuità con i Servizi dedicati all'Infanzia e all'Adolescenza e, inoltre, quella di delineare una rete assistenziale terapeutico-abilitativa, che conti sull'expertise di personale formato e dedicato a questo spettro di Disturbi. Nonostante le Linee-guida NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) avessero raccomandato, già nel 2011, l'istituzione di gruppi di lavoro multidisciplinare per la gestione integrata dell'ASD, ancora, pochissimi Servizi si sono adattati ad una congrua e concreta organizzazione, soprattutto per l'età adulta, anche alla luce del notevole incremento delle stime di prevalenza (circa 1% della popolazione generale). [3,4]

---

## Obiettivo

Il nostro lavoro di ricerca ha lo scopo principale di fornire degli spunti di riflessione per un possibile paradigma di intervento applicabile all'interno dei Servizi Psichiatrici Territoriali per il management dell'ASD ed è realizzato attraverso uno studio comparativo delle evidenze più recentemente pubblicate a livello internazionale sull'argomento.

---

## Materiali e Metodi

La metodologia della ricerca ha previsto i seguenti criteri di inclusione: articoli pubblicati in lingua inglese, su motori di ricerca quali MEDLINE (through OvidSP; Wolters Kluwer, Alphen aan den Rijn, the Netherlands), CINAHL (through EBSCO; EBSCO Information Services, Ipswich, MA, USA), Embase (through Ovid; Wolters Kluwer), PsycINFO (through EBSCO), AgeLine, Cochrane Database of Systematic Reviews, and Database of Abstract of Reviews of Effects (DARE) utilizzando come parole chiave “*spettro autistico nell'adulto, management autismo nell'adulto, linee guida ASD nell'adulto*”, con data di pubblicazione non antecedente al 2013. La scelta di questo range temporale, non è arbitraria, ma nasce dalla precisa esigenza di selezionare articoli che tengano conto dell'inevitabile sfasamento diagnostico ottenuto applicando i criteri DSM 5 su questo spettro di Disturbi. [5] Sono stati, di conseguenza, esclusi articoli con contenuti di scarsa affinità rispetto agli obiettivi del lavoro e che non giungessero a conclusioni con una ricaduta clinica pratica e specifica (ad esempio la numerosa mole di articoli che si occupano delle ipotesi genetiche e biologiche, iatrogene di sviluppo); stilati in lingua diversa da quella inglese ed antecedenti all'anno 2013. **(Figura 1)**

---

## Risultati

Il numero degli studi che si sono occupati dell'ASD nell'adulto negli ultimi 5 anni, sono numerosi (oltre 2000 abstract reperiti), soprattutto se confrontati al quinquennio precedente.

Tali ricerche, tuttavia, risentono negativamente dell'eterogeneità delle metodologie e degli strumenti utilizzati, così come delle procedure diversificate nella selezione delle popolazioni. Esistono poche revisioni, che giungano a conclusioni omogenee e riproducibili in termini di informazioni coerenti su fattori individuali, sociali e familiari che possano facilitare strategie di intervento univoche. Questi dati riflettono l'eterogeneità intrinseca alla condizione e suggeriscono la necessità di una maggiore sistematicità dei lavori di ricerca futuri, in modo da riuscire a determinare con precisione i fattori che influenzano le traiettorie di sviluppo degli ADS. Abbiamo analizzato nel dettaglio circa 30 lavori che riteniamo abbiano una ricaduta pratica nella clinica dei Servizi Territoriali.

---

## Discussione e Conclusioni

Abbiamo analizzato i concetti che riteniamo utili per la pratica dei Servizi, suddividendoli, per comodità di consultazione, in diverse sezioni.

**Approccio diagnostico:** Le evidenze della letteratura concordano nell'affermare che l'approccio diagnostico nei casi di ASD debba essere necessariamente differenziato sulla base del grado di abilità intellettiva. Passaggio preliminare ed indispensabile all'uso di test diagnostici è, infatti, la valutazione del profilo cognitivo (scelta del test diagnostico più congruo).

In riferimento, invece, al timing diagnostico la maggior parte dei lavori, oltre a sottolineare l'importanza della precocità della diagnosi iniziale, raccomandano una transizione graduale verso i servizi dell'Adulto. [1] Una valutazione congiunta andrebbe pianificata a partire dai 14 anni di età, in modo da verificare la comorbidità psichiatrica ed escludere ogni possibile diagnosi psichiatrica alternativa (*National Institute for Health and Clinical Excellence, 2013*). Non si può prescindere da una ricostruzione anamnestica retrospettiva, effettuata

con l'ausilio del caregiver e da un'analisi dettagliata del comportamento e del funzionamento in più setting (scuola, lavoro, abitazione, ambienti ludici e di socializzazione). [6, 7] La maggior parte degli studi riconosce nella valutazione diagnostica mediante ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*) e la ADI-R [8] (*Autism Diagnostic Interview-Revised*) (ADI-R) [9] il *gold standard* per l'assessment del core sintomatologico nei casi di ASD, soprattutto per efficacia e riproducibilità, sebbene ne sia sottolineata la poca utilità in termini di valutazione longitudinale del quadro. Per questa ragione sono in corso di studio tecniche maggiormente sofisticate e moderne, da testare in futuro, come biomarkers in casi di ASD. [10-11] Ne sono un esempio i lavori sui sistemi di codifica specifici per le espressioni facciali come le FACS (*Facial Action Coding System*) [12] o le FEA (*Computerized Quantitative Facial Expression Analysis*) [13]. Recentemente è stato, inoltre, pubblicato un nuovo test diagnostico, focalizzato sui nuovi criteri diagnostici DSM-5 applicabile solo alla popolazione adulta con ASD. Si tratta del *Developmental, Dimensional and Diagnostic Interview-Adult Version* (3Di-Adult), il cui algoritmo diagnostico è stato tratto dall'omonima scala dell'infanzia ed adolescenza, utilizzando gli items discriminanti; un'intervista strutturata in 69 quesiti, che prevede un dialogo collaborativo tra intervistatore ed intervistato. Una recente revisione sistematica su 38 articoli ritenuti di contenuto "eccellente" sul tema, ha sottolineato, l'inappropriatezza complessiva degli strumenti diagnostici psicometrici negli adulti con ADS, evidenziando rischi di parzialità e di applicabilità, pur riconoscendo buone proprietà in termini di riconoscimento della diagnosi. [14,15,16]. Roberto Keller suggerisce, nel contesto del suo "*multistep network model*" ed alla luce della sua nota esperienza in questo settore, di completare il processo diagnostico, con la "conoscenza del contesto di vita" (supporto familiare, scolastico, servizi locali...) del paziente, in modo da formulare un progetto specifico all'interno del contesto territoriale nel quale è inserito. [17,18]

**Struttura dell'equipe all'interno dei Servizi Territoriali e criteri operativi:** Le linee-guida NICE (2013) individuano anche un organigramma minimo per l'equipe di riferimento per il management ASD nei Servizi, che consiste in un gruppo di lavoro costituito da uno psichiatra (o pediatra, se del caso), in contatto con il Neuropsichiatra referente per lo specifico paziente, un logopedista e uno psicologo, che utilizzino un programma di cure strutturato, differenziato sulla base delle esigenze individuali. [1]

Ciò che è auspicabile per il futuro è che i Servizi, utilizzino, una volta riconosciuti e presi in carico, per i pazienti adulti con ASD, opportunità e risorse a loro dedicate, analogamente a quanto accade per altri gruppi di pazienti (possibilità di percorsi psicoterapeutici individuali, di tipo psicoeducativo, interventi volti all'inserimento lavorativo...), con personale specificamente formato.

Riteniamo sia utile riportare sinteticamente, alcuni principi base per il management iniziale degli adulti con ASD nei Servizi territoriali, tratte dalle più recenti Linee-guida: [1]

1. Riesaminare le persone con ASD nei servizi per bambini durante l'adolescenza con largo anticipo rispetto alla data di transizione per stabilire la necessità di continuare il trattamento.
2. Se è necessario continuare il trattamento, prendere accordi per una transizione graduale verso i servizi per adulti e il medico di base e fornire informazioni al giovane sul trattamento e sui servizi di cui possono aver bisogno.
3. Per i giovani e gli adulti le cui esigenze sono complesse o gravi, utilizzare un programma di assistenza mirato o un approccio strutturato per coordinare i loro bisogni e aiutare il trasferimento tra i servizi.
4. Coinvolgere l'individuo con ASD nella pianificazione della cura e le figure parentali o il caregiver.
5. Fornire informazioni sui servizi per adulti ai pazienti, genitori o caregiver, incluso il loro diritto ad una assistenza sociale.

**Principi di terapia:** Per quanto attiene la terapia farmacologica, una recente revisione Cochrane ha concluso che non esistono prove a sostegno dell'uso di agenti serotoninergici nei bambini, mentre ci sono dati a sostegno del loro uso negli adulti, in particolare per i comportamenti ripetitivi [19]. (Evidenza di tipo IA). Tra gli SSRI, la Fluoxetina sembra il migliore in termini di assenza di collateralità, ma va sottolineato che, ad oggi, non disponiamo di trials clinici di confronto, testa a testa, di fluoxetina contro altri agenti serotoninergici. Tra gli

agenti antipsicotici di nuova generazione disponiamo di nozioni incoraggianti circa l'uso di Risperidone ed Aripiprazolo. Il Risperidone sembra ridurre in misura significativa i comportamenti ripetitivi e le stereotipie, oltre ad essere efficace sull'irritabilità, con effetti collaterali simili a quelli riscontrati comunemente nell'impiego del farmaco (iperprolattinemia e sedazione). Anche l'Aripiprazolo, sembra avere risultati promettenti in termini di riduzione dell'irritabilità e dei comportamenti ripetitivi in soggetti adulti con ASD. Uno studio ha suggerito che Aripiprazolo (dosaggi inclusi tra 5 e 30 mg/die) fosse efficace come farmaco a breve termine per alcuni aspetti comportamentali di ASD. [20,21] Entrambi i composti hanno avuto indicazione dalla FDA (*Food and Drug Administration*) per un possibile impiego in ASD. Particolare attenzione, nella pratica clinica, va riservata all'impiego di Aripiprazolo a bassi dosaggi, ancora di più nei pazienti con ASD, per il rischio di attivazione ed irrequietezza motoria; rimane, comunque, un'ottima opportunità terapeutica. [22] Le evidenze sono meno robuste per quanto attiene l'uso degli altri AP di nuova generazione. Keller ci invita ad usare, sempre, come criterio guida nella scelta del farmaco un "principio di sicurezza", fermo restando che, soprattutto nei casi severi e con gravi comorbidità, l'impiego è assolutamente necessario, per ridurre i sintomi comportamentali e permettere un intervento di tipo psicoeducativo. [23]

Di comprovata efficacia in adulti con ASD sono interventi abilitativi di tipo non farmacologico, che mirino alla progressiva autonomia degli individui coinvolti (paziente\ sistema familiare). Molti degli interventi, fin dalla fase iniziale, dovrebbero essere mediati dai genitori o dal *caregiver* in modo da sfruttare al massimo il potenziale comunicativo del paziente. Sono necessari anche in età adulta interventi focalizzati al potenziamento cognitivo e ad ulteriori, progressivi miglioramenti delle abilità linguistiche e sociali. Studi osservazionali in adulti con ASD suggeriscono, infatti, che i gruppi di potenziamento delle abilità sociali possono essere efficaci nel migliorare il funzionamento complessivo di questi pazienti. [24]

Utili, certamente, anche gli interventi di tipo cognitivo-comportamentale (CBT) che portano ad implementare le strategie di *problem solving*, nonché a gestire molti domini comportamentali negli adulti con ASD, come stereotipie o ritualità di tipo anancastico. [25]

**Predittori di outcomes:** Henninger & Taylor (2013) hanno dimostrato che gli adulti con ASD hanno, ad eccezione di un recupero nelle capacità di comunicazione funzionale, pari al 70-80%, riscontrato nella maggior parte dei campioni, generalmente bassi livelli di impegno professionale e sociale anche in relazione alle capacità cognitive, linguistiche e adattive di molti partecipanti. [26]

Questi dati vengono confermati successivamente da Gotham K et al (2015) in un valido lavoro di revisione condotto allo scopo di valutare i predittori di *outcomes* in una popolazione di soggetti giovani-adulti con diagnosi di ASD. Questa review, individua in un sottogruppo di soggetti che hanno scarsi livelli di coinvolgimento professionale ed adattamento comportamentale, nonché elevati tassi di disturbi in comorbidità, i risultati peggiori nella prognosi a lungo termine. Gli AA sottolineano, inoltre, come i soggetti con *outcomes* migliore nel sottocampione siano, al contrario, quelli che riferiscono di aver avuto una risposta ritenuta congrua da parte dei Servizi Pubblici. La presenza di sintomi depressivi e la difficoltà nell'espressione e nell'elaborazione delle emozioni sono state valutate come variabili correlate ad una prognosi meno favorevole. [27]

Ulteriori lavori sul tema, suggeriscono anche, che applicare un modello di studio integrato tra Servizio dell'Infanzia ed Adolescenze e quelli dedicati all'Adulto, con ASD che supporti l'implementazione di piani d'azione nella pratica quotidiana, riduca notevolmente il ritardo diagnostico e la severità della prognosi. [28, 29]

Un recente studio che indaga la Qualità della vita (QoL) nelle famiglie, di cui uno dei componenti è un soggetto adulto con ASD, enfatizza notevolmente il ruolo della rete di associazioni ed enti di supporto sociale, sottolineando come un aiuto esterno, anche se informale, influenzi indirettamente, riducendolo, il carico dei *caregiver*. [30] Diffondere le conoscenze, condividere le esperienze, supportarsi reciprocamente: sono tutti fattori che sembrano incidere positivamente sulla prognosi a lungo termine dei soggetti con ASD. [31]

*“La Ricerca suggerisce la conoscenza di ciò che deve cambiare; nella pratica ciò non equivale automaticamente ad un cambiamento reale”.* Per farlo in modo efficace è necessario lo sviluppo di nuove competenze, l'adozione di una nuova routine nella pratica clinica dei servizi e la giusta motivazione da parte di tutto il personale sanitario ad abbracciare nuovi modi di lavorare in questo specifico ambito. [30,31] Questo paradigma, di utilità generale, trova un campo di applicazione particolarmente adatto, perché ancora parzialmente inesplorato, nella gestione dell'ASD dell'adulto.

Storicamente infatti i Servizi per gli Adulti non si sono occupati della gestione di questa patologia, per cui non vi sono prassi consolidate e gli operatori si sentono complessivamente impreparati al compito.

Auspichiamo di aver fornito mediante questo sintetico contributo, spunti di riflessione e criteri utili per poter lavorare, in modo metodologicamente orientato, attraverso un lavoro di équipe e nella direzione di una salute mentale di comunità, con questa complessa tipologia di utenza.

---

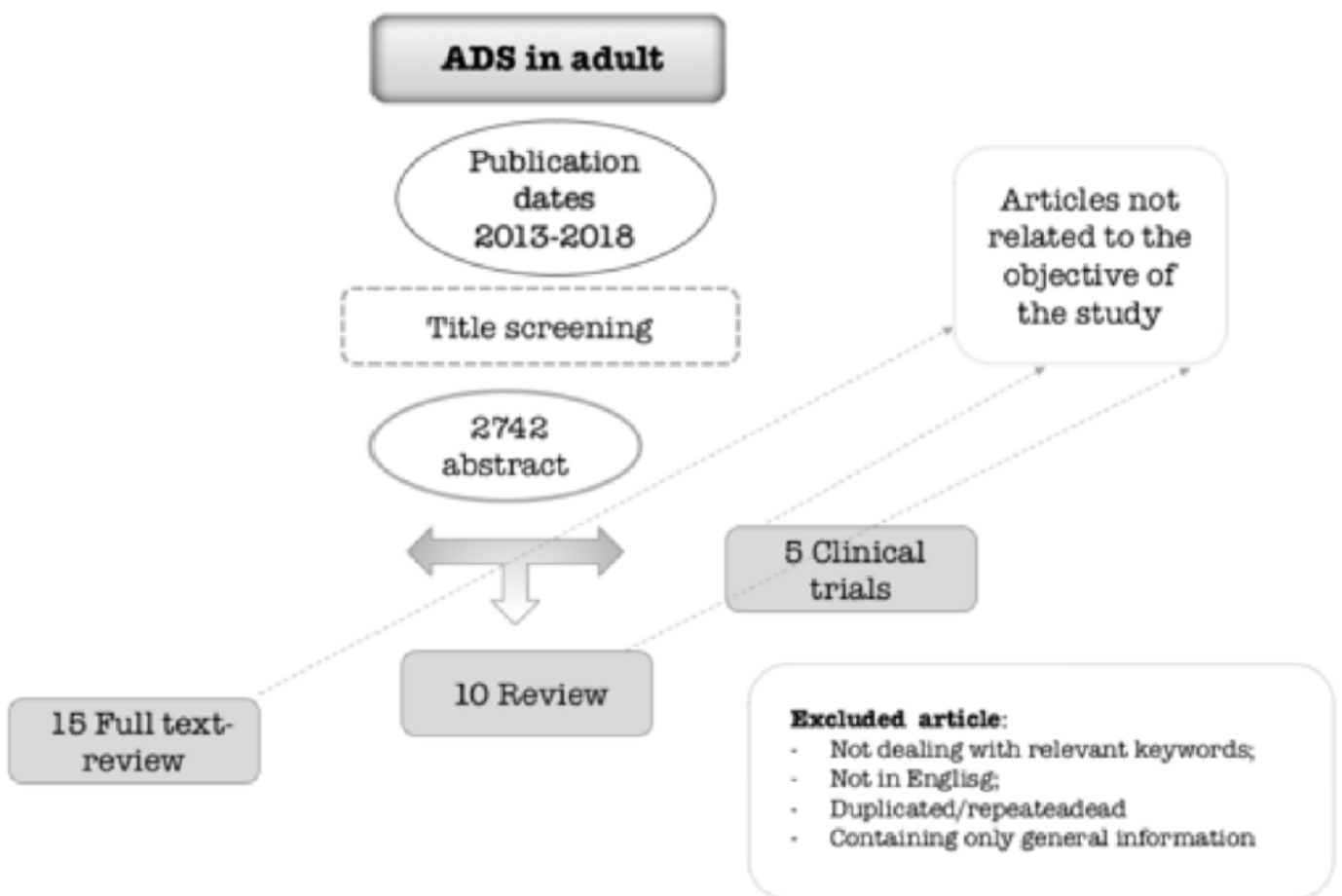
## References

1. Autism Spectrum Disorder: consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2018 January ; 32(1): 3–29. doi:10.1177/0269881117741766.
2. Buescher AV, Cidav Z, Knapp M, et al. Costs of autism spectrum disorders in the United Kingdom and the United States. *JAMA Pediatr.* 2014; 168:721–728. [PubMed: 24911948]
3. NICE (2012). Autism: Recognition, Referral, Diagnosis and Management of Adults on the Autism Spectrum. NICE Clinical Guideline CG142. National Institute for Clinical Excellence: London (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg142>). Accessed June 2016
4. Brugha TS, McManus S, Bankart J, Scott F, Purdon S, Smith J, Bebbington P, Jenkins R, Meltzer H (2011a). Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Archives of General Psychiatry* 68, 459–465
5. APA (American Psychiatric Association) 2014. DSM-5 Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, Fifth edition- 2013
6. Lai M-C, Baron-Cohen S. Identifying the lost generation of adults with autism spectrum conditions. *The Lancet Psychiatry.* 2015; 2:1013–1027. [PubMed: 26544750]
7. Howlin P, Magiati I. Autism spectrum disorder: outcomes in adulthood. *Curr Opin Psychiatry.* 2017 Mar;30(2):69-76. doi: 10.1097/YCO.0000000000000308.
8. Lord C, Rutter M, Goode S, Heemsbergen J, Jordan H, Mawhood L, et al. Autism diagnostic observation schedule: a standardized observation of communicative and social behavior. *J Autism Dev Disord.* 1989; 19(2):185–212. PMID: 2745388
9. 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):659–85. PMID: 7814313
10. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenon J, et al. Randomized, Controlled Trial of an Intervention for Toddlers With Autism: The Early Start Denver Model. *Pediatrics.* 2010; 125:e17– e23. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0958> PMID: 19948568
11. Green J, Charman T, McConachie H, Aldred C, Slonims V, Howlin P, et al. Parent-mediated communication-focused treatment in children with autism (PACT): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2010; 375:2152–60.

12. Davies H, Wolz I, Leppanen J, Fernandez-Aranda F, Schmidt U, Tchanturia K. Facial expression to emotional stimuli in non-psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 64:252–71. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.015> PMID: 26915928
13. Tang J, Falkmer M, Horlin C, Tan T, Vaz S, Falkmer T. Face recognition and visual search strategies in autism spectrum disorders: Amending and extending a recent review by Weigelt et al. *PLoS One.* 2015; 10:1–19
14. Mandy W, Clarke K, McKenner M, Strydom A, Crabtree J, Lai MC, Allison C, Baron-Cohen S, Skuse D. Assessing Autism in Adults: An Evaluation of the Developmental, Dimensional and Diagnostic Interview-Adult Version (3Di-Adult). *J Autism dev Disord* 2018 Feb;48(2):549-560. doi: 10.1007/s10803-017-3321-z.
15. Skuse D, Warrington R, Bishop D, Chowdhury U, Lau J, Mandy W, Place M. The developmental, dimensional and diagnostic interview (3di): a novel computerized assessment for autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004 May;43(5):548-58.
16. Baghdadli A, Russet F, Mottron L. Measurement properties of screening and diagnostic tools for autism spectrum adults of mean normal intelligence: A systematic review. *Eur Psychiatry.* 2017 Jul;44:104-124. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.04.009. Epub 2017 May 17.
17. Keller R., Bari S., Aresi A., Notaro L., Bianco F., Pirfo E. “Valutazione diagnostica dei disturbi dello spettro autistico in età adulta” *Giornale Italiano di psicopatologia*, vol. 21, pp 13-18, 2015
18. Keller R. “Organizzazione dell’intervento territoriale nei disturbi dello spettro autistico in età adulta”, *Autismo e Disturbi dello Sviluppo*. Vol.3, pp 373-383. 2014
19. Williams K, Brignell A, Randall M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *The Cochrane Library.* 2013
20. Aman MG, Arnold LE, Hollway JA. Assessing Change in Core Autism Symptoms: Challenges for Pharmacological Studies. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015; 25:282–285. [PubMed: 25978740]
21. Aman MG, Arnold LE, McDougle CJ, et al. Acute and long-term safety and tolerability of risperidone in children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005a; 15:869–884. [PubMed: 16379507]
22. Hirsch LE, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *The Cochrane Library.* 2016
23. Keller R “Utilizzo di psicofarmaci nei Disturbi dello Spettro autistico in età adolescenziale ed adulta” testo “I disturbi dello Spettro autistico in adolescenza ed in età adulta” Erickson. Ed. Marzo 2017, Cap 12. pp205-209
24. Howlin P, Moss P. Adults with autism spectrum disorders. *Can J Psychiatry.* 2012; 57:275–283.
25. Russell AJ, Jassi A, Fullana MA, et al. Cognitive behavior therapy for comorbid Obsessive- Compulsive Disorder in high functioning Autism Spectrum Disorders: A randomized controlled trial. *Depress Anxiety.* 2013; 30:697–708. [PubMed: 23389964]
26. Henninger NA, Taylor JL. Outcomes in adults with autism spectrum disorders: a historical perspective. *Autism.* 2013; 17(1):103–116. [PubMed: 22914775]
27. Gotham K, Marvin AR, Taylor JL, Warren Z, Warren Z, Anderson CM, Law PA, Law JK, Lipkin PH. Characterizing the daily life, needs, and priorities of adults with autism spectrum disorder from Interactive Autism Network data. *Autism.* 2015 Oct;19(7):794-804. doi: 10.1177/1362361315583818. Epub 2015 May 11.
28. Poon KK, Sidhu DJ. Adults with autism spectrum disorders: a review of outcomes, social attainment, and interventions. *Curr Opin Psychiatry.* 2017 Mar;30(2):77-84. doi: 10.1097/YCO.0000000000000306.
29. Pruitt MM, Rhoden M, Ekas NV. Relationship between the broad autism phenotype, social relationships and mental health for mothers of children with autism spectrum disorder. *Autism.* 2018 Feb;22(2):171-180. doi: 10.1177/1362361316669621. Epub 2016 Nov 10.

30. Marsack CN, Samuel PS Mediating Effects of Social Support on Quality of Life for Parents of Adults with AutismJ . Autism Dev Disord. 2017 Aug;47(8):2378-2389. doi: 10.1007/s10803-017-3157-6.
31. Parellada M, Boada L, Moreno C, Llorente C, Romo J, Muela C, Arango C. Specialty Care Programme for autism spectrum disorders in an urban population: A case-management model for health care delivery in an ASD population. Eur Psychiatry. 2013 Feb;28(2):102-9. doi: 10.1016/j.eurpsy.2011.06.004. Epub 2011 Sep 9.
32. Melton, J., Forsyth, K., & Freeth, D. (2010). A practice development programme to promote the use of the Model of Human Occupation: Contexts, in potential mechanisms and levels of engagement amongst occupational therapists. British Journal of Occupational Therapy, 73(11), 549–558.
33. Rutherford, M., McKenzie, K., Forsyth, K., McCartney, D., O'Hare, A., McClure, I., & Irvine, L. (2016b). Why are they waiting? Exploring professional perspectives and developing solutions to delayed diagnosis of autism spectrum disorder in adults and children. Research in Autism Spectrum Disorders, 31, 53–65.

**Figura 1**



**Figura 1: Flow Diagram of Literature search**