



## AUTISMO E SEUS IMPACTOS NO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR

## AUTISM AND ITS IMPACTS ON NEUROPSYCHOMOTOR DEVELOPMENT

## EL AUTISMO Y SUS IMPACTOS EN EL DESARROLLO NEUROPSICOMOTOR

Luana Tavares Neves<sup>1</sup>  
Laissa Giong Spillari<sup>2</sup>  
Talma Reis Leal Fernandes<sup>3</sup>  
Sandra Cristina Catelan-Mainardes<sup>4</sup>

DOI: 10.54751/revistafoco.v17n5-074

Received: April 12<sup>th</sup>, 2024

Accepted: May 03<sup>rd</sup>, 2024



### RESUMO

A presente revisão objetiva compreender a relação do Transtorno do Espectro Autista (TEA) com o desenvolvimento neuropsicomotor atípico das crianças que apresentam essa síndrome. O TEA caracteriza-se como um Transtorno Global do Desenvolvimento, que leva a diferenças anatômicas e funcionais do sistema nervoso e está relacionado com apresentações clínicas que geram dificuldades e estigmas comportamentais, e por conseguinte, nas relações sociais. Devido a sua sintomatologia heterogênea, é evidenciada uma grande importância médica e parental do conhecimento dos sinais que a criança que futuramente será diagnosticada com TEA apresenta em seu desenvolvimento. A partir disso, o estudo de cunho bibliográfico apresentado, se deu na forma de revisão integrativa de literatura, partindo das referências dos anos de 2018-2023, buscadas nas bases de dados Scielo e PubMed. Perante os achados, as evidências científicas foram organizadas e previamente selecionadas, a partir dos critérios de verificação do método PRISMA, e então os textos foram analisados para que fossem reunidos os elementos confluentes para a escrita da revisão. A pesquisa permitiu estabelecer uma relação causal entre o TEA e os aspectos anatômicos, moleculares e genéticos, sendo que isso fica demonstrado em manifestações externas, podendo auxiliar no diagnóstico precoce. Então, destaca-se a importância de tal temática para a contribuição científica, uma vez que, auxilia no diagnóstico precoce, e

<sup>1</sup>Graduanda em Medicina. Universidade Cesumar (UNICESUMAR) - campus Maringá. Av. Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá - PR, CEP: 87050-900. E-mail: [luanataneves@gmail.com](mailto:luanataneves@gmail.com)

<sup>2</sup>Graduanda em Medicina. Universidade Cesumar (UNICESUMAR) - campus Maringá. Av. Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá - PR, CEP: 87050-900. E-mail: [ra-22023779-2@alunos.unicesumar.edu.br](mailto:ra-22023779-2@alunos.unicesumar.edu.br)

<sup>3</sup>Doutora em Ciências Biológicas. Universidade Cesumar (UNICESUMAR) - campus Maringá. Av. Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá - PR, CEP: 87050-900. E-mail: [talma.fernandes@unicesumar.edu.br](mailto:talma.fernandes@unicesumar.edu.br)

<sup>4</sup>Mestre em Ciências Biológicas. Universidade Cesumar (UNICESUMAR) - campus Maringá. Av. Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá - PR, CEP: 87050-900. E-mail: [sandra.mainardes@unicesumar.edu.br](mailto:sandra.mainardes@unicesumar.edu.br)

promove um melhor prognóstico para as crianças que possuem o TEA, melhorando sua qualidade de vida.

**Palavras-chave:** Desenvolvimento neuropsicomotor; DNPM; Transtorno do Espectro Autista; transtorno autístico.

### ABSTRACT

This review aims to understand the relationship between Autism Spectrum Disorder (ASD) and the atypical neuropsychomotor development of children who present this syndrome. ASD is characterized as a Pervasive Developmental Disorder, which leads to anatomical and functional differences in the nervous system and is related to clinical presentations that generate behavioral difficulties and stigma, and therefore, in social relationships. Due to its heterogeneous symptoms, it is evident that there is great medical and parental importance in knowing the signs that children who will be diagnosed with ASD in the future present in their development. From this, the bibliographic study presented was in the form of an integrative literature review, based on references from the years 2018-2023, searched in the Scielo and PubMed databases. Given the findings, the scientific evidence was organized and previously selected, based on the PRISMA method verification criteria, and then the texts were analyzed to bring together the confluent elements for writing the review. The research made it possible to establish a causal relationship between ASD and anatomical, molecular and genetic aspects, which is demonstrated in external manifestations and can assist in early diagnosis. Therefore, the importance of this topic for the scientific contribution stands out, since it helps in early diagnosis, and promotes a better prognosis for children who have ASD, improving their quality of life.

**Keywords:** Neuropsychomotor development; NPMD; Autism Spectrum Disorder; autistic disorder.

### RESUMEN

La presente revisión tiene como objetivo comprender la relación entre el Trastorno del Espectro Autista (TEA) y el desarrollo neuropsicomotor atípico de los niños que presentan este síndrome. El TEA se caracteriza como un Trastorno Generalizado del Desarrollo, que conlleva diferencias anatómicas y funcionales en el sistema nervioso y se relaciona con presentaciones clínicas que generan dificultades conductuales y estigma, y por ende, en las relaciones sociales. Debido a su heterogeneidad de síntomas, es evidente que existe gran importancia médica y parental en conocer las señales que presentan en su desarrollo los niños que serán diagnosticados con TEA en un futuro. A partir de esto, el estudio bibliográfico presentado tuvo la forma de una revisión integradora de la literatura, basada en referencias de los años 2018-2023, buscadas en las bases de datos Scielo y PubMed. Ante los hallazgos, se organizó y seleccionó previamente la evidencia científica, con base en los criterios de verificación del método PRISMA, y luego se analizaron los textos para reunir los elementos confluentes para la redacción de la reseña. La investigación permitió establecer una relación causal entre el TEA y aspectos anatómicos, moleculares y genéticos, lo que se demuestra en manifestaciones externas y puede ayudar en el diagnóstico precoz. Por lo tanto, se destaca la importancia de este tema para el aporte científico, ya que ayuda en el diagnóstico temprano, y promueve un mejor pronóstico de los niños que tienen TEA, mejorando su calidad de vida.

**Palabras clave:** Desarrollo neuropsicomotor; DNPM; Desorden del Espectro Autista; trastorno autístico.

## 1. Introdução

O desenvolvimento infantil ou neuropsicomotor (DNPM) consiste numa gama de possibilidades de aquisições cognitivas, motoras, sociais e afetivas com início na fase neonatal de um indivíduo. Constitui um período de desenvolvimento complexo e dinâmico, mas também crítico, devido à intensa plasticidade cerebral e, portanto, sujeito à influência de diversos fatores (Araujo et al., 2018 ; Melo et al., 2020).

Segundo Melo et al. (2020), o prejuízo no DNPM de muitas crianças pode estar associado a condições clínicas, como Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDHA), Transtorno do Espectro Autista (TEA), desordem do desenvolvimento na coordenação , entre outras causas isoladas ou associadas a deficiências neurológicas e/ou síndromes.

O TEA está entre os transtornos de neurodesenvolvimento mais comuns, tendo aumentado de forma exponencial na população mundial, estimando-se que esteja presente em 1 em cada 54 crianças em idade escolar (Vito; Santos, 2020; Takahashi et al., 2020; Grzadzinski et al., 2021).

De acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID) o autismo infantil é considerado um Transtorno Global do Desenvolvimento designado pelo CID10-F84.0 e caracterizado por um conjunto de condições que geram dificuldades de comunicação, prejudicando a interação social dos indivíduos acometidos (Brasil, 2022).

O autismo recebeu a denominação de Transtorno do Espectro Autista a partir de 2013, sendo que atualmente abrange os diversos níveis e graus de acometimento das habilidades nas crianças. A palavra espectro representa a variabilidade na apresentação do transtorno, bem como a heterogeneidade dos sintomas. Além disso, os sinais podem, muitas vezes, se desenvolverem gradativamente, ou já estarem presentes nos dias iniciais da vida. O diagnóstico é clínico e pode ser confirmado oficialmente somente após os 3 anos de idade, o que não impede o rastreio e intervenção em crianças com suspeita do TEA antes desse período (Homercher et al., 2020; Ilitchenco; Ribas, 2022).

Crianças com TEA apresentam alterações no sistema nervoso central

(SNC), em áreas cerebrais como hipocampo, amígdalas, corpo caloso, maturação do córtex cerebral frontal e desenvolvimento irregular dos neurônios do sistema límbico. O DNPM dessas crianças é atípico, apresentando distúrbios do movimento em padrões estereotipados; dificuldade para interagir socialmente, preferindo o isolamento; dificuldades na comunicação com uso repetitivo da linguagem; atitudes, gestos e expressões faciais que não expressam o que sente (Santos; Melo, 2018). É importante ressaltar o prejuízo de habilidades da rotina diária dessas crianças, desde brincar, correr e andar, até conversar, compreender e relacionar-se com o outro (Vito; Santos, 2020).

Apesar da alta prevalência, o diagnóstico tardio é uma realidade em todo o mundo e também no cenário brasileiro (Homercher et al., 2020). De acordo com Santos e Melo (2018), isso se deve porque a identificação do TEA ocorre inicialmente pela alteração e/ou atraso da fala e a família normalmente demora para perceber e procurar ajuda profissional, perdendo uma fase fundamental do período de neuroplasticidade da criança.

Portanto, detectar os sinais do transtorno, quando os circuitos neurais estão maleáveis à formação de memórias e ao aprendizado, possibilita uma intervenção precoce e mais efetiva (Homercher et al., 2020; Itchenco; Ribas, 2022).

Mediante ao exposto e da importância de compreender os impactos do TEA no DNPM, esta revisão de literatura visa fornecer subsídios para que os profissionais possam avaliar de maneira mais precisa os sinais comportamentais, cognitivos e motores que as crianças com TEA apresentam, de forma a aprimorar o diagnóstico e intervenção precoces na prática médica, contribuindo para melhorar a qualidade de vida dessas crianças.

## **2. Materiais e Métodos**

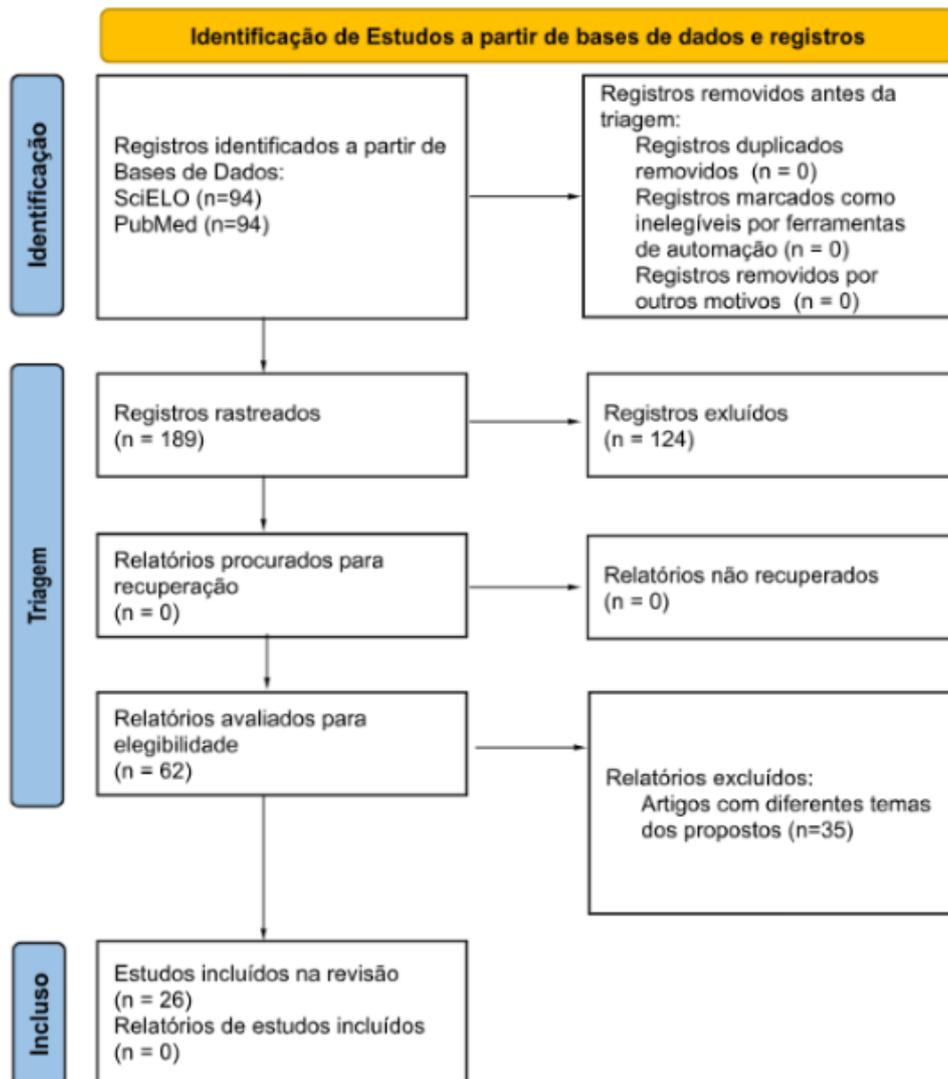
Trata-se de uma revisão de literatura integrativa que, segundo Selltiz et al. (1965); Oliveira (2011), objetiva descrever uma situação em detalhes, permitindo relacionar os eventos característicos de um determinado grupo abrangido em tal situação. Para identificar os artigos acerca da temática, utilizou-

se os descritores “Transtorno do Espectro Autista” e “Transtornos Globais do Desenvolvimento”. Foram empregados os seguintes critérios de inclusão: artigos científicos originais publicados em português e inglês no período de 2018 a 2023, além de artigos que relacionassem crianças de 0 a 23 meses de idade. O escore Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (Prisma) e PRISMA 2020 flow diagram serviram como ferramentas de verificação e pontuação de credibilidade das fontes utilizadas. A análise dos artigos encontrados foi feita de forma descritiva e esses foram apresentados em um quadro sinóptico que contemplou os seguintes aspectos: autor, ano de publicação, título, objetivo, metodologia e conclusão.

### **3. Resultados**

A estratégia de busca resultou em um total de 189 artigos, dos quais 27 foram selecionados para a revisão por terem atendido os critérios de inclusão, desses, 26 estão escritos em língua inglesa e um em língua portuguesa. A Figura 1 representa o fluxograma PRISMA e demonstra a ordem de seleção e os motivos de exclusão das publicações avaliadas para elegibilidade na revisão.

Figura 1. Fluxograma de Itens de Relatório Preferenciais para revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA) mostrando a identificação, triagem e trabalhos incluídos no artigo.



Fonte: Neves et al, 2024.

A Tabela 1 resume, em ordem cronológica, as principais informações de cada publicação selecionada para revisão, contendo as seguintes categorias: autor, ano de publicação, título da publicação, objetivos, metodologia e conclusões.

Tabela 1: Descrição dos artigos revisados.

<b>Autor/Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Conclusão</b>
Macari et al., 2018	Emotional Expressivity in Toddlers With Autism Spectrum Disorder	Abordar algumas lacunas no conhecimento sobre EE (expressividade emocional) de crianças com TEA	Estudo de caso-controle	Crianças com TEA exibem uma resposta silenciosa à ameaça e uma acentuada ao bloqueio de objetivos, enquanto a capacidade de expressar emoções positivas parece intacta
Posar, A., Visconti, P., 2018	Sensory abnormalities in children with autism spectrum disorder	Resumir as principais características das anomalias sensoriais e as implicações na interpretação de vários sinais e sintomas do TEA	Foi realizada uma pesquisa no PubMed sobre as anormalidades sensoriais em indivíduos (particularmente crianças) com transtorno do espectro do autismo	A reatividade sensorial atípica de sujeitos com TEA pode ser a chave para a compreensão de muitos dos seus comportamentos anormais
Raghavan et al., 2018	Fetal and Infancy Growth Pattern, Cord and Early Childhood Plasma Leptin, and Development of Autism Spectrum Disorder in the Boston Birth Cohort	Entender se os níveis elevados de leptina observados em pessoas com TEA estão relacionados ao rápido ganho de peso durante a infância	O estudo incluiu 822 crianças da BBC, que foram recrutadas ao nascer e acompanhadas prospectivamente até 2015.	O ganho de peso extremamente rápido durante a infância e os níveis elevados de leptina durante a primeira infância foram independentemente associados a um maior risco de TEA
Zhang, et al., 2018	Response to name and its value for the early detection of developmental disorders: Insights from autism spectrum disorder, Rett syndrome, and fragile X syndrome. A perspectives paper	Revisar a literatura sobre a resposta ao próprio nome em diferentes transtornos do desenvolvimento, durante os primeiros 24 meses de vida, e relatar dados comparativos sobre a resposta ao próprio nome entre as síndromes	Na parte 1: revisão literária. Na parte 2: análise de vídeo retrospectiva	A resposta ao próprio nome pode ser um parâmetro potencial de interesse em um modelo abrangente de detecção precoce
<b>Autor/Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Conclusão</b>

Adamson et al., 2019	An Expanded View of Joint Attention: Skill, Engagement, and Language in Typical Development and Autism	Ampliar a visão da atenção conjunta, passando de uma visão que se concentra principalmente nas habilidades discretas de atenção conjunta e nos estados de envolvimento conjunto das crianças durante as interações	Os participantes do estudo foram recrutados de um projeto de detecção precoce de TEA que rastreou o risco de TEA em consultórios pediátricos privados e clínicas públicas de atenção primária na área metropolitana de Atlanta	As habilidades de atenção conjunta de uma criança e o desenvolvimento conjunto durante as interações entre pais e filhos, obtêm uma noção mais ampla de quando as crianças estão se desenvolvendo no ritmo ou não
Cortez, A., Fernandes, F., 2019	Autopercepção de crianças com distúrbio do espectro do autismo e a percepção de fonoaudiólogos sobre suas habilidades de leitura e escrita	Investigar a autopercepção de crianças com distúrbio do espectro do autismo, no que se refere às suas habilidades de leitura e escrita, e comparar com a percepção de seus terapeutas	Estudo feito com dez crianças com diagnóstico de TEA, atendidas, semanalmente, no Laboratório de Investigação Fonoaudiológica dos Distúrbios do Espectro do Autismo da FMUSP, por seus terapeutas	Nem sempre as crianças com distúrbio do espectro do autismo possuem autopercepção realista sobre suas habilidades de leitura e escrita
Heuer et al., 2019	An Exploratory Examination of Neonatal Cytokines and Chemokines as Predictors of Autism Risk: The Early Markers for Autism Study	Examinar se os níveis de citocinas/quimiocinas nas manchas sanguíneas de triagem neonatal poderiam fornecer marcadores precoces para o risco de TEA.	Estudo caso-controle de base populacional.	O desenvolvimento de testes de manchas de sangue neonatais para os níveis de citocinas/quimiocinas pode levar à identificação de biomarcadores que fornecem uma avaliação precisa do risco de TEA no nascimento.
Mckinnon, et al., 2019	Restricted and Repetitive Behavior and Brain Functional Connectivity in Infants at Risk for Developing Autism Spectrum Disorder	Compreender a relação do surgimento dos comportamentos restritos e repetitivos (RRBs), e a função cerebral subjacente ao surgimento desses comportamentos, em bebês com TEA	Abordagem baseada em dados	Validade da construção das subcategorias de comportamentos restritos e repetitivos em bebês e implicam substratos neurais específicos para futuras intervenções direcionadas aos RRBs
Miller et al., 2019	Diagnosing Autism Spectrum Disorder in Children with Low Mental Age	Examinar o impacto do nível de desenvolvimento no diagnóstico de TEA e na apresentação de sintomas de autismo em crianças	Os participantes foram 653 crianças com TEA ou TGD, retiradas de uma grande investigação em vários locais	Os resultados apoiam o diagnóstico de TEA em crianças com baixa idade mental

		muito novas e com atraso cognitivo	sobre a detecção precoce de TEA	
Pierce et al., 2019	Evaluation of the Diagnostic Stability of the Early Autism Spectrum Disorder Phenotype in the General Population Starting at 12 Months	Examinar a estabilidade diagnóstica do TEA e comparar essa estabilidade com a de crianças com outros distúrbios	Estudo de Coorte	Os resultados sugerem que um diagnóstico de TEA torna-se estável a partir dos 14 meses de idade e, em geral, é mais estável do que outras categorias diagnósticas
Pollak, et al., 2019	Neuropsychiatric phenotypes and a distinct constellation of ASD features in 3q29 deletion syndrome: results from the 3q29 registry	Expandir a compreensão do TEA e sua relação com a deleção da 3q29	Estudo caso-controle	A amostra de 3q29Del se mostrou significativamente enriquecida para diagnóstico de TEA
Schmidt et al., 2019	Neonatal vitamin D status in relation to autism spectrum disorder and developmental delay in the CHARGE case-control study	Relacionar a vitamina D com o neurodesenvolvimento normal e função cognitiva e comportamental, e sua relação com o diagnóstico posterior de TEA e DD	Estudo caso-controle	A quantidade de vitamina D neonatal pode estar associada com TEA em mulheres e atraso no desenvolvimento em crianças brancas
Swanson et al., 2019	Early language exposure supports later language skills in infants with and without autism	Associar a maneira como os pais comunicam-se com seus bebês e o posterior diagnóstico de transtorno do espectro autista	Estudo Longitudinal	O ambiente de linguagem é um meio de apoiar o desenvolvimento de bebês com TEA
<b>Autor/Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Conclusão</b>
Girault, J. B., Piven, J., 2020	The Neurodevelopment of Autism from Infancy Through Toddlerhood	Delinear o curso do tempo de desenvolvimento do surgimento de fenótipos neurais relacionados ao TEA	Revisão bibliográfica	Fenótipos cerebrais derivados de neuroimagem fornecem uma distinção entre bebês em risco de TEA e crianças com desenvolvimento típico
Mordaunt et al., 2020	Cord blood DNA methylome in newborns later diagnosed with autism spectrum disorder reflects early dysregulation of neurodevelopmental	Examinar a metilação antes do início dos sintomas, e correlacionar a metilação do recém-nascido com medições clínicas quantitativas aos	Estudo de Coorte	Foi detectada uma assinatura distinta de metilação do DNA no sangue do cordão umbilical em regiões reguladoras de genes relevantes para

	and X-linked genes	36 meses		o neurodesenvolvimento fetal precoce
Takahashi et al., 2020	Association of Genetic Risks With Autism Spectrum Disorder and Early Neurodevelopmental Delays Among Children Without Intellectual Disability	Testar se um escore de risco poligênico (PRS) para TEA está associado ao progresso do neurodesenvolvimento aos 18 meses de idade e traços de TEA aos 6 anos de idade entre crianças da população em geral	Estudo de coorte	Os sistemas imunológicos e a sinalização do glutamato podem ser vias comuns associadas a traços de TEA e progresso do neurodesenvolvimento
Terloyeva et al., 2020	Meconium androgens are correlated with ASD-related phenotypic traits in early childhood in a familial enriched risk cohort	Analisar o aumento dos andrógenos como fator de risco para TEA.	Estudo de coorte	Sugere que o sexo dos irmãos mais velhos com autismo deve ser considerado como uma variável biológica.
<b>Autor/Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Autor/Ano</b>	<b>Título</b>
Fang et al., 2021	Autism-associated synaptic vesicle transcripts are differentially expressed in maternal plasma exosomes of physiopathologic pregnancies	Determinar os perfis dinâmicos de SVATs expressos em exossomos circulantes (EXs) de crianças autistas e mulheres grávidas em diferentes idades gestacionais	Fang et al., 2021	Autism-associated synaptic vesicle transcripts are differentially expressed in maternal plasma exosomes of physiopathologic pregnancies
Grzadzinski, et al., 2021	Pre-symptomatic intervention for autism spectrum disorder (ASD): defining a research agenda	Fornecer a estrutura conceitual necessária para identificar bebês que podem se beneficiar da intervenção pré-sintomática, bem como intervenção inicial	Grzadzinski, et al., 2021	Pre-symptomatic intervention for autism spectrum disorder (ASD): defining a research agenda
Miller, et al. 2021	Repetitive behavior with objects in infants developing autism predicts diagnosis and later social behavior as early as 9 months	Avaliar o comportamento repetitivo com objetos em bebês com risco para TEA	Miller, et al. 2021	Repetitive behavior with objects in infants developing autism predicts diagnosis and later social behavior as early as 9 months

Autor/Ano	Título	Objetivo	Autor/Ano	Título
Hage, et. al., 2022	Social Communication and pragmatic skills of children with Autism Spectrum Disorder and Developmental Language Disorder	Avaliar as habilidades comunicativas, pragmáticas e sociais de crianças com TLD, TEA e DLD	Todos os participantes responderam a um questionário, e os dados foram submetidos à análise estatística	As crianças com TEA apresentaram prejuízos sociais e pragmáticos mais significativos do que aqueles apresentados pelas crianças com TDL
Kim et al., 2022	Neonatal chemokine markers predict subsequent diagnosis of autism spectrum disorder and delayed development	Analisar uma gama mais ampla de citocinas e quimiocinas, e seus níveis nas crianças posteriormente diagnosticadas com TEA e atraso no desenvolvimento	Estudo caso-controle de base populacional	Os níveis de quimiocinas medidos em crianças logo após o nascimento podem servir como preditores precoces do desenvolvimento imunológico e neuroimune anormal associado ao TEA e atraso no desenvolvimento (DD)
Losada-puente, L., Bana, M., Asorey, M. J. F., 2022	Family quality of life and autism spectrum disorder: Comparative diagnosis of needs and impact on family life	Detectar as demandas e necessidades diferenciais e comuns nas famílias de crianças com TEA e promover resultados familiares e infantis mais positivos	Abordagem baseada em dados	Concluiu-se a necessidade de adaptação às individualidades familiares para promover sua qualidade de vida
Raghavan et al., 2022	Association between cord blood metabolites in tryptophan pathway and childhood risk of autism spectrum disorder and attention-deficit hyperactivity disorder	Avaliar a associação de triptofano e metabólitos medidos no plasma do sangue do cordão umbilical, e subsequente de diagnóstico médico de TEA e TDAH	Estudo de coorte	Descobriu-se que o 5-MTX no sangue do cordão umbilical no momento do nascimento foi associado ao diagnóstico subsequente de TEA e TDAH
Shen, et al., 2022	Subcortical Brain Development in Autism and Fragile X Syndrome: Evidence for Dynamic, Age- and Disorder-Specific Trajectories in Infancy	Elucidar o início preciso do aumento da amígdala durante a infância, e como ele se relaciona com comportamentos diagnósticos posteriores, como o TEA	Estudo caso-controle	Sugestão de um padrão específico de idade e distúrbio de mudanças cerebrais em cascata que precedem o diagnóstico de autismo
Zhu, et al.,	Placental methylome reveals a	Descobrir um gene de risco de TEA	Estudo de coorte	Identificação de um novo gene de

2022	22q13.33 brain regulatory gene locus associated with autism	anteriormente não caracterizado		risco de TEA ambientalmente responsivo, e relevante para o desenvolvimento do cérebro em uma região até então pouco caracterizada do genoma humano
------	---	---------------------------------	--	--

Fonte: Autores.

#### 4. Discussão

O Transtorno do Espectro Autista é uma síndrome global do desenvolvimento com fortes indícios de base genética, com manifestações diversas e variando de intensidade em cada caso e cujos sinais, normalmente, tem início durante a primeira infância, por volta dos 12 meses de idade (Santos; Melo, 2018; Homercher et al., 2020). O fenótipo comportamental do TEA é atribuído como uma consequência da interação entre predisposições (fatores genéticos e desenvolvimentais) com a aprendizagem ambiental dos infantes (Grzadzinski et al., 2021).

Miller et al. (2019) abordam uma linha do tempo com o surgimento de traços específicos que caracterizam o desenvolvimento neuropsicomotor atípico nas crianças que posteriormente serão diagnosticadas com TEA. As mudanças características se manifestam num período altamente dinâmico do desenvolvimento cerebral, e refletem na expressão dos comportamentos particulares da síndrome (Girault; Piven, 2020; Shen et al., 2022). Isso porque os primeiros anos de vida da criança se caracterizam pela intensa plasticidade cerebral, ou seja, pela modulação morfológica e/ou funcional das células neuronais que alteram sua capacidade de conexões para mais ou menos, dependendo se há ou não estímulo (Araujo et al., 2018). Tal característica faz com que os circuitos cerebrais sejam maleáveis na formação de memórias e no aprendizado, bem como se adaptar a eventos traumáticos (Iltchenco; Ribas, 2022).

O sistema nervoso da criança ainda em desenvolvimento pós-natal apresenta processos anatômicos de maturação das estruturas corticais e subcorticais, que compreendem, dentre outros, a expansão cortical, formação da bainha de mielina, maturação das fibras nervosas e organização funcional dos circuitos neurais. Em crianças com TEA, diferentes achados anatômicos são encontrados em várias áreas do sistema nervoso central, de tal forma que os estudos procuram estabelecer uma relação causal das variantes encontradas com o desenvolvimento do transtorno (Girault; Piven, 2020; Shen et al., 2022).

Alguns trabalhos apresentam evidências sugestivas de hiperexpansão

patológica da área de superfície cortical em indivíduos com TEA, com possível expansibilidade focalizada em alguns lobos corticais, como occipital, temporal e frontal. A hiperexpansão pode ser evidenciada nos padrões de girificação cortical, uma vez que esses refletem a capacidade acomodativa de uma maior área de superfície cortical na calota craniana. Os índices de girificação apresentaram relação com o desenvolvimento atípico no TEA, se mostrando aumentados, ao passo que, no desenvolvimento típico, estariam estáveis. Em adição, o aumento dos volumes de líquido cefalorraquidiano e fluidos extra axiais estão associados com a gravidade do TEA, podendo ser potencialmente utilizados, no início da vida, como biomarcadores robustos do transtorno (Girault; Piven, 2020).

Com relação a outras estruturas, pode-se observar em indivíduos com o transtorno, um processo dinâmico de mudança no volume do corpo caloso, no qual ele aumenta (primeiro ano de vida), estabiliza (segundo ano de vida) e diminui (terceiro ano de vida), além disso, esses indivíduos apresentam menos fibras projetadas para o córtex frontal superior, por possuírem menos regiões dedicadas a saída de tais fibras (Girault; Piven, 2020; Shen et al., 2022). Na amígdala, por outro lado, ocorrem modificações de processos celulares que resultam em um número excessivo de neurônios, aumento da densidade da coluna dendrítica, e, conseqüentemente, aumento exacerbado do seu volume. Tais alterações se correlacionam com as manifestações comportamentais e na comunicação deficitária, evidenciando a importância da anatomia na apresentação sintomática da síndrome (Santos; Melo, 2018; Girault; Piven, 2020).

As alterações no SNC culminam no desenvolvimento neuropsicomotor atípico das crianças com TEA (Santos; Melo, 2018). Elas apresentam comprometimentos na comunicação que afetam sua capacidade de manter relacionamentos e demonstrar interesse por diversos temas, ainda, possuem padrões comportamentais restritos e repetitivos ou estereotipados (Hage et al., 2022; Kim et al., 2022). As crianças acometidas preferem brincar sozinhas e podem ser indiferentes à intenção de outro em compartilhar a brincadeira, demonstram menos curiosidade, restrição no pensamento imaginativo e pouco

prazer no contato físico (Cortez; Fernandes, 2019; Homercher et al., 2020). Quando se trata de relações sociais e comunicação interpessoal, apresentam um característico déficit persistente de ambas vertentes, dificultando sua reciprocidade social, sua comunicação verbal e, dessa forma, seu convívio na sociedade (Hage et al., 2022). Como consequência do déficit comunicacional contempla-se a dificuldade de compreender humor, ironia e interpretação da comunicação não-verbal, além da dificuldade de utilizar sutilezas na linguagem (Swanson et al., 2019).

Um outro ponto comumente estudado é a resposta ao próprio nome, considerado um comportamento crítico do desenvolvimento comunicativo, sendo que esse sinal é normalmente observado concomitantemente a outros déficits sociais como afeto positivo recíproco, envolvimento com brincadeiras, falta de resposta e de iniciar atenção conjunta, dentre outros (Zhang et al., 2018).

Segundo Homercher et al. (2020), não apenas a interação social deve chamar atenção, mas, deve-se observar logo nos primeiros meses de vida, o fato do bebê não buscar o olhar do cuidador ou buscá-lo em menor frequência. De fato, identificar bebês com alta probabilidade de desenvolver TEA, mesmo antes do aparecimento dos sintomas típicos, poderá propiciar intervenção precoce durante uma janela potencialmente mais sensível do desenvolvimento neural (Grzadzinski et al., 2021).

Somado aos déficits na linguagem e comunicação social, o diagnóstico do TEA inclui comportamentos restritivos e repetitivos, normalmente padronizados (Hage et al., 2022). Esses comportamentos estão associados com alterações que geram consequências em desempenhar tarefas, controle cognitivo e funcionamento executivo, sendo limitadores das oportunidades de acesso a informações importantes para o desenvolvimento social (Mckinnon et al., 2019).

Apesar das dificuldades de relacionamento das crianças com TEA, estudo longitudinal realizado por Swanson et al. (2019) demonstrou uma associação positiva de melhoria nas habilidades futuras de linguagem para bebês que ouviram mais a fala do cuidador. Esses autores, portanto, concluíram que os ambientes familiar e educativo estão fortemente associados a tendências de melhores ou piores resultados futuros, conforme estímulos.

Homercher et al. (2020) ainda relatam prejuízos na integração da percepção sensorial, distúrbios na coordenação motora e disfunções na alimentação e no sono em indivíduos com TEA. Acerca das alterações sensoriais, relata-se a insensibilidade a certos odores e sabores, bem como a temperaturas acentuadas ou à dor; ainda, falta de resposta ao som ou em outros momentos, reação à pequenos ruídos, mostrando inconsistência. Respostas desproporcionais também são verificadas, como ir aos prantos quando alguém toca no seu corpo, mas, não reagir de forma sensível ao sofrer uma queda.

De acordo com Melo et al. (2020), as crianças com o transtorno podem também manifestar atrasos psicомotores em outras áreas, tais como, em esquema corporal e organização espacial e temporal. Achados esses que corroboram com o trabalho de Homercher et al. (2020), onde mães relataram um atraso significativo nas aquisões motoras de seus filhos em relação a indivíduos típicos e também com o trabalho de Santos e Melo (2018) que concluiu que essas crianças apresentam comprometimentos em relação a sua idade cronológica, tais como: motricidade global (4 anos de atraso); equilíbrio (3 anos de atraso), linguagem/organização temporal (4 anos de atraso) e motricidade fina atrasada em 1 ano.

Apesar de todas as alterações descritas ter início precoce, a identificação dessas questões, principalmente comportamentais de fala e linguagem, levam, geralmente, a família a buscar um profissional de forma tardia (Santos; Melo, 2018). Nesse contexto, nas duas últimas décadas, os estudos focaram em identificar precocemente a probabilidade de a criança desenvolver TEA, em que progressos significativos foram alcançados quanto a compreensão de marcadores comportamentais e biológicos que precedem um diagnóstico (Grzadzinski et al., 2021).

Em um estudo de coorte realizado por Takahashi et al. (2020), a partir do escore de risco poligênico tornou-se possível a observação do enriquecimento de genes que codificam receptores importantes para as sinapses neurais, especialmente as glutamatérgicas, sendo eles DRD2, DRD3, GABBR1, GRM2 e HTR1A. A ativação desses receptores implica na via de sinalização acoplada à proteína G inibidora da adenilato ciclase, contribuindo para a etiologia do TEA

por meio da excitabilidade e equilíbrio inibitório, sendo evidenciada sua influência nas habilidades motoras grossas e progresso da linguagem receptiva. Em adição, outro estudo realizado por Fang et al. (2021), demonstrou achados no sistema nervoso central (SNC) e na circulação periférica de transcritos associados às vesículas sinápticas, os quais atuam na liberação e reciclagem dessas vesículas, e foram relacionados ao desenvolvimento e estado anormal do sistema nervoso (SN), bem como a riscos durante o desenvolvimento embrionário para a aquisição do TEA e outros transtornos psiquiátricos.

Alguns artigos abordam aspectos moleculares no período gestacional que influenciam o desenvolvimento atípico do SNC dos indivíduos com TEA. Raghavan et al. (2022) apresentam e apoiam a hipótese de que o 5-MTX, metabólito do triptofano, tem a capacidade de funcionar como neuroprotetor no sangue do cordão umbilical, estando associado a um menor risco de TEA. Sob o mesmo viés, Mordaunt et al. (2020) ao analisarem o metiloma do DNA do cordão umbilical, observaram que o gene RBFOX1, que codifica um fator de splicing neuronal, é o gene central de um módulo de coexpressão associado ao TEA. Em um outro estudo que retrata também o metiloma, Zhu et al. (2022) identificaram regiões diferencialmente metiladas em amostras placentárias de fetos que desenvolveram TEA, amostras essas distintas de fetos que apresentaram desenvolvimento típico (DT). Como exemplo, temos o gene SHANK3, que é encontrado hipometilado em alguns casos de TEA e que codifica proteínas sinápticas necessárias para a maturação das sinapses glutamatérgicas, interferindo nos processos já abordados por outros trabalhos (Takahashi et al., 2020). Além do SHANK3, alguns outros genes foram relatados em outros artigos, como a síndrome de deleção 3q29, que foi identificada por Pollak et al. (2019), como fator que confere risco 19 vezes maior para TEA.

Schmidt et al. (2019), por meio de um estudo caso-controle CHARGE, associaram baixos níveis maternos de vitamina D durante a gestação com uma desregulação da inflamação placentária, já que a vitamina D3 estimula a conversão de androgênio em estrogênio nas células gliais e possui como consequência uma sinergia funcional para efeitos imunomoduladores. Nesse sentido, Terloyeva et al. (2020) correlacionaram os andrógenos mecônicos com

as características fenotípicas do TEA e concluíram que a investigação dos níveis desses andrógenos (testosterona e seus precursores fracamente androgênicos) medidos no mecônio podem contribuir para avaliação do futuro surgimento de traços autistas aos 12 e 36 meses de idade.

Sob o viés imunológico, o sistema imune desempenha um importante papel na regulação da plasticidade neuronal e neurodesenvolvimento, por meio dos níveis de citocinas e quimiocinas. As citocinas inflamatórias estão implicadas em funções neurológicas como memória, cognição e funcionamento sináptico. Altos níveis da quimiocina inflamatória IL-8 e da citocina IL-6 foram relacionados com o aumento de risco de TEA, sendo a IL-8 atribuída como indicador de disfunção neuroimune precoce em crianças com TEA (Heuer et al., 2019).

Ainda sobre o aspecto imunológico, a angiogênese induzida por interação da molécula CCL23 com seu receptor CCR1 promove a formação de novos vasos sanguíneos e contribui para o desenvolvimento da neuroplasticidade. Seja a hipo ou hiper angiogênese que ocorre no TEA, prejudicam o fluxo sanguíneo adequado para o SNC, logo, prejudicam o seu desenvolvimento (Kim et al., 2022).

Em conjunto, todos os achados relatados nos levam a crer que, quando associados a observação da sintomatologia por profissionais e cuidadores, pode auxiliar no diagnóstico precoce. Isso é pautado nas evidências de que o TEA é de difícil diagnóstico em crianças pequenas, já que as características definidoras são específicas da idade e desenvolvimento (Miller et al., 2019). Medidas devem ser tomadas para facilitar tal observação e busca por sinais, uma vez que, como dito anteriormente, que o período de intervenção mais eficaz são os primeiros 2 anos de vida, devido o cérebro infantil em desenvolvimento apresentar uma alta plasticidade, ou seja, uma capacidade de ser moldado de acordo com as necessidades da vida (Zhang et al., 2018).

Como exemplo de ferramentas de triagem e diagnóstico precoce, Miller et al. (2021), sugerem o monitoramento da inspeção visual incomum dos objetos, realizada pelas crianças até os 9 meses de idade. Além da identificação de marcadores comportamentais e biológicos citados por Grzadzinski et al. (2021) e Heuer et al. (2019) que possibilitam fornecer uma avaliação de risco para o

transtorno.

## 5. Considerações Finais

O Desenvolvimento Neuropsicomotor consiste na aquisição progressiva de habilidades por parte da criança à medida que ela vai crescendo e os estudos demonstram que as alterações anatômicas, moleculares e funcionais no SNC de crianças com Transtorno do Espectro Autista são responsáveis pelo atraso nesse processo.

O TEA afeta principalmente à motricidade global, equilíbrio e linguagem/organização temporal. Alterações essas que ocorrem de forma não linear e podem repercutir no processo de aprendizagem, dificuldades de comunicação e interação social. Mas, a gravidade de sua apresentação é variável.

Em algumas crianças os sintomas do TEA são aparentes logo após o nascimento; na maioria dos casos, no entanto, são identificados tardiamente, representando uma perda da janela de desenvolvimento do SNC para realização da intervenção precoce que poderia levar a ganhos significativos no funcionamento cognitivo e adaptativo da criança. Por isso, a observação parental e profissional da sintomatologia é de extrema importância para que o diagnóstico precoce seja efetivado.

Os dados relataram também um aumento na prevalência de TEA nos últimos anos, entretanto, pode-se inferir que, em grande parte, deve-se a uma ampliação nos critérios diagnósticos e instrumentos de rastreio e diagnóstico.

Por fim, pode-se concluir que a detecção e estimulação precoces são fundamentais, uma vez que o diagnóstico tardio e atraso na intervenção de crianças com TEA causam prejuízos ao seu desenvolvimento global.

## REFERÊNCIAS

ADAMSON, L. B. et al. An Expanded View of Joint Attention: Skill, Engagement, and Language in Typical Development and Autism. *Child development*, v. 90, n. 1, Jan. 2019. DOI: 10.1111/cdev.12973.

ARAÚJO, L. B. et al. Caracterização do desenvolvimento neuropsicomotor de crianças até três anos: o modelo da CIF no contexto do NASF. *Cad. Bras. Ter. Ocup.*, São Carlos, v. 26, n. 3, p. 538-557, jul. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cadbto/a/KyyJFwMLmHc8SH43B6bCwtb/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 07 abr. de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. ANS amplia regras de cobertura para tratamento de transtornos globais do desenvolvimento. Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/noticias/periodo-eleitoral/ans-amplia-regras-de-cobertura-para-tratamento-de-transtornos-globais-do-desenvolvimento>. Acesso em: 01 abr. 2023.

CORTEZ, A., FERNANDES, F. Autopercepção de crianças com distúrbio do espectro do autismo e a percepção de fonoaudiólogos sobre suas habilidades de leitura e escrita. *Audiology-Communication Research*, v. 24. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/2317-6431-2019-2140>.

FANG, Y. et al. Autism-associated synaptic vesicle transcripts are differentially expressed in maternal plasma exosomes of physiopathologic pregnancies. *Journal of translational medicine*, v. 19, n. 1, Abr. 2021. DOI: 10.1186/s12967-021-02821-6.

GIRAULT, J. B., PIVEN, J. The Neurodevelopment of Autism from Infancy Through Toddlerhood. *Neuroimaging Clinics of North America*, v. 30, n. 1, p. 97-114, Fev. 2020. DOI: 10.1016/j.nic.2019.09.009.

GRZADZINSKI, R. et al. Pre-symptomatic intervention for autism spectrum disorder (ASD): defining a research agenda. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, v. 13, n. 49, Out. 2021. DOI: 10.1186/s11689-021-09393-y.

HAGE, S. V. R. et al. Social Communication and pragmatic skills of children with Autism Spectrum Disorder and Developmental Language Disorder. *CoDA*, v. 34 n. 2, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20212021075>.

HEUER, L. S. et al. An Exploratory Examination of Neonatal Cytokines and Chemokines as Predictors of Autism Risk: The Early Markers for Autism Study. *Biological psychiatry*, v. 86, n. 4, p. 255-264, Ago. 2019. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.04.037.

HOMERCHER, B. M. et al. Observação Materna: Primeiros Sinais do Transtorno do Espectro Autista Maternal. *Estudos e Pesquisas em Psicologia*, Rio de Janeiro, v. 20, n. 2, p. 540-558, mai./ago. 2020. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/epp/v20n2/v20n2a09.pdf>. Acesso em: 01 abr. 2023.

ILTCHENCO, A. C.; RIBAS, L. P. Características interacionais do brincar em crianças com suspeita do Transtorno do Espectro Autista. *Distúrbios da Comunicação*, São Paulo, v. 70, n. 11, e52065, p. 1-13, 2022. doi:

<https://doi.org/10.23925/2176-2724.2022v34i1e52065>.

KIM, D. H. et al. Neonatal chemokine markers predict subsequent diagnosis of autism spectrum disorder and delayed development. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 100, p. 121-133, Fev. 2022. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.11.009.

LOSADA-PUENTE, L. et al. Family quality of life and autism spectrum disorder: Comparative diagnosis of needs and impact on family life. *Research in developmental disabilities*, v. 124, Mai. 2022. DOI: 10.1016/j.ridd.2022.104211.

MACARI, S. et al. Emotional Expressivity in Toddlers With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 57, n.11, p. 828-836, Nov. 2018. DOI: 10.1016/j.jaac.2018.07.872.

MAENNER, M. J. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *Center of Disease Control and Prevention*, v. 70, n.11, p.1-16, dec. 2021. doi: 10.15585/mmwr.ss7011a1. PMID: 34855725; PMCID: PMC8639024 .

MCKINNON, C. J. et al. Restricted and Repetitive Behavior and Brain Functional Connectivity in Infants at Risk for Developing Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, v. 4, n. 1, p. 50-61, Jan. 2019. DOI: 10.1016/j.bpsc.2018.09.008.

MELO, T. R. et al. Caracterização do desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem de crianças atendidas por grupos no Núcleo Ampliado de Saúde da Família: uma abordagem interprofissional. *Rev. CEFAC*. V. 22, n. 3, p. 1-10, e14919, 2020. doi: <https://doi.org/10.1590/1982-0216/202022314919>.

MILLER, L. E. et al. Diagnosing Autism Spectrum Disorder in Children with Low Mental Age. *Journal of autism and developmental disorders*, v. 49, n. 3, p. 1080-1095, Mar. 2019. DOI: 10.1007/s10803-018-3810-8.

MILLER, M. et al. Repetitive behavior with objects in infants developing autism predicts diagnosis and later social behavior as early as 9 months. *Journal of Abnormal Psychology*, v. 130, n. 6, p. 665-675, Ago. 2021. DOI: 10.1037/abn0000692.

MORDAUNT, C. E. et al. Cord blood DNA methylome in newborns later diagnosed with autism spectrum disorder reflects early dysregulation of neurodevelopmental and X-linked genes. *Genome medicine*, v. 12, n. 1, Out. 2020. DOI: 10.1186/s13073-020-00785-8.

OLIVEIRA, M. F. *Metodologia Científica: um manual para a realização de pesquisas em administração manual (Pós-Graduação em administração)*. Universidade Federal de Goiás. Catalão, 2011. Disponível em: [https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/567/o/Manual\\_de\\_metodologia\\_cientifica\\_-](https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/567/o/Manual_de_metodologia_cientifica_-)

\_Prof\_Maxwell.pdf. Acessado em: 01 Abr. 2023.

PAGE, M. J., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* v. 372, n. 71, 2021. doi: 10.1136/bmj.n71.

PEREIRA, J. E. A. et al. Habilidades comunicativas de crianças com autismo. *Distúrbios da Comunicação, São Paulo*, v.34 n. 2, e54122, 2022. doi: <https://doi.org/10.23925/2176-2724.2022v34i2e54122>.

PIERCE, K. et al. Evaluation of the Diagnostic Stability of the Early Autism Spectrum Disorder Phenotype in the General Population Starting at 12 Months. *JAMA pediatrics*, v. 173, n. 6, p. 578-587, Jun. 2019. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.0624.

POLLAK, R. M. et al. Neuropsychiatric phenotypes and a distinct constellation of ASD features in 3q29 deletion syndrome: results from the 3q29 registry. *Molecular Autism*, v. 10, n. 30, Jul. 2019. DOI: 10.1186/s13229-019-0281-5.

POSAR, A, VISCONTI, P. Sensory abnormalities in children with autism spectrum disorder. *Jornal de Pediatria (Rio J)*, v. 94, n. 4, p. 342-350, Jul. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.08.008>.

RAGHAVAN, R. et al. Fetal and Infancy Growth Pattern, Cord and Early Childhood Plasma Leptin, and Development of Autism Spectrum Disorder in the Boston Birth Cohort. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, v. 11, n. 10, p. 1416-1431, Out. 2018. DOI: 10.1002/aur.2011

RAGHAVAN, R. et al. Association between cord blood metabolites in tryptophan pathway and childhood risk of autism spectrum disorder and attention-deficit hyperactivity disorder. *Translational psychiatry*, v. 12, n. 270, Jul. 2022. DOI: 10.1038/s41398-022-01992-0.

SANTOS, E. C. F.; MELO, T. R. Caracterização psicomotora de criança autista pela escala de desenvolvimento motor. *Divers@ Revista Eletrônica Interdisciplinar, Matinhos*, v. 11, n. 1, p. 50-58, jan./jul. 2018. doi: <http://dx.doi.org/10.5380/diver.v11i1.61270>.

SCHMIDT, R. J. et al. Neonatal vitamin D status in relation to autism spectrum disorder and developmental delay in the CHARGE case-control study. *Autism Research*, v. 12, n. 6, p. 976-988, Jun. 2019. DOI: 10.1002/aur.2118.

SELLTIZ, C.; WRIGHTSMAN, L. S.; COOK, S. W. *Métodos de pesquisa das relações sociais*. São Paulo: Herder, 1965.

SHEN, M. D. et al. Subcortical Brain Development in Autism and Fragile X Syndrome: Evidence for Dynamic, Age- and Disorder-Specific Trajectories in Infancy. *The American Journal of Psychiatry*, v. 179, n. 8, p. 562-572, Ago. 2022.

DOI: 10.1176/appi.ajp.21090896.

SWANSON, M. R. et al. Early language exposure supports later language skills in infants with and without autism. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, v. 12, n. 12, p. 1784-1795, Dez. 2019. DOI: 10.1002/aur.2163.

TAKAHASHI, N. et al. Association of Genetic Risks With Autism Spectrum Disorder and Early Neurodevelopmental Delays Among Children Without Intellectual Disability. *JAMA network open*, v. 3, n. 2, Fev. 2020. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.21644.

TERLOYEVA, D. et al. Meconium androgens are correlated with ASD-related phenotypic traits in early childhood in a familial enriched risk cohort. *Molecular Autism*, v. 11, n. 93, Nov. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13229-020-00395-6>.

VITO, R.V.P.; SANTOS, D. O desenvolvimento motor e a aquisição de habilidades Motoras em autistas. *Perspectivas Online: Biológicas & Saúde*, v.10, n.34, p.1-15, ago. 2020.doi: <https://doi.org/10.25242/8868103420202010>.

ZHANG, D. et al. Response to name and its value for the early detection of developmental disorders: Insights from autism spectrum disorder, Rett syndrome, and fragile X syndrome. A perspectives paper. *Research in Developmental Disabilities*, v. 82, p. 95-108, Nov. 2018. DOI: 10.1016/j.ridd.2018.04.004.

ZHU, Y. et al. Placental methylome reveals a 22q13.33 brain regulatory gene locus associated with autism. *Genome Biology*, v. 23, n. 46, Fev. 2022. DOI: 10.1186/s13059-022-02613-1.