

CENTRO UNIVERSITÁRIO INTERNACIONAL UNINTER

GISELE PUGLIESE GUEDES

MARCADORES GENÉTICOS RELACIONADOS AO AUTISMO



CURITIBA

2023

GISELE PUGLIESE GUEDES

MARCADORES GENÉTICOS RELACIONADOS AO AUTISMO

Artigo de revisão ou Produto para área da saúde apresentado como requisito parcial à conclusão da disciplina de TCC Defesa do Curso de Bacharelado em Biomedicina, Setor da Saúde, do Centro Universitário Internacional UNINTER.

Orientador(a)/Professor(a): Prof(a). Dr(a). Larissa de Paula

CURITIBA

2023

Marcadores genéticos relacionados ao autismo

Gisele Pugliese Guedes

RESUMO

Devido ao crescente número de casos identificados como transtorno do espectro do autismo a comunidade científica tem concentrado seus esforços em buscar marcadores que possam atribuir o diagnóstico de forma mais prática e rápida. Uma vez que hoje este é atribuído após a análise de uma equipe multidisciplinar. O autismo tem sua origem em fatores fenótipos e genótipos, hoje temos documentado mais de 1000 gens relacionados ao TEA, o que dificulta significativamente o desenvolvimento de testes laboratoriais acessíveis. Dentre tantos os cromossomos 2 e 7 apresentam maior prevalência nos diagnósticos, além de síndromes associadas, apresentando destaque para a Síndrome do X-Frágil e variantes de gens específicos como SHANK3. Em muitos casos novas mutações surgem no DNA do indivíduos filhos de pais não afetados. O presente artigo é de caráter descritivo, baseando-se em revisão sistemática da literatura (nacional e internacional), produzida preferencialmente nos últimos dez anos e divulgada por meio de artigos e periódicos publicados 18 em revistas indexadas da área da Saúde, os quais abordaram o transtorno do espectro autista. A compreensão do Transtorno do espectro Autista está em constante evolução, identificando as condições genéticas e ambientais que contribuem para sua prevalência.

Palavras-chave: autismo; transtorno do espectro autista; cromossomos; marcadores genéticos; TEA

ABSTRACT

Due to the growing number of cases identified as autism spectrum disorder, the scientific community has focused its efforts on searching for markers that can assign the diagnosis in a more practical and rapid way. Today this is assigned after analysis by a multidisciplinary team. Autism has its origins in phenotypic and genotypic factors, today we have documented more than 1000 genes related to ASD, which significantly complicates the development of accessible laboratory tests. Among many, chromosomes 2 and 7 have a higher prevalence in diagnoses, in addition to associated syndromes, highlighting Fragile X Syndrome and specific gene variants such SHANK3. In many cases, new mutations appear in the DNA of individuals born to non-affected parents. This article is descriptive in nature, based on a systematic review of literature (national and international), produced preferably in the last ten years and disseminated through articles and periodicals published 18 in indexed journals in the area of Health, which addressed the autism spectrum disorder. The understanding of Autism Spectrum Disorder is constantly evolving, identifying the genetic and environmental conditions that contribute to its prevalence.

Keywords: autism; autism spectrum disorder; chromosomes; genetic markers; TEA.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) tem intrigado muitos pais e cientistas, devido à complexidade de sua etiologia e diagnóstico. A grande maioria das doenças e transtornos mentais se origina a partir de fatores genéticos e ambientais, com diagnósticos definidos através de exames laboratoriais e de imagem. No diagnóstico do TEA, esse processo pode ser demorado e exaustivo, visto que é realizada uma análise clínica através do desenvolvimento e do comportamento do indivíduo. Sua origem ainda desconhecida sugere a anormalidade de diferentes regiões do cérebro, podendo ser genética ou não (SILVA et al, 2019 apud BARBOSA et al,2020) também estando relacionada a fatores ambientais, como o uso de medicamentos anticonvulsivantes e estabilizadores de humor, ácido valproico na gestação, entre outras substâncias químicas que podem afetar no desenvolvimento gestacional e predispor ao autismo (AMORIM et al, 2021). No entanto, Barbosa et al (2020) afirma que de 50-90% dos casos estejam relacionados a herança genética. O transtorno do espectro autista pode ser diagnosticado ainda nos primeiros anos de vida do indivíduo. Indivíduos com diagnóstico de autismo costumam ter atrasos linguísticos significativos, desafios sociais e de comunicação e comportamentos e interesses incomuns. O aumento de casos diagnosticados é evidente, podendo acometer 1 em cada 44 crianças, segundo Maenner et al, 2021. Segundo Geraldo, 2020 na década de 70 haviam 4,5 indivíduos identificados como autistas para cada 10.000 indivíduos típicos, em 2006 1 indivíduo diagnosticado com TEA para cada 1.000 indivíduos típicos. Mas durante uma live para a revista autismo, 2022 o Dr. Liberalesso explica sobre o novo estudo de prevalência do autismo divulgado pelo CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA) que diz que 1 em cada 30 indivíduos dos 3-17 anos é identificado dentro do transtorno do espectro autista. Ainda pontua que países menos desenvolvidos como o Brasil usam essa estimativa do CDC por falta de recursos para realizar estudos epidemiológicos, pois nem todos os autistas teriam acesso a um diagnóstico.

2. REVISÃO DE LITERATURA

O autismo, também conhecido, como TEA, é um Transtorno Global do Desenvolvimento (TGD) que tem intervenção genética e é provocado, por defeitos em partes do cérebro, como o cerebelo, por exemplo. Este transtorno neurológico é evidenciado por comprometimento no convívio social, comunicação verbal e não verbal e desempenho limitado, com comportamento contínuo. Os sinais geralmente desenvolvem-se gradualmente, mas algumas crianças com autismo alcançam o marco de desenvolvimento em um ritmo normal e depois retrocedem. Os sinais e sintomas do autismo infantil podem incluir convulsões, transtornos do sono e alimentares, ansiedade e TDAH. Silva (2012), afirma que:

Pessoas com autismo apresentam muitas dificuldades na socialização, com variados níveis de gravidade. Existem crianças com problemas mais severos, que praticamente se isolam em um mundo impenetrável; outras não conseguem se socializar com ninguém; e aquelas que apresentam dificuldades muito sutis, quase imperceptíveis para a maioria das pessoas, inclusive para alguns profissionais. Estas últimas apresentam apenas traços do autismo, porém não fecham diagnóstico (p. 22).

É notável nas crianças autistas, a dificuldade de relacionamento social, podendo as mesmas ficarem isoladas, distanciando das pessoas as quais convive.

[...] as manifestações comportamentais que definem o TEA incluem comprometimentos qualitativos no desenvolvimento sociocomunicativo, bem como a presença de comportamentos estereotipados e de um repertório restrito de interesses e atividades, sendo que os sintomas nessas áreas, quando tomados conjuntamente, devem limitar ou dificultar o funcionamento diário do indivíduo (ZANON, 2014, p.25).

O sujeito autista possui déficit de comunicação, interação social e comportamental que comprometem o seu desenvolvimento. Cada sujeito encontra-se em um nível do transtorno e deve ser avaliado para que tanto os pais como os profissionais que convivem com a criança percebam o grau de limitação da mesma.

“[...] É também comum se observar crianças autistas fascinadas por certos estímulos visuais, como luzes piscando e reflexos de espelho bem como tendo certas aversões ou preferências por gostos, cheiros e texturas específicas [...]” (SILVA; MULICK, 2009, p.120).

É importante obter as informações sobre o comportamento social e como se comunica socialmente a criança, além de verificar se ela apresenta atitudes e intenções repetitivas e fora do contexto. A visão e a análise de profissionais que

lidam com crianças podem ser fundamentais para um maior e mais amplo esclarecimento acerca de seu comportamento. Indivíduos com transtorno do espectro autista (TEA) apresentam a habilidade de interagir de forma diferente em relação aos indivíduos fora do espectro. Para eles é possível executar uma tarefa, mas falta conexão entre as funções perceptivas, sensoriais e o seu corpo. Pessoas com TEA tem habilidade de interagir, mas essa interação apresenta aspectos diferentes em relação a sujeitos típicos. A execução de uma tarefa pode se dar de forma desconexa as funções perceptivas e sensoriais do corpo, apresentando uma diferenciação no sentido sinestésico, que é responsável pela união dos pensamentos e as ações (Laureano, 2017). A presença de uma criança com TEA tende a modificar as relações familiares e, em alguns casos, o rompimento de vínculos. A etiologia do TEA é complicada, sendo importante atentar para aspectos epidemiológicos e as alterações genéticas e moleculares pautadas quanto a sua origem. Os transtornos genéticos envolvidos com o autismo são de múltiplas procedências (OLIVEIRA, 2017, p. 234 aput Fernandes, 2021).

[...] A etiologia do autismo é complexa, influenciada por um mecanismo multifatorial que envolve fatores genéticos e ambientais. Em cerca de 49% dos casos, o autismo é ocasionado por variantes genéticas comuns, presentes na população, mas que sozinhas, conferem um baixo risco para o desenvolvimento do transtorno, porém, possuem um fator aditivo e conferem maior risco quando o indivíduo é portador de múltiplas variantes comuns. Em 10% dos casos podem-se identificar mutações raras, geralmente de novo, e variações nos números de cópias CNV's (copy number variations). Alterações cromossômicas são bem descritas no autismo; incluindo algumas síndromes demicrodeleção/ microduplicação. Cerca de 5 a 10% dos indivíduos com transtornos do espectro autista apresentam síndromes/distúrbios monogênicos. Atualmente, existem três grandes biobancos que indicam quais genes estão mais relacionados com o autismo. Dentre eles, o repositório Sfari Gene possui mais de mil genes com potenciais implicações no autismo, que atribui pontuações de 1 a 6, indicando a força da evidência dos genes reportado por estudos científicos e a relação gene-transtorno. Outra iniciativa importante é a Simons Foundation Powering Autism Research for Knowledge (SPARK), uma organização de pesquisa que divulga anualmente os genes e 21 variações do número de cópias mais relacionados com o autismo, com base em testes genéticos de voluntários e familiares de indivíduos com o transtorno. (Amorim et all, 2021).

As características que definem o autismo variam de indivíduo para indivíduo. Onde a combinação de fatores genéticos e ambientais define o fenótipo de cada um. Inicialmente analisados os gens relacionados ao autismo podem ser localizados em oito regiões dos seguintes cromossomos: 2, 4, 7, 10, 13, 16, 19 e 22 sendo as regiões 7q, 16p, 2q, 17q mais significativas (Bosso e Coutinho, 2012). Seu diagnóstico é realizado quase exclusivamente através de observações

comportamentais. Bosso e Coutinho apontam que os cromossomos 2 e 7 apresentam forte relação com o TEA, principalmente nas regiões 2q e 7q e ainda ressaltando sua relação autistas com alto nível de suporte para linguagem.

O que pode atrapalhar sua precisão, pois nem sempre o TEA vem sozinho. Para Branco, 70% dos casos de autismo estão associadas a outras doenças, como transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), deficiência intelectual, hipotonia e problemas imunológicos. Além de poder estar associado a síndromes genéticas, como síndrome do X- frágil, síndrome de Rett, síndrome de Cohen, síndrome de Cornélia de Lange, síndrome de Timoty e outras, onde a relação com a Síndrome do X Frágil se apresenta mais comum.

Na Síndrome do Cromossomo X-Frágil o sujeito exibe um atraso no desenvolvimento, sendo característico na linguagem e no aspecto motor. Resultado de mutações no gene Fragile Mental Retardation 1 (FMR-1), deixando de propagar uma proteína de suma importância para atividades cerebrais. Tendo sua maior probabilidade sexo masculino.

Pacientes com autismo e outras comorbidades podem apresentar o TEA como característica relacionada à síndrome genética herdada dos seus genitores, enquanto pessoas portadoras unicamente do TEA são portadores de mais de uma alteração genética complexa (AMORIM et al 2021, BRANCO, 2019). Estudos relacionados ao genoma humano, buscando entender a estrutura, organização e função dos genes já identificou mais de 1000 genes relacionados ao transtorno do espectro autista. Entre esses genes Isaías, 2019 cita as 22

...mutações em genes como NRXN, NLGN, SHANK, TSC1/2, FMR1 e MECP2, que codificam moléculas de adesão celular, proteínas de “scaffolding” e proteínas envolvidas na transcrição sináptica, vão afetar vários aspetos das sinapses, como a transmissão sináptica e a plasticidade neuronal.”

Tabela 1. Síndromes monogênicas selecionadas associadas ao transtorno do espectro autista e a genes correspondentes.

Síndrome	Gene mutado
Síndrome do X frágil	<i>FMR1</i>
Síndrome de Rett	<i>MECP2</i>

Síndrome	Gene mutado
Síndrome de Cowden	<i>PTEN</i>
Neurofibromatose	<i>NF1</i>
Esclerose tuberosa	<i>TSC1/2</i>
Síndrome CHARGE	<i>CHD7</i>
Síndrome de Sotos	<i>NSD1</i>
Síndrome de Beckwith-Wiedemann/Síndrome de Silver-Russel	<i>IGF2</i> (11p15)
Síndrome de Timothy	<i>CACNA1C</i>
Síndrome de Noonan	<i>PTPN11</i>
Síndrome de Angelman	<i>UBE3A</i> (15q11-q13)
Síndrome de Rubinstein-Taybi	<i>CREBBP</i>
Síndrome de Smith-Magenis/Síndrome de Potocki-Lupski	<i>RAI1</i>
Síndrome velocardiofacial/Síndrome de DiGeorge	Deleção do 22q11
Síndrome de Phelan-McDermid	Deleção do 22q13
Distrofia muscular de Duchenne	<i>DMD</i>

Síndrome	Gene mutado
Síndrome de Cornélia de Lange	<i>SMC1A</i>

Fonte: Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. Brain Res. 2011;1380:42-77. Review.

Barcelos et al cita como os principais genes relacionados ao autismo:

SHANK - Alterações nesses genes têm demonstrado sua relação com déficits cognitivos e intelectuais, além de contribuírem com comportamentos repetitivos e interação social prejudicada por interferirem indiretamente na capacidade de transmissão e recaptação de neurotransmissores. FMR-1 - Encontra-se no primeiro éxon na porção 5', o que desfavorece a expressão desse por haver uma hipermetilação, levando à diminuição considerável da proteína FMRP, essencial para o funcionamento cerebral adequada. Interfere no desenvolvimento cognitivo e emocional, além de elevar o número de atividades restritivas e repetitivas. FOXP2 - Presente na região 7q31.7. É responsável pelo desenvolvimento da linguagem e da fala. MET - Encontra-se na região 7q31.7. Coopera com o desenvolvimento do neocórtex e do cerebelo. E N2 - Encontra-se na região 7q36.3. Auxilia no desenvolvimento do mesencéfalo. R ELN - Encontra-se na região 7q22. Ajuda no desenvolvimento do encéfalo. Cromossomo 15 isodicêntrico - Geralmente, gera atraso no desenvolvimento e comportamentos autistas. A duplicação do braço longo está muito associada ao TEA. 1 6P - Relacionada às mutações de novo e implica em alterações cognitivas e comportamentais típicas do TEA. M ECP2 - Associado diretamente com algumas causas de síndrome de Rett. Além de pesquisas para identificar genes relacionados às causas, possíveis tratamentos e prevenção do TEA. Isaías, 2019 apresenta novas pesquisas sobre imagens neurológicas, usando Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Tomografia por Emissão de Positrões (TEP), que buscam relacionar padrões encontrados em circuitos cerebrais de indivíduos afetados comparando suas estruturas e alterações.

3. METODOLOGIA

O presente artigo, de caráter descritivo, baseou-se em revisão sistemática da literatura (nacional e internacional), produzida preferencialmente nos últimos dez anos e divulgada por meio de artigos e periódicos publicados 18 em revistas indexadas da área da Saúde, os quais abordaram o transtorno do espectro autista. A busca dos artigos será realizada entre os meses de fevereiro e junho de 2023, em diferentes bases de dados (LILACS, Medline, Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde, Scielo, IBGE e INCA) e utilizando-se as palavras-chave: autismo, biomarcadores, transtorno do espectro autista, genética, distúrbios do neurodesenvolvimento. Serão utilizados os estudos obtidos na íntegra.

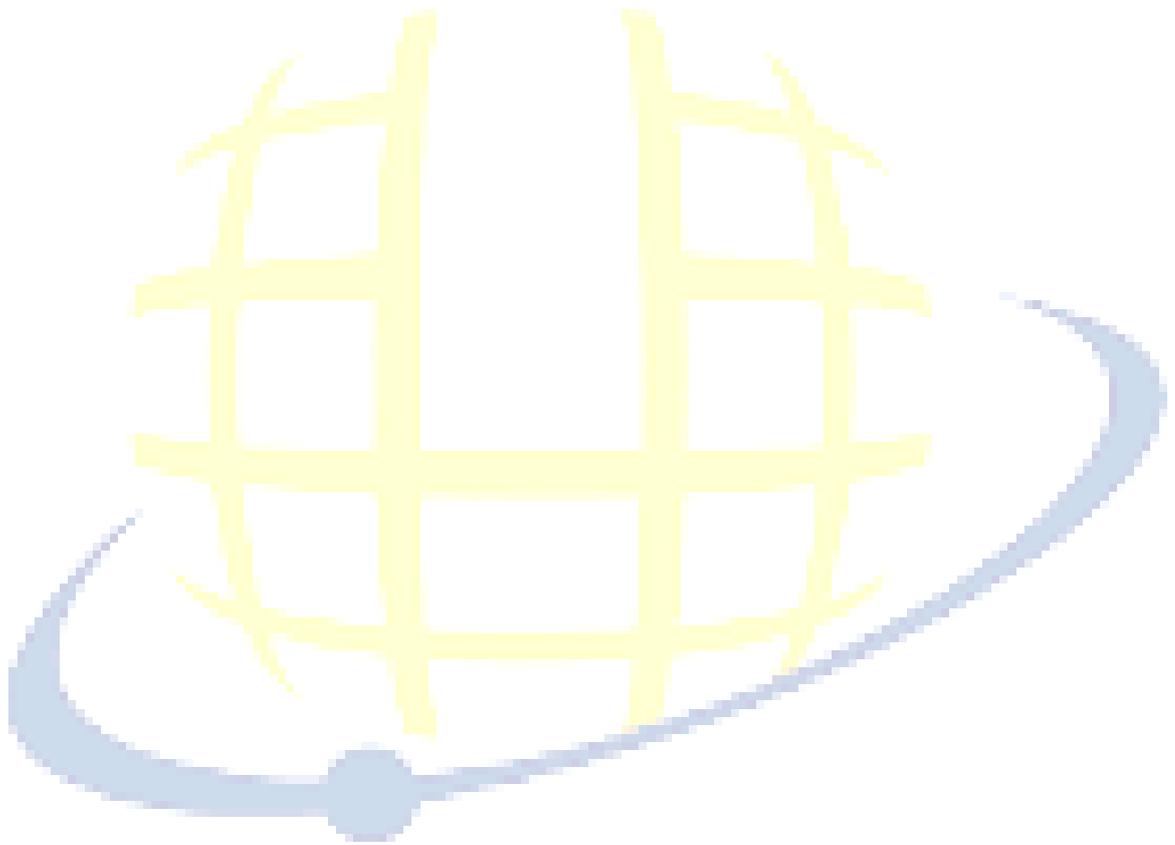
4. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Foram encontrados aproximadamente 1400 trabalhos publicados derivados do cruzamento das palavras utilizadas para busca. Entretanto direcionei a pesquisa para estudos de diagnósticos baseados em biomarcadores relacionados ao autismo. A busca por um indicador biológico que possa através de uma pequena amostra biológica trazer o diagnóstico, hoje obtido com tanta complexidade, continuam movendo a comunidade científica, esperando poder decifrar fatores de risco para os indivíduos afetados e os tratamentos mais adequados (Rego, 2012). Ao escrever sobre análises genéticas e estratégias para associações de estudos, cientistas têm avançado na área de identificação do autismo. O progresso da pesquisa genômica permite que tenhamos uma melhoria em estudos de ligações genéticas e marcadores de DNA. Tendo apresentado uma notável contribuição para o progresso diagnóstico do TEA. Disponibilizando cada vez mais material genético para análise, amostras biológicas de boa qualidade vêm sendo analisadas e construindo uma biblioteca onde pesquisadores tem acesso e podem realizar novos testes e levantar novas hipóteses para diagnósticos e tratamentos relacionados ao TEA. Estudos apontam que análises na estrutura e fisiologia cerebral, perímetro encefálico e perfil metabólico e genético, podem ser elencados como marcadores para o diagnóstico do TEA. Mesmo com muito interesse no assunto e grande esclarecimento nos últimos anos, converter biomarcadores em diagnósticos precisos ainda é um grande desafio.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em muitas as esferas, social, psicológica, genética, médica, laboratorial desenvolvem estudos relacionados à origem, causa e tratamentos para o Transtorno do Espectro Autista. Buscando auxiliar inúmeras famílias com indivíduos acometidos por esse distúrbio de desenvolvimento complexo, com características evidentes ainda nos primeiros anos de vida, quando a criança não responde ao próprio nome, dificuldade na comunicação, falta de entendimento em brincadeiras de faz de conta. Dependendo de uma avaliação realizada por uma equipe multidisciplinar sobre o comportamento da criança e relatos dos cuidadores direcionada ao desenvolvimento

e comportamentos do indivíduo usando medidas padronizadas. Após realizar o estudo pude concluir que a genética é um fator determinante para o autismo. Sendo essa de difícil compreensão devido a sua complexidade, pois não faz parte de um único gene ou cromossomo, mas por vezes uma série de anomalias relacionadas que por sua diversidade fenotípica que leva a uma maior combinação genética. Não sendo uma análise isolada de gens que determina o autismo, mas sim um estudo complexo de análise.



REFERÊNCIAS

ALVES, Cinthya Gabrielle Conserva; DAMACENO, Marina Mousinho De Pontes; GUEDES, Tâmara Albuquerque Leite; LAVOR, Mattheus De Luna Seixas Soares; LOPES, Catarina Nóbrega; MENINO, Maria Eliziane Guimarães; SILVA, Ludmyla Alves Da. **O Autismo: Aspectos Genéticos E Seus Biomarcadores: Uma Revisão Integrativa.** Brazilian Journal Of Health Review, Curitiba, V.4, N.1.P.3274-3289 jan./Feb.2021. Disponível em: <https://Ojs.Brazilianjournals.Com.Br/Ojs/Index.Php/Bjhr/Article/View/24948/19891>. Acesso Em 04/03/2023.

AMORIM, Márcia Rodrigues; BELLO, Lamim; CASTRO, Helena Carla Murilo; COSTA, Fabrício Da Mota Ramalho; EVANGELHO, Victor Gustavo Oliveira. **Autismo No Brasil: Uma Revisão Sobre Estudos Em Neurogenética.** Revista Neurociência 2021;29:1-20. Disponível em <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/12440/8980>. Acesso em: 15/02/2023.

BAKIAN, Av; MAENNER, Mj; SHAW, Ka *et al.* **Prevalência e características do transtorno do espectro do autismo entre crianças de 8 anos – rede de monitoramento de deficiências de desenvolvimento e autismo, 11 locais, Estados Unidos, 2018.** MMWR, Surveill Summ, 2021. Disponível em <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss7011a1íconeexterno>. Acesso 26/02/2023.

BARBOSA, Kássia Isabel; LIMA, Bruna Soares De Souza; MARTINS, Antônio Augusto Emerick; PIMENTA, Natália Maria Riêra; TENSOL, Izanara Karla Ventura; VIANA, Ana Clara. **Autismo: Uma Revisão Integrativa.** Saúde Dinâmica Revista Científica Eletrônica Faculdade Dinâmica Do Vale Do Piranga 5ª Edição 2020 Ano Nº3 . 2º Semestre De 2020. Disponível em: <http://143.202.53.158/index.php/sausedinamica/article/view/40/43>. Acesso em 20/03/2023.

BARCELOS, Luisa Freire; BEZERRA, Letícia Figueiredo; MASERA, Carolina de Sena; MEDINA, Cristina Touguinha Neves; SOUTO, Laura Olívia Tavares; POGUE, Robert Edward; **O espectro autista e a sua complexidade genética e clínica: uma revisão integrativa da literatura.** Revista de Medicina e Saúde de Brasília, 2019.

BETANCUR C. **Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting.** Brain Res. 2011; 1380:42-77. Review. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/YMg4cNph3j7wfttqmKzYsst/?lang=pt#>. Acesso em: 03/07/2023.

BOSSO, Rosa Maria do Vale. COUTINHO, João Victor Soares Coriolano. **Autismo e genética: uma revisão de literatura.** Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v.8, n.1, Pub.4, Janeiro 2015. Disponível em <https://s3.us-east->

1.amazonaws.com/assets.unitpac.com.br/arquivos/coppex/revista%20volume%208/artigo4-1.pdf. Acesso em 29/05/2023

BRANCO, Elisa Varela. **Caracterização Genótipo-Fenótipo em novas Síndromes associadas ao Transtorno do Espectro Autista**. Dissertação de Mestrado. Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo. Departamento de Genética e Biologia Evolutiva. São Paulo, 2019. Disponível em https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/41/41131/tde-20012020-101726/publico/Elisa_Branco_CORRIG.pdf. Acesso em 24/03/2023.

CARVALHEIRA, Gianna; FERNANDES, Maysa Soares De Camargo; MALINVERNI, Andréa Cristina De Moraes. **Genética Do Autismo: É Possível Compreender A Sua Herdabilidade?** Ensino, Pesquisa E Extensão: Contribuições, Reflexões E Perspectivas. SP 202. Disponível em http://www.foxtablet.com.br/wp-content/uploads/2021/11/e-book_ensino_pesquisa_extensao-1.pdf#page=78. Acesso em 26/02/2023.

CASA CIVIL. **Sistema Estadual De Legislação**, Lei 17555 - 30 De Abril De 2013. Disponível em: <https://www.legislacao.pr.gov.br/legislacao/pesquisarAto.do?action=exibir&coAto=93348&indice=1&totalRegistros=1&dt=2.3.2020.13.13.20.771>. Acesso em: 24/02/2022.

FERNANDES, Conceição Santos; GIRIANELLI, Vania; TOMAZELLI, Jeane; Reis. **Diagnóstico De Autismo No Século XXI: Evolução Dos Domínios nas Categorizações Nosológicas**. Scielo - Scientific Electronic Library Online Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-6564e200027>. Acesso em 24/02/2023.

GERALDO, Valéria Gandolfi. Epidemiologia do Autismo. Clínica Neuro Gandolfi. Setembro/2020. Disponível em <https://www.clinicaneurogandolfi.com/post/epidemiologia-do-autismo>. Acesso 22/03/2023.

ISAÍAS, Jorge Miguel dos Reis. **Prevalência e Etiologia de Transtornos do Espectro do Autismo: O que mudou nos últimos cinco anos?** Covilhã, 2019. Disponível em https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/8707/1/6964_14763.pdf. Acesso em 25/03/2023.

LAUREANO, Claudia de Jesus Braz. **Recomendações projetuais para ambientes com atendimento de terapia sensorial direcionados a crianças com autismo**; Florianópolis 2017. Disponível em <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/180532/348920.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em 06/02/2023.

LIBERALESSO, Paulo. **Novo Estudo De Prevalência De Autismo 1 Em 30**. Revista Autismo. Live Instagram 01/08/2022. Disponível Em https://www.instagram.com/p/CgvITaNPNEt/?utm_source=ig_embed&ig_rid=8604f68d-eb2f-4b18-b75a-59fa551bb400. Acesso 24/03/2023.

MARQUES, Isabela. **Qual a prevalência do autismo no Brasil**. Genial Care. Disponível em: <https://genialcare.com.br/blog/prevalencia-do-autismo-no-brasil/>. Acesso 03/03/2023.

PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. **Lei Nº 12.764, De 27 De Dezembro De 2012**. Casa Civil; Subchefia Para Assuntos Jurídicos. Disponível em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2012/lei/l12764.htm. Acesso em 24/02/2023.

REGO, Sara Weisz Sampaio Estrela. **Autismo: Fisiopatologia e Biomarcadores**. Universidade da Beira Interior, Portugal, 2012. Disponível em <https://www.proquest.com/openview/d03f3c5512ea14451686295d701a8b52/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y>. Acesso em 29/05/2023.

ROSAN, Dante Bruno Avanso. **Alterações Genômicas e Transtornos Neuropsiquiátricos em Familiares de Autistas**. Repositório Institucional Unesp, 2019 São Jose Do Rio Preto. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/181106>. Acesso em: 24/02/2023.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ. **Transtorno do espectro autismo (tea)**. Disponível Em: <https://www.saude.pr.gov.br/pagina/transtorno-do-espectro-autismo-tea>. Acesso em 03/06/2023.

SILVA. Ana Beatriz Barbosa. **Mundo Singular - Entenda o Autismo**, Rio de Janeiro. ED. Fontanar, 2012.

SILVA, M.; MULICK, J. A. **Diagnosticando o transtorno autista: aspectos fundamentais e considerações práticas**. *Psicologia: Ciência e Profissão*, v.29, n.1, p.116-131, 2009.

ZANON, Regina Basso. BACKES, Bárbara. BOSA, Cleonice Alves. **Identificação dos Primeiros Sintomas do Autismo pelos Pais**. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*. Jan – Mar, 2014, Vol. 30 n. 1, pp. 25-33.