

ORIENTAÇÃO GENÉTICA NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA E AS FERRAMENTAS LABORATORIAIS AUXILIADORAS: ESTUDO DE REVISÃO.

KUCEKI, Jullieny

Bacharelanda em Ciências Biológicas no
Centro Universitário Internacional Uninter

RESUMO

O presente trabalho, trata-se de um estudo de revisão da literatura que descreve a orientação genética e analisa as ferramentas laboratoriais auxiliadoras no Transtorno do Espectro Autista (TEA). Tal problemática consiste em explicar o estudo individual e/ou familiar e quais testes genéticos contribuem no diagnóstico, prognóstico e tratamento do transtorno. Estas questões se justificam na importância da confirmação diagnóstica e na inclusão ou exclusão de patologias associadas, permitindo o direcionamento a tratamentos específicos e antever possíveis casos. O objetivo central deste trabalho é descrever os testes genéticos auxiliares no diagnóstico do TEA, assim como explicar como o aconselhamento genético ocorre e a importância da realização dos mesmos na totalidade dos casos. Para isso, foram empregadas pesquisas na base de dados de PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scielo, que após análise criteriosa, foram obtidos um total de 239 artigos, onde 41 artigos caracterizaram as principais informações para pesquisa. Esse propósito será fundamentado mediante a discussão do presente trabalho. O estudo demonstrou a problemática descrevendo como a orientação genética ocorre e como as ferramentas laboratoriais são essenciais para o auxílio diagnóstico, além de definir brevemente o autismo. O alto custo das consultas com especialistas e testes genéticos, bem como a desinformação, impossibilita a realização dos mesmos na totalidade dos casos suspeitos de autismo, implicando diretamente as pesquisas na área (bancos de dados) e principalmente o potencial em que os indivíduos podem alcançar através do diagnóstico correto. Por fim, sugere-se a necessidade da realização de mais pesquisas relacionadas ao tema.

Palavras-chave: Aconselhamento genético; Ferramentas laboratoriais; e Transtorno do Espectro Autista.

1. INTRODUÇÃO

O presente artigo tem o objetivo de descrever a orientação genética realizada por profissional capacitado e analisar as ferramentas laboratoriais auxiliaadoras no Transtorno do Espectro Autista (TEA), que possuem importância para a confirmação da suspeita clínica, para a inclusão/exclusão de outras patologias e para guiar tratamentos específicos, bem como antever um caso familiar.

Pelo interesse pessoal e profissional, o estudo aprofundado do tema busca reunir e sintetizar as referências encontradas em prol da comunidade autística (familiares e portadores), contribuir para pesquisas futuras, além do desenvolvimento do presente trabalho de conclusão de curso. Busca respostas para problemas como explicar o aconselhamento genético individual e/ou familiar e quais ferramentas laboratoriais contribuem para o diagnóstico, prognóstico e tratamento do transtorno.

Consiste em um estudo de revisão da literatura de caráter descritivo, elaborado mediante a utilização de conteúdos publicados nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed do Centro Nacional de Informações de Biotecnologia (NCBI) e Scielo Brasil, através da associação das palavras-chave “Aconselhamento genético”, “Ferramentas laboratoriais” e “Transtorno do Espectro Autista”, que após análise foram obtidos um total de 239 artigos, sendo um total de 41 utilizados por contemplar as principais informações para a pesquisa.

O histórico do autismo discorre de várias teorias na tentativa de explicar sua causalidade, uma delas considerava a culpabilidade da mãe denominando-as como “mãe geladeira” ou “mães frias”, pois o acometimento da comorbidade era relacionado com a criação e com mães sem sentimentos pela criança (*AUTISMO - CONSTRUÇÕES E DESCONSTRUÇÕES - Paulina Schmidtbauer Rocha, Ana Elizabeth Cavalcanti - Google Livros, n.d.*). A partir de 1940 foi designado como um transtorno distinto do desenvolvimento e nas décadas de 1980/1990 a evolução dos testes genéticos constataram fortemente a relação do TEA em bases biológicas, desmanchando as teorias errôneas do passado (Schaefer & Mendelsohn, 2013).

Segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística da Associação Americana de Psiquiatria – 5ª edição (DSM-5) o Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento e seu diagnóstico parte da análise comportamental do indivíduo (DSM-5 AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, n.d.). É uma condição de saúde em que o indivíduo tem prejuízos em três áreas do desenvolvimento: fala, comunicação e linguagem, onde normalmente aparecem antes dos três anos de idade. Por não ser considerada doença o termo espectro é utilizado, pois define a abrangência pelos vários níveis de comprometimento, de acordo com o grau de sua dependência ou necessidade (*Autismo: Guia Essencial Para Compreensão e Tratamento*, n.d.).

A comunidade científica relata que apesar de fatores ambientais contribuírem, o maior risco para o TEA ainda é de fator genético. Mesmo as pesquisas nesta área evoluindo, os marcadores genéticos específicos para o autismo não estão consolidados, mas existem ferramentas laboratoriais de suma importância que em conjunto com a avaliação clínica, auxiliam seu entendimento. Por isso o aconselhamento genético contribui para orientar quais exames se enquadram melhor para cada caso em específico, além de elucidar o prognóstico familiar (*Autismo: Guia Essencial Para Compreensão e Tratamento*, n.d.).

É essencial que os médicos tenham conhecimento aprofundado ao indicar os exames genéticos, preferencialmente devem abranger a totalidade ou grande parte do exoma para ser possível analisar o maior número de variantes. A indicação da testagem em trio (pai, mãe e filho) pode identificar novas variantes presentes (Kreiman & Boles, 2020a) e outros exames específicos não devem ser desconsiderados, uma vez que auxiliam também na elucidação de outras síndromes e comorbidades somáticas do indivíduo. Segundo Kreiman et al. (2020) os exames genéticos importantes a se realizar são aqueles que detectam tanto grandes quanto pequenas variantes, além de outros exames específicos para possíveis brechas deixados pelos anteriores.

Pelo amplo espectro de sua manifestação, o autismo é considerado heterogêneo, ou seja, com mutações presentes em diversos genes. A biologia molecular moderna auxilia na detecção destas alterações que podem ser estruturais cromossômicas, de variação de número de cópias (CNV), de variação de nucleotídeo único (SNV) e de variações herdadas e *de novo* (Vidal & Stroparo, 2020), através de suas técnicas. O alto custo destes testes

ocasionam problemas de acessibilidade, porém novas tecnologias possuem boas perspectivas nesse quesito. A importância da realização de exames genéticos pelo maior número de indivíduos contribui para alimentar diversos bancos de dados existentes, como por exemplo o MSSNG (MSSNG, n.d.).

2. DISCUSSÃO

Transtorno do Espectro Autista

O autismo, tecnicamente chamado de Transtorno do Espectro do Autismo (TEA), é uma condição de saúde em que o indivíduo tem prejuízos em três áreas do desenvolvimento: fala, comunicação e linguagem, onde normalmente aparecem antes dos três anos de idade. É uma condição crônica, uma deficiência neurológica e não é considerada como uma doença, por isso o termo “espectro” é utilizado, ele define a sua abrangência pelos vários níveis de comprometimento, desde casos que apresentam vida independente até casos que apresentam outras doenças associadas (*Autismo: Guia Essencial Para Compreensão e Tratamento*, n.d.).

No histórico do autismo existem várias teorias que tentam explicar sua origem, como a utilização de drogas medicamentosas ou ilícitas durante a gestação, vacinas aplicadas nos primeiros anos de vida do indivíduo, sentimentos afetivos nulos da mãe (denominado como mães frias) entre inúmeras outras relatadas (Schaefer & Mendelsohn, 2013).

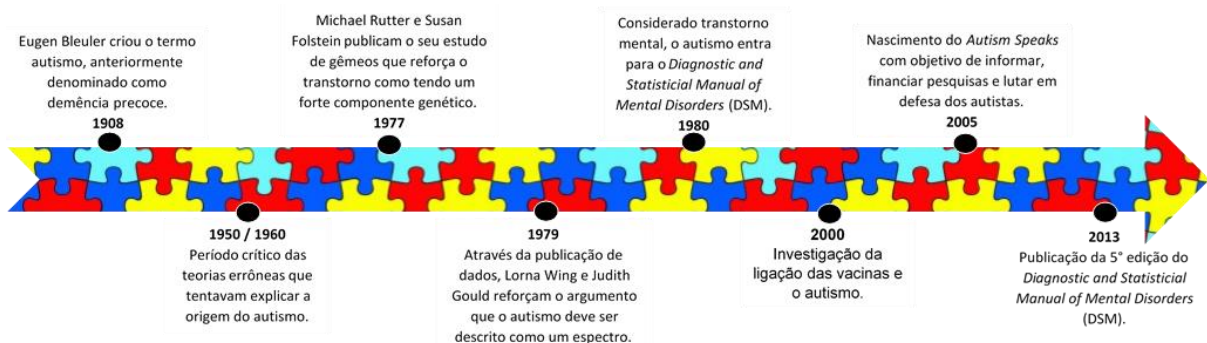
Atualmente para se diagnosticar o TEA, são necessários vários critérios que em geral avaliam os comportamentos do indivíduo. O Manual de Diagnóstico e Estatística da Associação Americana de Psiquiatria, do qual encontra-se em sua 5ª edição, foi criado para padronizar e guiar os profissionais na busca da identificação fenotípica do transtorno (*DSM-5 AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, n.d.).

Embora a causalidade do TEA ainda permaneça incerta, estudos demonstram que além dos fatores ambientais, grande parte causal provém de fatores genéticos (cerca de 90%) (Hallmayer et al., 2011), desmentindo muitas das teorias errôneas do passado e

entendendo a importância da avaliação do fenótipo somado aos testes genéticos na totalidade dos casos.

A evolução tecnológica apresenta perspectivas significativas em relação aos testes genéticos e aos custos dos mesmos, tornando-os mais acessíveis (Miller et al., 2010a). Isso propicia a testagem de um maior número de indivíduos, consequentemente maior será a contribuição em pesquisas da área, bem como no auxílio aos diagnósticos futuros. Exemplo relacionado é o projeto MSSNG. O MSSNG é uma parceria entre a comunidade de pesquisa, o Google e o Autism Speaks, com o objetivo sequenciar inteiramente os genomas das famílias e construir o maior banco de dados genômico do mundo sobre o TEA, disponibilizar através de um portal de internet de acesso controlado, auxiliando no diagnóstico correto e no direcionamento a tratamentos com maior especificidade (MSSNG, n.d.).

Figura 1 – Marcos históricos do autismo.



Fonte: elaborado pelo autor (2022).

Aconselhamento genético no Transtorno do Espectro Autista

Para Brunoni, (n.d.) o aconselhamento genético é definido da seguinte forma:

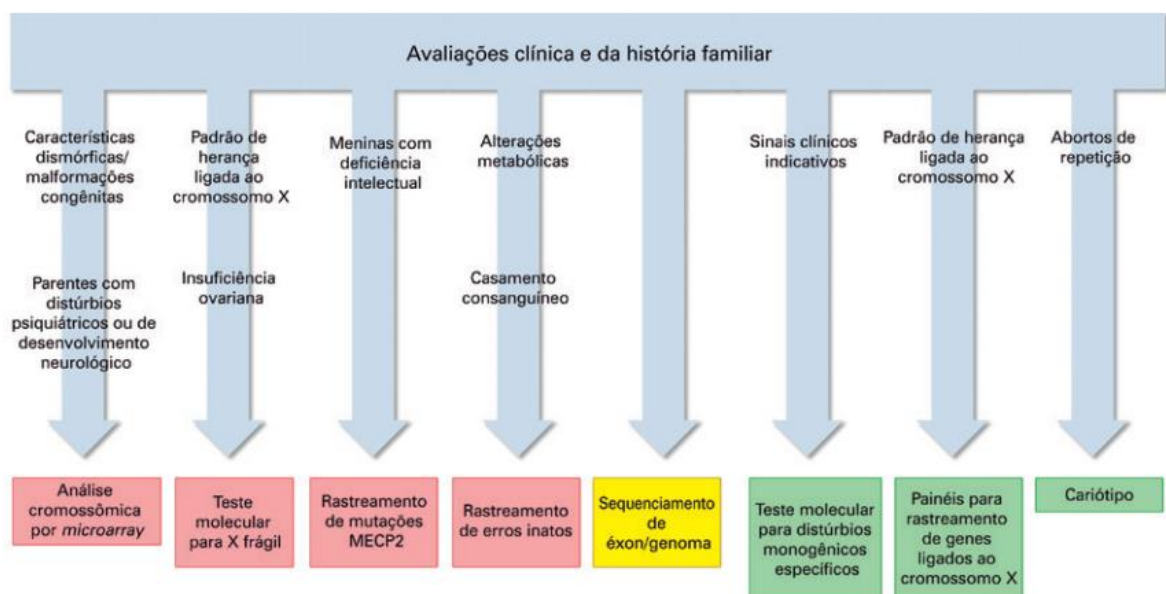
(...) trata-se do processo de comunicação que lida com problemas humanos associados com a ocorrência, ou risco de ocorrência, de uma doença genética em uma família, envolvendo a participação de uma ou mais pessoas treinadas para ajudar o indivíduo ou sua família a: 1) compreender os fatos médicos, incluindo o diagnóstico, provável curso da doença e as condutas disponíveis; 2) apreciar o modo como a hereditariedade contribui para a doença e o risco de recorrência para parentes específicos; 3) entender as alternativas para lidar com o risco de recorrência; 4) escolher o curso de ação que pareça apropriado em virtude do seu risco, objetivos familiares, padrões éticos e religiosos, atuando de acordo com essa decisão; 5) ajustar-se, da melhor maneira possível, à situação imposta pela

ocorrência do distúrbio na família, bem como à perspectiva de recorrência do mesmo.

Dito isso, o aconselhamento genético nos casos de TEA deve ser realizado anteriormente a realização dos exames laboratoriais. Destaca-se que a consulta deve ser realizada por profissional especializado e capacitado. Este profissional tem o objetivo de avaliar a clínica do indivíduo, estudar detalhadamente o histórico individual e familiar, explicar os aspectos genéticos envolvidos no caso e determinar os exames específicos, assim como quais membros da família devem ser testados (Griesi-Oliveira & Sertié, n.d.).

Tão importante quanto o aconselhamento é a comunicação entre os profissionais envolvidos neste processo. O geneticista clínico e os laboratoriais devem manter o diálogo antes, durante e pós testagem. Essa troca de informações é essencial para a qualidade do serviço prestado aos pacientes (Miller et al., 2010a; Tsuchiya et al., 2009; Vos et al., 2009). Os resultados devem ser interpretados pelo médico responsável e este deve recomendar tratamentos (quando existentes), além de determinar os riscos de recorrência do transtorno dentro do círculo familiar (Griesi-Oliveira & Sertié, n.d.).

Figura 2. Aconselhamento genético no TEA.



Fonte: Griesi-Oliveira, K., & Sertié, A. L. (n.d.). *Transtornos do espectro autista: um guia atualizado para aconselhamento genético*.

Arquitetura genética do TEA

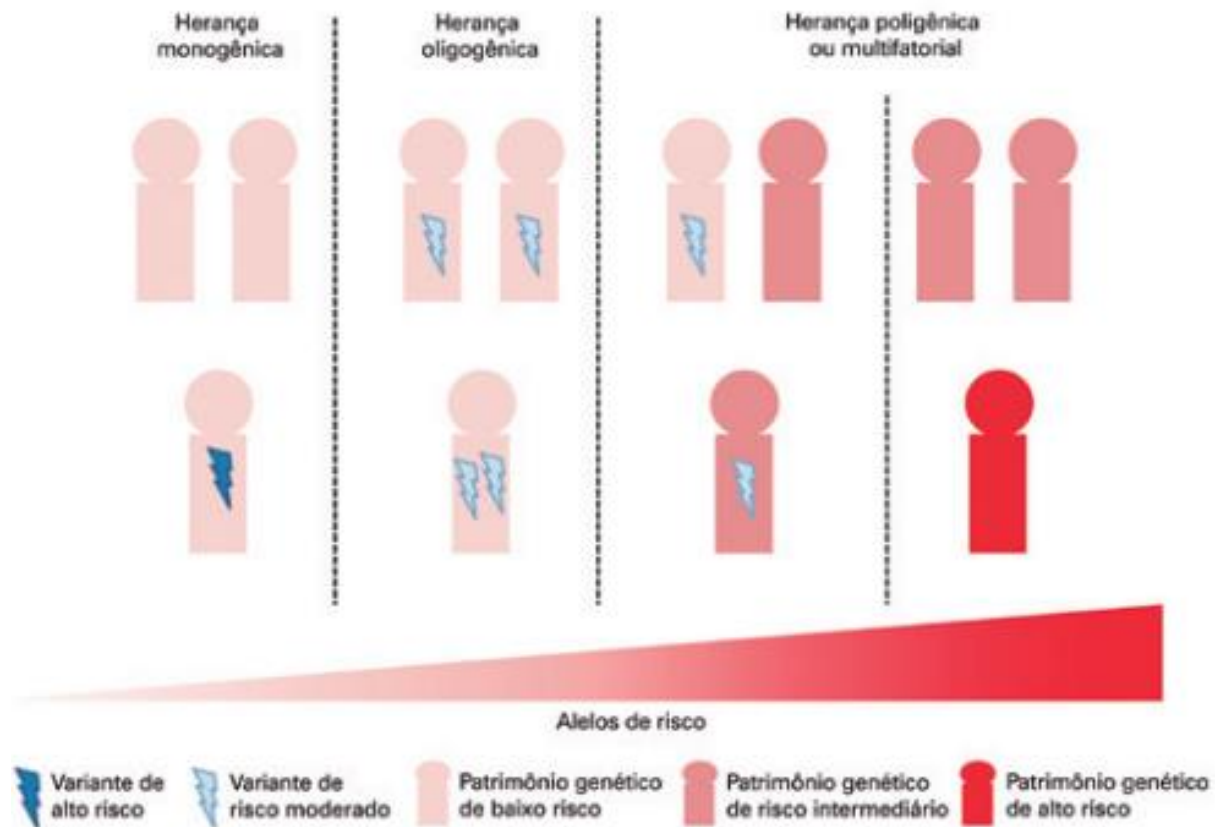
O transtorno do espectro autista apresenta diferentes padrões de herança e diferentes variantes genéticas causais. Para uma melhor compreensão, primeiramente devemos entender a principal regra evolutiva que influencia a frequência das variantes presentes na população. A maior parte das doenças monogênicas ocorrem pelas chamadas variantes de baixa frequência, pois prejudicam o potencial reprodutivo do indivíduo e, portanto, não sendo transmitida para as próximas gerações. A herança de uma combinação de variantes genéticas que possuem, cada uma, baixo risco de desenvolvimento de doença, é considerada herança poligênica ou multifatorial, (incluindo fatores ambientais) sendo consideradas comuns na população. Quando o indivíduo possui poucas variantes de baixo risco não desenvolve doença, porém a transmite de geração em geração, não sendo raro as chances de um indivíduo herdar um número suficiente destas variantes que conseqüentemente geram patologias (El-Fishawy & State, 2010).

Conclui-se que o padrão poligênico ou multifatorial é considerado responsável pela maioria dos casos de TEA, mas mutações raras e com efeito deletério não são excluídas, como pesquisas na área demonstraram. A explicação mais coerente seria dizer que a interação entre variantes raras com variantes comuns define a arquitetura genética dos indivíduos com autismo (Durand et al., 2007).

Parte dos casos do transtorno provém de um grande número de variantes comuns e de baixo risco, outra parte de um número médio de variantes comuns de baixo risco combinadas a uma variante rara e de risco moderado e outros casos da combinação de variantes de baixo risco combinadas a variantes de risco moderado. Nestas situações o risco familiar é mais alto em relação ao risco da população em geral, pois os alelos de risco estão presentes naquele pequeno grupo de indivíduos. Quando dito que o risco de ocorrência familiar é igual ao da população em geral, significa que o TEA foi causado por uma única mutação de efeito deletério, sendo geralmente uma mutação *de novo* (não herdada) (Griesi-Oliveira & Sertié, 2017).

Quando ainda não for possível identificar a causa do autismo, observações empíricas devem ser realizadas. Calcula-se que o risco de recorrência para um casal com um filho acometido seja de 3 a 10% e com dois ou mais filhos acometidos de 33 a 50% (Sandin et al., 2014).

Figura 3. Padrões de herança do TEA.



Fonte: Griesi-Oliveira, K., & Sertié, A. L. (n.d.). *Transtornos do espectro autista: um guia atualizado para aconselhamento genético*.

Testes genéticos

Testes de Variação de Número de Cópias (CNVs), do inglês Copy Number Variations, os CNVs são erros que ocorrem durante os processos de recombinação, replicação ou reparo do DNA. Também podem ser definidos como duplicações (com ganho ou aumento) ou deleções (com perda ou diminuição) de conteúdo genômico (Zarrei et al., 2015; Zhang et al., 2009). A definição de variantes refere-se às alterações que ocorrem no código genético de um indivíduo, responsáveis pelas suas características únicas, assim como sua predisposição também será única. Os testes para a detecção dos CNVs são indicados e considerados por muitos como o passo inicial nas investigações em indivíduos com

deficiência do neurodesenvolvimento e anomalias congênitas. No TEA, estudos demonstraram que as variações de número de cópias podem ser detectadas em graus diferenciados, de graves a brandos, e pesquisas parentais podem trazer benefícios na identificação de variantes novas ou herdadas (Kreiman & Boles, 2020a; Miller et al., 2010b; Waggoner et al., 2018).

Suscintamente, quando identificadas alterações numéricas de cópia dentro de uma região ou gene clinicamente relevante (atendendo às diretrizes) ele é considerado anormal/patogênico, por outro lado, quando não identificado ou mesmo identificado variantes conhecidas como inofensivas/benignas, o seu resultado é considerado normal (Miller et al., 2010a). Para definir diagnóstico e/ou avaliar o prognóstico, a análise do genótipo isolado pode não ser suficiente, sendo necessário a indicação de outros testes complementares (Tsuchiya et al., 2009).

As chamadas técnicas citogenéticas moleculares identificam alterações como microdeleções, pequenas duplicações e rearranjos estruturais complexas, que são atualmente consideradas alternativas substitutas de ótimo proveito quando comparadas as técnicas clássicas de citogenética que identificam apenas grandes variantes (Kreiman & Boles, 2020b). Dentre as variações destas técnicas, o *microarray* cromossômico (CMA) ganhou notoriedade a partir do ano de 2000. Sua técnica envolve a utilização de determinado número de sondas em áreas específicas dos cromossomos correspondentes a mais de 1 milhão de marcadores de todo o genoma, permitindo a detecção de pequenas alterações, determinadas pela classificação de variantes e/ou estudos anteriormente reportados para o TEA (Miller et al., 2010a). Importante destacar que não há padronização entre laboratórios, onde as sondas sofrem variações numéricas e posicionais, alterando assim a especificidade do teste, porém a nomenclatura utilizada deve seguir as normas estabelecidas pelo Sistema Internacional de Nomenclatura de Citogenética Humana (ISCN) (Shaffer et al., 2007).

O exoma representa 1,5% do total do genoma, sendo que 85% dentro deste percentual estão localizadas as mutações causadoras de patologias, especificamente nas regiões codificantes (éxons). O sequenciamento completo do exoma (WES) permite identificar as variantes e as mutações ocorridas nesses éxons utilizando plataformas de

sequenciamento do DNA para a análise dos resultados (Zanardo, 2019). Com o número crescente de genes associados ao autismo (Almeida, 2014) o WES apresenta grande importância em casos de difícil diagnóstico ou para indivíduos que possuem mais de uma suspeita causal, permitindo a investigação de hereditariedade (transmitidas dos pais aos filhos) e auxilia na alimentação de dados em pesquisas da área (Satterstrom et al., 2020).

Já o sequenciamento completo do genoma (WGS) pode ser considerado de maior conveniência e custo benefício quando comparado ao WES. Baseia-se no sequenciamento de todas as regiões codificadoras e não codificadoras do genoma. Uma ampla busca entre laboratórios deve ser realizada a fim de adquirir as informações de cobertura, pois alguns o comercializam com pesquisas adicionais, como o do X-frágil, DNA mitocondrial e farmacogenética, justificando seu custo benefício (Kreiman & Boles, 2020a). Assim como o transtorno, a análise do resultado é complexa, porém estima-se que pesquisas em grandes coortes de indivíduos autistas facilitem a interpretação dos dados (Griesi-Oliveira & Sertié, n.d.).

Em alguns casos o sequenciamento do DNA mitocondrial tem importância, pois de acordo com as pesquisas, possuem forte associação ao TEA. As doenças causadas por essas alterações são tratáveis, por isso seu diagnóstico torna-se relevante (Parikh et al., 2014).

O teste de X-frágil pode ser considerado um teste complementar e de primeiro nível aos casos suspeitos ou diagnosticados com o TEA (Weinstein et al., 2017). Estima-se que a síndrome do X frágil acometa até 20% dos autistas sendo seu diagnóstico importante na conduta terapêutica ministrada e no aconselhamento sobre seu risco hereditário (Oliveira et al., 2002).

No laboratório molecular as técnicas comumente utilizadas na pesquisa do X frágil são a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) e o Southern blotting. A primeira, consiste em amplificar a região do gene que contém as repetições do CGG com o auxílio de *primers* específicos e sua análise é inversa, ou seja, quando a mutação completa estiver presente na amostra, a amplificação não ocorrerá e será considerado resultado positivo para X frágil, bem como se a amostra for nula de mutação completa, ocorrerá amplificação e seu resultado negativo para a síndrome. Já o Southern blotting utiliza enzimas de restrição que reconhecem uma sequência de DNA específica, clivando-o e gerando fragmentos que são

separados durante a realização da eletroforese. Para a demarcação e identificação destes fragmentos podem ser utilizadas sondas marcadas com fluorescência ou ainda corantes, como o brometo de etídeo, no gel de agarose. A análise se faz sob a luz UV e filme de raio X e será possível visualizar a presença ou ausência de banda (Alliende R. et al., 2006; *Guia de Genética Médica*, n.d.; Oliveira et al., 2002).

Ligado ao cromossomo X, o gene X frágil (FMR1) contém a repetição de uma sequência de trinucleotídeos (CGG). O número de CGG é considerado normal em indivíduos que apresentam até 50 repetições, e aqueles que apresentam um número superior a 200 são considerados indivíduos com mutação completa (silenciamento do gene FMR1 suprimindo a transcrição do RNA mensageiro e eliminando a produção proteica), portanto considerados positivos para a síndrome do X frágil. O intervalo de 50 a 200 repetições é indicativo de pré-mutação, onde o indivíduo é portador, pode ou não apresentar manifestação ou características clínicas com risco de transmissão a futuros descendentes. A não produção proteica gera nulidade de desenvolvimento das conexões entre as células nervosas e a maturação das sinapses, sendo considerado a causa mais comum de retardo mental (Alliende R. et al., 2006; Sherman et al., 2005).

Outro teste que ganhou notoriedade nos últimos anos é a farmacogenética (PGx). Realizado através do sequenciamento das variantes envolvidas no metabolismo das drogas, possibilita que tanto a administração como a dosagem medicamentosa possam ser definidas com maior precisão. Muitos médicos prescrevem medicamentos que controlam comportamentos agressivos, melhoram a concentração, diminuem crises convulsivas, entre outros sintomas que podem acometer indivíduos com o transtorno (CPIC, n.d.). Conhecer os efeitos da droga em um determinado organismo pode melhorar sua eficácia e minimizar efeitos colaterais, importantes não somente nos casos de autismo, mas também em inúmeras outras consequências sindrômicas (*Genética Médica - ASHG*, n.d.).

O sequenciamento de nova geração (NGS) segue na direção de se tornar um teste padrão ouro entre os mencionados, por obter abordagens modernas de análise com preços baixos e crescimento do conhecimento gerado por ele nos casos de TEA (Griesi-Oliveira & Sertié, 2017).

2.1. METODOLOGIA

Consiste em um estudo de revisão da literatura de caráter qualitativo e descritivo, elaborado mediante utilização de conteúdo anteriormente publicados. As bases de dados utilizadas foram: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed do Centro Nacional de Informações de Biotecnologia (NCBI) e Scielo Brasil. Através da associação das palavras-chave: “Aconselhamento genético”, “Ferramentas laboratoriais” e “Transtorno do Espectro Autista”, foi possível realizar a leitura dos 239 artigos resultantes da pesquisa. Após análise criteriosa, um total de 41 artigos e 3 livros foram utilizados por contemplar as principais informações para a pesquisa.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) acomete milhares de pessoas no mundo e desafia a ciência na busca de respostas, tanto da causalidade da síndrome como para um diagnóstico de maior precisão. A busca de respostas concretas para sua origem torna as ferramentas laboratoriais importantes, porém a análise fenotípica continua sendo a de maior prática. Complexo e multifatorial, o conjunto fenotípico e genotípico se tornam complementares e são recomendados na totalidade dos casos.

O número de famílias com acesso ao aconselhamento genético é limitado, o que prejudica a orientação diagnóstica e decisões reprodutivas. Quando realizado, favorece tratamentos específicos na busca pelo desenvolvimento máximo da capacidade individual, confortando de certa forma os pais. Igualmente problemático é o acesso a ferramentas laboratoriais auxiliaadoras, porém seu futuro é considerado promissor através da evolução tecnológica, permitindo que seus custos diminuam. Existem ainda outros testes não citados no presente trabalho que possuem igual importância para o diagnóstico do TEA.

Tão importante quanto o aconselhamento por profissional capacitado, os geneticistas clínicos e laboratoriais devem manter uma estreita comunicação para determinar os testes e para interpretar os mesmos. Essa troca de informações é essencial para obtenção da melhor instrução aos pacientes e familiares além de alimentar bancos de dados que auxiliam o estudo aprofundado do TEA.

Pesquisas em todas as áreas relacionadas no presente trabalho se fazem necessárias. Da mesma forma, estudos com maiores coortes devem ser realizados para avaliar os testes citados, possibilitando não somente a recomendação dos mesmos como também o conhecimento dos genes envolvidos no Transtorno do Espectro Autista.

4. REFERÊNCIAS

- Alliende R., M. A., Aravena C., T., Valiente G., A., Curotto L., B., Santa María V., L., & Cortés M., F. (2006). Tamizaje clínico y análisis de mutaciones en el gen FMR1 en 99 varones con características clínicas del síndrome de X-frágil. *Revista Chilena de Pediatría*, 77(1), 34–42. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062006000100005>
- Almeida, S. I. M. de. (2014). *Genes envolvidos na determinação do autismo*. <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/4491>
- Autismo: Guia Essencial para Compreensão e Tratamento*. (n.d.). Retrieved November 7, 2021, from [https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788582715222/epubcfi/6/20\[%3Bvnd.vst.idref%3Dchapter2.xhtml!\]/4/2/96/1:47\[dad%2Ces \]](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788582715222/epubcfi/6/20[%3Bvnd.vst.idref%3Dchapter2.xhtml!]/4/2/96/1:47[dad%2Ces])
- AUTISMO - CONSTRUÇÕES E DESCONSTRUÇÕES - Paulina Schmidtbauer Rocha, Ana Elizabeth Cavalcanti - Google Livros*. (n.d.). Retrieved January 8, 2022, from https://books.google.com.br/books?id=r3wSmCrcq4sC&pg=PA9&hl=pt-BR&source=gbs_selected_pages&cad=2#v=onepage&q&f=false
- Brunoni, D. (n.d.). *Aconselhamento Genético Genetic Counseling*.
- CPIC. (n.d.). Retrieved November 22, 2021, from <https://cpicpgx.org/>
- DSM-5 AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. (n.d.).
- Durand, C. M., Betancur, C., Boeckers, T. M., Bockmann, J., Chaste, P., Fauchereau, F., Nygren, G., Rastam, M., Gillberg, I. C., Anckarsäter, H., Sponheim, E., Goubran-Botros, H., Delorme, R., Chabane, N., Mouren-Simeoni, M. C., De Mas, P., Bieth, E., Rogé, B., Héron, D., ... Bourgeron, T. (2007). Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nature Genetics*, 39(1), 25–27. <https://doi.org/10.1038/NG1933>
- El-Fishawy, P., & State, M. W. (2010). The genetics of autism: key issues, recent findings, and clinical implications. *The Psychiatric Clinics of North America*, 33(1), 83–105. <https://doi.org/10.1016/J.PSC.2009.12.002>
- Genética Médica - ASHG*. (n.d.). Retrieved January 10, 2022, from <https://www.ashg.org/discover-genetics/medical-genetics/>
- Griesi-Oliveira, K., & Sertié, A. L. (n.d.). *Transtornos do espectro autista: um guia atualizado para aconselhamento genético*. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082017RB4020>
- Griesi-Oliveira, K., & Sertié, A. L. (2017). Autism spectrum disorders: an updated guide for

genetic counseling. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 15(2), 233–238.
<https://doi.org/10.1590/S1679-45082017RB4020>

Guia de Genética Médica. (n.d.). Retrieved December 20, 2021, from
<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788520450260/pageid/906>

Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., Miller, J., Fedele, A., Collins, J., Smith, K., Lotspeich, L., Croen, L. A., Ozonoff, S., Lajonchere, C., Grether, J. K., & Risch, N. (2011). Genetic Heritability and Shared Environmental Factors Among Twin Pairs With Autism. *Archives of General Psychiatry*, 68(11), 1095–1102.
<https://doi.org/10.1001/ARCHGENPSYCHIATRY.2011.76>

Kreiman, B. L., & Boles, R. G. (2020a). State of the Aof Genetic Testing for Patients With Autism: A Practical Guide for Clinicians. *Seminars in Pediatric Neurology*, 34, 100804.
<https://doi.org/10.1016/J.SPEN.2020.100804>

Kreiman, B. L., & Boles, R. G. (2020b). State of the Art of Genetic Testing for Patients With Autism: A Practical Guide for Clinicians. *Seminars in Pediatric Neurology*, 34, 100804.
<https://doi.org/10.1016/J.SPEN.2020.100804>

Miller, D. T., Adam, M. P., Aradhya, S., Biesecker, L. G., Brothman, A. R., Carter, N. P., Church, D. M., Crolla, J. A., Eichler, E. E., Epstein, C. J., Faucett, W. A., Feuk, L., Friedman, J. M., Hamosh, A., Jackson, L., Kaminsky, E. B., Kok, K., Krantz, I. D., Kuhn, R. M., ... Ledbetter, D. H. (2010a). Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *The American Journal of Human Genetics*, 86(5), 749–764.
<https://doi.org/10.1016/J.AJHG.2010.04.006>

Miller, D. T., Adam, M. P., Aradhya, S., Biesecker, L. G., Brothman, A. R., Carter, N. P., Church, D. M., Crolla, J. A., Eichler, E. E., Epstein, C. J., Faucett, W. A., Feuk, L., Friedman, J. M., Hamosh, A., Jackson, L., Kaminsky, E. B., Kok, K., Krantz, I. D., Kuhn, R. M., ... Ledbetter, D. H. (2010b). Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *The American Journal of Human Genetics*, 86(5), 749–764.
<https://doi.org/10.1016/J.AJHG.2010.04.006>

MSSNG. (n.d.). Retrieved December 21, 2021, from <https://research.mss.ng/>

Oliveira, A., Giunco, C., ... A. C.-A. C., & 2004, U. (2002). Investigação molecular por PCR da síndrome do cromossomo X frágil em homens com transtornos invasivos do desenvolvimento. *Luzimarteixeira.Com.Br*. <http://www.luzimarteixeira.com.br/wp-content/uploads/2011/04/sindrome-de-rett-investigacoes.pdf>

Parikh, S., Goldstein, A., Koenig, M. K., Scaglia, F., Enns, G. M., Saneto, R., Anselm, I., Cohen, B. H., Falk, M. J., Greene, C., Gropman, A. L., Haas, R., Hirano, M., Morgan, P., Sims, K., Tarnopolsky, M., Van Hove, J. L. K., Wolfe, L., & DiMauro, S. (2014). Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genetics in Medicine* 2015 17:9, 17(9), 689–701.
<https://doi.org/10.1038/gim.2014.177>

Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C. M., & Reichenberg, A. (2014). THE FAMILIAL RISK OF AUTISM. *JAMA*, 311(17), 1770.

<https://doi.org/10.1001/JAMA.2014.4144>

Satterstrom, F. K., Kosmicki, J. A., Wang, J., Roeder, K., Daly, M. J., & Buxbaum, J. D. (2020). Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*, *180*, 568-584.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.036>

Schaefer, G. B., & Mendelsohn, N. J. (2013). Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genetics in Medicine* *2013* *15*:5, *15*(5), 399–407. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.32>

Shaffer, L. G., Beaudet, A. L., Brothman, A. R., Hirsch, B., Levy, B., Martin, C. L., Mascarello, J. T., & Rao, K. W. (2007). Microarray analysis for constitutional cytogenetic abnormalities. *Genetics in Medicine* *2007* *9*:9, *9*(9), 654–662. <https://doi.org/10.1097/gim.ob013e31814ce3d9>

Sherman, S., Pletcher, B. A., & Driscoll, D. A. (2005). Fragile X syndrome: Diagnostic and carrier testing. *Genetics in Medicine* *2005* *7*:8, *7*(8), 584–587. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000182468.22666.dd>

Tsuchiya, K. D., Shaffer, L. G., Aradhya, S., Gastier-Foster, J. M., Patel, A., Rudd, M. K., Biggerstaff, J. S., Sanger, W. G., Schwartz, S., Tepperberg, J. H., Thorland, E. C., Torchia, B. A., & Brothman, A. R. (2009). Variability in interpreting and reporting copy number changes detected by array-based technology in clinical laboratories. *Genetics in Medicine* *2009* *11*:12, *11*(12), 866–873. <https://doi.org/10.1097/gim.ob013e3181c0c3b0>

Vidal, A. A., & Stroparo, E. (2020). MUTAÇÕES GENÉTICAS EM PACIENTES AUTISTAS. *REVISTA ELETRÔNICA BIOCÊNCIAS, BIOTECNOLOGIA E SAÚDE*, *13*(26), 57–67. <https://seer.utp.br/index.php/GR1/article/view/2623>

Vos, J., Van Asperen, C. J., Wijnen, J. T., Stiggelbout, A. M., & Tibben, A. (2009). Disentangling the Babylonian speech confusion in genetic counseling: An analysis of the reliability and validity of the nomenclature for BRCA1/2 DNA-test results other than pathogenic. *Genetics in Medicine* *2009* *11*:10, *11*(10), 742–749. <https://doi.org/10.1097/gim.ob013e3181b2e608>

Waggoner, D., Wain, K. E., Dubuc, A. M., Conlin, L., Hickey, S. E., Lamb, A. N., Martin, C. L., Morton, C. C., Rasmussen, K., Schuette, J. L., Schwartz, S., & Miller, D. T. (2018). Yield of additional genetic testing after chromosomal microarray for diagnosis of neurodevelopmental disability and congenital anomalies: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine* *2018* *20*:10, *20*(10), 1105–1113. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0040-6>

Weinstein, V., Tanpaiboon, P., Chapman, K. A., Mew, N. A., & Hofherr, S. (2017). Do the data really support ordering fragile X testing as a first-tier test without clinical features? *Genetics in Medicine* *2017* *19*:12, *19*(12), 1317–1322. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.64>

Zanardo, E. A. (2019). Avaliação da variação do número de cópias (CNVs) genômicas em pacientes com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e/ou múltiplas malformações congênitas por meio das técnicas de sequenciamento completo do exoma e bead array. <https://doi.org/10.11606/T.5.2019.TDE-29102019-105920>

Zarrei, M., MacDonald, J. R., Merico, D., & Scherer, S. W. (2015). A copy number variation map of the human genome. *Nature Reviews Genetics* 2015 16:3, 16(3), 172–183. <https://doi.org/10.1038/nrg3871>

Zhang, F., Gu, W., Hurles, M. E., & Lupski, J. R. (2009). Copy number variation in human health, disease, and evolution. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 10, 451–481. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.GENOM.9.081307.164217>