



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS**  
**ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA**  
**GIOVANNA ANTUNES ZACCARO**

**UMA VISÃO GENÉTICA DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)**

**GOIÂNIA**  
**2024**

GIOVANNA ANTUNES ZACCARO

**Uma visão genética do transtorno do espectro autista (TEA)**

Trabalho Apresentado no curso  
de Biomedicina da Pontifícia  
Universidade Católica de Goiás  
Orientadora: Professora Mestra Bárbara  
Mariotto Bordin Dourado

GOIÂNIA

2024

Sumário

<b>1.Introdução</b> .....	<b>6</b>
<b>2.Metodologia</b> .....	<b>8</b>
<b>3.Resultados</b> .....	<b>9</b>
3.1. Fatores de risco.....	<b>9</b>
3.2. Genes relacionados.....	<b>9</b>
<b>4.Discussão</b> .....	<b>12</b>
<b>5.Conclusão</b> .....	<b>12</b>
<b>6. Referências</b> .....	<b>14</b>

## Resumo

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é reconhecido como um distúrbio de neurodesenvolvimento complexo, que abrange uma ampla gama de características, manifestando-se de forma variada em cada indivíduo afetado. A detecção e diagnóstico desse transtorno baseiam-se na observação atenta de comportamentos que se desviam do padrão típico, destacando-se pela presença de deficiências na comunicação, interação social e pela manifestação de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. Este estudo propôs-se a explorar a conexão intrínseca entre o Transtorno do Espectro Autista e sua base hereditária. Através da identificação minuciosa dos genes mais consistentemente associados ao TEA, buscou-se compreender melhor a hereditariedade desses genes em relação à incidência do transtorno e seus sintomas. Além disso, foram examinados alguns fatores gerais correlacionados à neurodivergência, ampliando assim a compreensão do contexto mais amplo no qual o TEA se insere. Utilizando uma abordagem metodológica robusta, foi conduzido um levantamento bibliográfico abrangente, abarcando recursos de bibliotecas virtuais e literatura especializada sobre a possível relação entre determinados genes e o Transtorno do Espectro Autista. Os resultados obtidos destacaram os genes mais proeminentes em estudos nos quais foram identificados polimorfismos em diferentes loci, fornecendo uma compreensão valiosa sobre aqueles que possuem maior influência na manifestação dos sintomas do transtorno. Essa compreensão aprofundada dos aspectos genéticos subjacentes ao TEA pode contribuir significativamente para o desenvolvimento de estratégias de diagnóstico precoce e intervenções mais eficazes.

**Palavras-chave:** TEA, genes, hereditariedade, genética, *ASD*, *autistic spectrum disorder*, *genetic*, *hereditary*, *heredity*,

## **Abstract**

Autism Spectrum Disorder (ASD) is recognized as a complex neurodevelopmental disorder, which encompasses a wide range of characteristics, manifesting itself variously in each affected individual. The detection and diagnosis of this disorder are based on the careful observation of behaviors that deviate from the typical pattern, standing out for the presence of deficiencies in communication, social interaction, and the manifestation of restricted and repetitive patterns of behavior, interests, or activities. This study set out to explore the intrinsic connection between Autism Spectrum Disorder and its hereditary basis. Through the detailed identification of the genes most consistently associated with ASD, we sought to better understand the heritability of these genes concerning the incidence of the disorder and its symptoms. In addition, some general factors correlated with neurodivergence were examined, thus broadening the understanding of the broader context in which ASD is inserted. Using a robust methodological approach, a comprehensive bibliographic survey was conducted, encompassing resources from virtual libraries and specialized literature on the possible relationship between certain genes and Autism Spectrum Disorder. The results highlighted the most prominent genes in studies in which polymorphisms were identified at different loci, providing a valuable understanding of those that have the greatest influence on the manifestation of the symptoms of the disorder. This in-depth understanding of the genetic aspects underlying ASD can significantly contribute to the development of more effective early diagnosis strategies and interventions.

**Keywords:** ASD, genes, heredity, genetics, ASD, autistic spectrum disorder, genetic, hereditary, heredity,

## 1. Introdução

A palavra “autismo” foi utilizada pela primeira vez pelo psiquiatra suíço Eugene Bleuler em 1911, a fim de descrever um sintoma de esquizofrenia, estabelecido como “um desligamento da realidade combinado com a predominância relativa ou absoluta da vida interior”. Porém, a primeira definição clínica do transtorno autista foi feita por Leo Kanner em 1943, em sua obra intitulada “As perturbações autísticas do contato afetivo”, onde observou 11 crianças e descreveu seus comportamentos conjuntos como “isolamento extremo desde o início da vida e um desejo obsessivo pela preservação da constância”.<sup>1</sup>

Em 1943, o austríaco Hans Asperger identificou crianças com isolamento social que não apresentavam as anormalidades linguísticas típicas das crianças autistas. Isso levou ao diagnóstico de um novo transtorno semelhante ao autista, que ficou conhecido como "Síndrome de Asperger".<sup>1</sup> Os sintomas incluíram comprometimento acentuado em comportamentos não-verbais, como contato visual, expressão facial e posturas corporais, bem como comportamentos repetitivos estereotipados e perda de interesse em eventos, comunicações e atividades em grupo.<sup>2</sup>

Às vezes, pode haver variações grandes na gravidade dos sintomas, particularmente no desenvolvimento da linguagem falada; um paciente com Transtorno do Espectro Autista (TEA) pode não ter tido atraso significativo de linguagem, enquanto um paciente com Transtorno Invasivo de Desenvolvimento Sem Outra Especificação (TID-SOE) ou TEA pode ter sofrido de comprometimento grave no desenvolvimento da linguagem falada.<sup>2</sup>

As diretrizes para o diagnóstico do TEA sofreram diversas alterações desde a sua primeira conceituação devido à dificuldade de apontar suas devidas características. Durante a década de 1970 ocorreram pesquisas importantes na área do diagnóstico psiquiátrico que contribuíram para a decisão de incluir o autismo como categoria diagnóstica oficial. Apenas a categoria de reação esquizofrênica infantil estava disponível para descrever pessoas com início precoce de distúrbios graves no desenvolvimento, com os sintomas que foram descritos por Kanner na segunda edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-II).<sup>3</sup>

Em 1978, Rutter propôs que o TEA incluía habilidades sociais e de linguagem atrasadas e desviantes, bem como interesses restritos e comportamentos repetitivos precoces. Essa definição foi altamente influente na instituição do DSM-III que por sua vez incluiu o autismo (“autismo infantil”) pela primeira vez, como categoria diagnóstica oficial no ano de 1980.<sup>3</sup>

Em 1994, a quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-IV) incluiu cinco Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TIDs): transtorno autístico, síndrome de Asperger, transtorno invasivo do desenvolvimento sem outra especificação (TID-SOE), transtorno de Rett e transtorno desintegrativo infantil. As crianças diagnosticadas com esses transtornos tipicamente apresentaram déficits em três domínios: interação social, comunicação e comportamentos repetitivos/restritos.<sup>4</sup>

Na quinta e mais recente atualização do manual (2013) não há menção ao atraso no desenvolvimento da linguagem como sintoma diagnóstico central. Os critérios diagnósticos do TEA incluem atualmente: déficits persistentes na comunicação social e na interação social em múltiplos contextos, padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades, sintomas presentes precocemente no período do desenvolvimento, causando prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo no presente.<sup>5</sup>

O TEA é um transtorno de neurodesenvolvimento complexo, generalizado e multifatorial. A observação de comportamentos fora do habitual constitui a base do diagnóstico, com critérios focados em deficiências na comunicação e interação social e em padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades.<sup>6</sup>

Nos últimos 50 anos, o TEA passou de um transtorno raro e estritamente definido, com início na infância, para uma condição vitalícia bem divulgada, defendida e pesquisada que é reconhecida como bastante comum. A descrição das principais características do transtorno não mudou substancialmente desde a sua definição original. No entanto, o autismo é agora visto como um espectro dividido em níveis de um a três, de acordo com a gravidade dos sintomas e o tipo de suporte necessário.<sup>5-6</sup>

No nível 1, as pessoas diagnosticadas podem ter problemas para iniciar ou manter conversas, interpretar expressões faciais e entender particularidades da linguagem de uma

maneira não prejudicial para a interação social. Também podem apresentar comportamentos repetitivos ou se concentrar em um tópico específico. No nível 2, existem dificuldades significativas na comunicação e interação social. No nível 3, existe uma dificuldade severa nas habilidades de comunicação verbais e não-verbais, precisando de apoio para se comunicar, além de apresentarem um perfil comportamental inflexível e dificuldade para se adaptar a mudanças, que pode levar a isolamento social.<sup>5</sup>

A diversidade na etiologia, fenótipo e diagnóstico são características do TEA. Esses fatores contribuem para uma heterogeneidade clínica que se manifesta como diversos déficits ou prejuízos nas características comportamentais e no funcionamento comunicativo. A acentuada heterogeneidade dos TEA levou a sugestões de que, em vez de um único transtorno, poderia ser construtivo reformular os TEA como “os autismos”, levando assim em consideração múltiplas etiologias e entidades clínicas distintas. A heterogeneidade das entidades clínicas é, em parte, em função dos múltiplos genes envolvidos, dos fatores ambientais que impactam o curso de desenvolvimento da expressão dos sintomas e da ocorrência de disfunções médicas e de saúde mental nos TEA.<sup>7</sup>

O objetivo desse estudo é verificar a relação existente entre o transtorno do espectro autista e sua hereditariedade através da identificação dos genes mais recorrentes relacionados ao TEA, assim como os fatores de risco já evidenciados.

## **2. Metodologia**

Para realizar uma investigação abrangente e atualizada, foi empreendido um meticuloso levantamento bibliográfico dos últimos vinte anos em diversas bibliotecas virtuais renomadas, tais como PubMed, Scielo e LILACS. Essa busca foi conduzida utilizando um conjunto estratégico de palavras-chave, incluindo, mas não se limitando a: TEA, genes, hereditariedade, genética, ASD, autistic spectrum disorder, genetic, hereditary e heredity. Essa abordagem metodológica metódica permitiu uma busca ampla e abrangente por estudos, artigos e pesquisas relevantes, garantindo assim a inclusão de uma ampla gama de fontes de informação.

Ao utilizar um conjunto diversificado de palavras-chave, foi possível capturar uma variedade de perspectivas e abordagens relacionadas ao Transtorno do Espectro Autista (TEA) e sua base genética. Essa estratégia de busca aberta e inclusiva visava garantir que nenhum aspecto relevante fosse negligenciado durante o processo de revisão bibliográfica.



Após a coleta dos dados, foram realizadas análises minuciosas e críticas dos materiais selecionados, visando extrair informações pertinentes para o presente estudo. Essa abordagem rigorosa e sistemática assegurou a confiabilidade e a robustez dos resultados obtidos, fornecendo uma base sólida para as conclusões e recomendações que derivam desta investigação.

### **3. Resultados**

#### **3.1 Fatores de risco**

Os fatores ligados a TEA se dividem em gerais ou genéticos. Os fatores gerais com evidência direta da contribuição incluem: fatores pré-natais, perinatais e exposição tóxica. Houve muita discussão sobre a possível causa estar relacionada a vacina MMR (sarampo, caxumba, rubéola). No entanto, há agora um consenso científico de que as evidências favorecem a rejeição de uma relação causal entre vacinas contendo timerosal e autismo, com base em múltiplos estudos epidemiológicos que não apoiou uma ligação entre vacinas contendo timerosal e TEA.<sup>8</sup>

Um estudo recente baseado em avaliação diagnóstica rigorosa utilizando instrumentos validados sugeriu uma associação entre nascimento prematuro e risco de TEA consistente com os resultados da maioria dos estudos prospectivos anteriores. Este estudo estimou a prevalência de 5% em adolescentes que tiveram peso ao nascer <2.000 g nos EUA, o que é significativamente maior do que as últimas estimativas de prevalência nacional. A maioria destes indivíduos nasceu prematuro (96,7%); entretanto, 32,3% eram pequenos para a idade gestacional e os autores não utilizaram análises multivariadas para controlar simultaneamente o peso ao nascer e a idade gestacional. Essa questão metodológica preocupa grande parte dos estudos sobre fatores de risco perinatais e neonatais, o que dificulta a interpretação dos resultados desses estudos, uma vez que muitos dos eventos estudados têm probabilidade de ocorrer ao mesmo tempo. Outra limitação à interpretação dos resultados é que alguns estudos sugeriram que o aumento das taxas de nascimento e complicações na gravidez são provavelmente secundários a fatores familiares associados ao autismo.<sup>9</sup>

Outros dois estudos que analisaram especificamente o uso de medicamentos psiquiátricos durante a gravidez sugeriu uma associação positiva significativa com o risco de autismo. Em um estudo realizado na Escócia com gestantes, constatou-se que a exposição a

medicamentos anticonvulsivos durante a gravidez aumenta o risco de autismo. Das 159 pacientes recrutadas, 26 registraram que seus filhos apresentaram dificuldades sociais ou comportamentais. Dessas 26, 14 foram diagnosticadas com TEA. A exposição pré-natal ao valproato de sódio é um fator de risco reconhecido para TEA, especialmente no primeiro trimestre da gravidez. Crianças expostas ao valproato ainda no útero têm risco 8 vezes maior de ter TEA.<sup>10-12</sup>

### 3.2 Genes relacionados

A etiologia do TEA é comumente descrita como uma predisposição genética combinada com um impacto ambiental. As pesquisas que identificam deleções genéticas e duplicações, herdadas e *de novo*, e variantes raras e comuns em TEA é extensa. Evidências de variantes genéticas na etiologia do TEA incluem genes envolvidos em deficiência intelectual e distúrbio neuropsiquiátrico, genes de vias comuns e genes de risco TEA, contribuições multigênicas de variações raras ou comuns, mutações de DNA e efeitos ambientais na expressão gênica e/ou função proteica. Fatores de risco genéticos raros, incluindo aqueles que resultam em síndromes relacionadas ao TEA, anormalidades cromossômicas e genes penetrantes contribuem, estimativamente 20% para o desenvolvimento de TEA no indivíduo. O primeiro estudo a mostrar claramente uma relação genética foi realizado em 1977, cujo objeto de estudo foi o autismo com gêmeos, e foi conduzido por Folstein e Rutter.<sup>13</sup>

A meta-análise mais recente de todos os estudos publicados sobre Transtorno do Espectro Autista em gêmeos, conduzida por Tick e colaboradores, também produziu uma grande estimativa de herdabilidade de 64-91% e nenhuma contribuição ambiental compartilhada significativa. Esses autores demonstraram que se a taxa de prevalência estimada de autismo for especificada incorretamente para a população estudada (1% em vez de 5%, que é o valor apropriado para um fenótipo de autismo mais amplo), isso resulta essencialmente em um aumento de gêmeos não idênticos (dizigóticos) afetados, mas não afeta correlações de gêmeos idênticos (monozigóticos), resultando assim em uma estimativa de herdabilidade reduzida e em uma contribuição ambiental compartilhada mais forte.<sup>13</sup>

O único consenso sobre o modo de herança do autismo é que não é mendeliano, pelo menos na grande maioria dos casos. Vários estudos foram inicialmente a favor de um modelo poligênico. Portanto, a estratégia inicial para desvendar os fatores genéticos que aumentam o

risco de autismo foi construir grandes coortes para estudos de ligação e associação. Dada a falta de replicação dos resultados, foram criados consórcios reunindo diversas coortes para aumentar o poder dos estudos, mas sem resultados claros. No que diz respeito à ligação não paramétrica, o maior estudo até à data incluiu 1181 famílias multiplex e não identificou evidências altamente significativas de ligação.<sup>8</sup>

Além disso, três grandes estudos de associação genômica ampla destacam único locus de risco cada um. Após a avaliação de autossomos e do cromossomo x, foi determinado que um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) localizado no locus 5p14.1 tem um índice de associação forte ao transtorno do espectro autista (TEA).<sup>14</sup> Outros loci com resultados significativos foram as regiões 20p13<sup>15</sup> e MACROD2.<sup>16</sup> Estas descobertas levaram alguns autores a prever que poucas variantes comuns, se alguma, têm um impacto substancial no risco, mas muitas variantes comuns poderiam ter um impacto mais modesto.<sup>8</sup>

Dentre os numerosos genes relacionados ao transtorno do espectro autista, temos o *Nlgn4*, que está ligado as interações sociais recíprocas reduzidas, a baixa sociabilidade, a falta de preferência pela novidade social e as vocalizações reduzidas. O gene *Nlgn3*, que interfere nas vocalizações e na preferência reduzida pela novidade social, o *Pten*, que pode causar uma baixa sociabilidade no sexo feminino, devido a uma mutação no éxon 5, o *Neurexina 1α*, que promove o aumento do autocuidado repetitivo, entre outros. Também foi encontrado um novo gene que está relacionado ao TEA, o *PCDHA1*, que pode influenciar no atraso da linguagem e do sistema psicomotor.<sup>17</sup>

A mutação de uma única cópia de *SHANK3*, uma proteína de estrutura sináptica, tem sido associada ao comprometimento da linguagem e da comunicação social em indivíduos com TEA. Em contraste, foram identificados efeitos pleiotrópicos, pelos quais a mesma variante genética deletéria aumenta o risco de TEA e outras síndromes neuropsiquiátricas.<sup>7</sup>

A grande influência dos genes na manifestação do transtorno do espectro autista deve ser analisada a fundo, a fim de promover melhoras no diagnóstico do transtorno e eventualmente levar a uma melhor compreensão desses indivíduos a nível social, levando a uma maior inclusão de pessoas autistas na sociedade.<sup>18</sup>

#### **4. Discussão**

Os resultados desta pesquisa proporcionaram uma visão abrangente sobre a influência genética ocorrente no Transtorno do Espectro Autista. Inicialmente, os resultados revelaram que diversos genes apresentam uma relação com a hereditariedade e a manifestação clínica dos sinais e sintomas do TEA. Esses resultados estão em consonância com estudos anteriores que demonstraram a predominância de fatores genéticos relacionados ao transtorno.

Além disso, foi observado que alguns fatores gerais, tais como fatores pré-natais, perinatais e uso de certas substâncias durante a gravidez podem influenciar no desenvolvimento do TEA na criança. Essa descoberta é particularmente relevante porque mostra que não apenas fatores relacionados à genética estão interligados ao TEA.

As descobertas deste estudo têm importantes implicações tanto para a prática quanto para a teoria. No contexto prático, os resultados fornecem descobertas valiosas para a área de genética. Por exemplo, pode ser aplicado para a facilitação do diagnóstico do Transtorno do Espectro Autista ao observar a mutação dos diversos genes citados acima.

Do ponto de vista teórico, este estudo contribui para uma compreensão mais profunda da hereditariedade e manifestação clínica da neurodivergência.

#### **5. Conclusão**

Neste estudo, foi examinada a extensão da influência genética sob o Transtorno do Espectro Autista. Foram comparados estudos realizados previamente sobre possíveis genes influentes na manifestação do TEA. Depois de analisar os estudos previamente conduzidos sobre o assunto, concluiu-se que certas deleções genéticas e duplicações, herdadas e *de novo*, e variantes raras e comuns estão presentes em pacientes diagnosticados com TEA. Esses achados atestam a compreensão atual do campo e oferecem visões valiosas para pesquisas futuras sobre o assunto.

É importante reconhecer as limitações deste estudo ao interpretar os resultados. Por se tratar de uma revisão bibliográfica, uma limitação significativa é a falta de acesso, já que alguns artigos não estão disponíveis gratuitamente limitando o acesso a determinadas fontes. Além disso, a data de publicação dos artigos, que podem ser muito antigas e desatualizadas e a

possibilidade de que os pesquisadores tendam a citar e incluir estudos que confirmem suas próprias hipóteses ou visões, ignorando trabalhos que possam contradizê-los.

Apesar dessas limitações, a presente revisão bibliográfica contribui significativamente para o corpo de conhecimento do campo genético relacionado ao TEA. As conclusões apresentadas oferecem uma base sólida para pesquisas futuras e podem informar práticas no campo.

Em última análise, esta revisão reforça a importância contínua de investigações rigorosas e atualizadas sobre a correlação genética com o Transtorno do Espectro Autista, visando aprimorar nossa compreensão e promover avanços significativos na área.

### **Agradecimentos**

Gostaria de expressar minha mais profunda gratidão a todas as pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho e para minha jornada acadêmica como um todo. Em primeiro lugar, desejo agradecer a minha orientadora, Mestra Barbara Mariotto Bordin Dourado pela sua orientação contínua, apoio incansável e valiosas visões ao longo deste processo. Gostaria também de agradecer a professora Doutora Katia Karina Moura, que além de fazer parte da banca examinadora, me orientou durante parte deste estudo. Sua expertise e dedicação foram fundamentais para o sucesso deste trabalho.

Agradeço também à Mestra Flavia Martins Nascente, por dedicar seu tempo e expertise na avaliação deste trabalho e por fornecerem feedbacks construtivos que contribuíram para a melhoria desta pesquisa.

Minha gratidão se estende aos meus colegas de classe e amigos, que me apoiaram e encorajaram ao longo desta jornada acadêmica. Suas palavras de incentivo e apoio foram essenciais para superar desafios e alcançar meus objetivos.

Não posso deixar de mencionar minha família, que sempre esteve ao meu lado, oferecendo amor, apoio incondicional e compreensão durante os momentos de dificuldade e celebração. Seu apoio foi a força motriz por trás de todas as minhas conquistas.

Por último, mas não menos importante, gostaria de agradecer a toda a equipe docente da PUC Goiás, assim como a própria instituição que foram essenciais no meu processo de formação profissional, pela dedicação, e por tudo o que aprendi ao longo dos anos do curso. Este trabalho não teria sido possível sem o apoio, orientação e amor de cada um de vocês.

## 5. Referências

1. Brito AR, Vasconcelos MM de: "Conversando Sobre Autismo-Reconhecimento Precoce e Possibilidades Terapêuticas", p.23 -32. In: Autismo: Vivências e Caminhos. São Paulo: Blucher, 2016.
2. Sharma SR, Gonda, X, Tarazi FI. Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. *Pharmacology & Therapeutics*, v.190, p. 91-104, out. 2018.
3. Rosen NE, Lord C, Volkmar FR. The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and Beyond. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 51, n. 12, 24 fev. 2021.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
5. American Psychiatric Association. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*. 5. ed. Porto Alegre, RS: ARTMED, 2013.
6. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet*, v. 392, n. 10146, p. 508–520, 2018.
7. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An overview of autism spectrum disorder, heterogeneity and treatment options. *Neuroscience Bulletin*, v. 33, n. 2, p. 183–193, 2017.
8. Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci*, França, v. 14, n. 3, p. 281-292, set. 2012.
9. Pinto-Martin JA, Levy ES, Feldman JF, Lorenz JM, Whitaker AH. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in Adolescents Born Weighing <2000 grams. *Pediatrics*, v. 128, n. 5, p. 883–891, 1 nov. 2011.

10. Rasalam, AD, Hailey H, Williams JHG, Moore SJ, Turnpenny PD, Lloyd DJ, et al. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*, v. 47, n. 8, p. 551–555, 14 jul. 2005
11. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, v. 195, n. 1, p. 7–14, jul. 2009.
12. Dean, JCS, Hailey H, Moore S, Lloyd D, Turnpenny P, Little J. Long-term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet* 39:251–259, 2002.
13. Thappar A, Rutter M. Genetic advances in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 51, n. 12, p. 4321–4332, 2021.
14. Wang K, Zhang H, Deqiong M, Bucan M, Glessner JT, Abrahams BS, et al. Common genetic variants on 5p14.1 associated with autism spectrum disorders. *Nature*, v. 459, n. 7246, p. 528–533, 28 mai 2009.
15. Anney R, Kley L, Pinto D, Regan R, Conroy J, Magalhaes TR, et al. A genome-wide scan for common alleles affecting risk for autism. *Human Molecular Genetics*, v. 19, n. 20, p. 4072–4082, 15 out. 2010.
16. Weiss LA, Arking DE. A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for autism. *Nature*, v. 461, n. 7265, p. 802–808, out. 2009.
17. Bruno LP, Doddato G, Valentino F, Baldarassi M, Tita R, Fallerini C, et al. New Candidates for Autism/Intellectual Disability Identified by Whole-Exome Sequencing. *Int J Mol Sci*, EUA, v. 22, n. 24, p. 1, dez. 2021
18. Arberas C, Ruggieri, V. Autismo: Aspectos genéticos y biológicos. *Medicina (B. Aires), Ciudad Autónoma de Buenos Aires*, v. 79, n. 1, supl. 1, p. 16-21, abr. 2019.