DEFICIÊNCIA INTELECTUAL E O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: FATORES GENÉTICOS E NEUROCOGNITIVOS

Patrícia Martins de Freitas[*]

Patrícia Belini Nishiyama[**]

Denise Oliveira Ribeiro[***]

Leandro Martins de Freitas[****]

RESUMO

Os transtornos do neurodesenvolvimento possuem demandas para investigações que favoreçam o avanço nas técnicas de diagnóstico e intervenção. O Transtorno do Espectro Autista (TEA) apresentam especificidades clínicas, caracterizadas pela variabilidade da tríade sintomatológica, déficits de habilidades sociais, linguagem/comunicação e distúrbios de comportamento. Os sintomas clínicos possuem convergência com os déficits de funções executivas, correlacionados com alterações do córtex pré-frontal. As principais funções que apresentam déficits são: atenção, flexibilidade cognitiva, memória de trabalho e planejamento. Diante de tais demandas científicas e sociais, o presente trabalho foi elaborado, para apresentar uma revisão, demonstrando a importância de pesquisas que investiguem os aspectos genéticos e neurocognitivos do TEA, com a finalidade de contribuir melhor com o perfil e com procedimentos de avaliação e reabilitação.

[*] Professora Adjunta do Instituto Multidisciplinar em Saúde da Universidade Federal da Bahia, Coordenadora do Núcleo de Investigações Neuropsicológicas da Infância e Adolescência. Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente, Mestre em Psicologia do do Desenvolvimento, Psicóloga pela Universidade Federal de Minas Gerais. Contato: (77) 988188764. Rua Rio de Contas, 58 - Quadra 17 - Lote 58 | Bairro Candeias - CEP: 45.029-094 Gabinete 47. pmfrei@gmail.com.

[**] Professora Adjunta do Instituto Multidisciplinar em Saúde da Universidade Federal da Bahia. Núcleo de Biointegração. Doutora em Ciências Biológicas (Biologia Celular e Molecular) pela Universidade Estadual de Maringá, Mestre em Ciências Biológicas (Genética) pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Bióloga pela Universidade Estadual de Maringá. Contato: (77) 991371962. Rua Rio de Contas, 58 - Quadra 17 - Lote 58 | Bairro Candeias - CEP: 45.029-094 Gabinete 15. profpatriciabelini@gmail.com.

[***] Discente do curso de Psicologia da Universidade Federal da Bahia. Bolsista de monitoria em Psicologia Cognitiva. Pesquisadora de Iniciação Científica do Núcleo de Investigações Neuropsicológicas da Infância e da Adolescência (Neurônia). Contato: 988181920. d3niseribeir0@gmail.com

[****] Professor Adjunto do Instituto Multidisciplinar em Saúde da Universidade Federal da Bahia. Núcleo de Biointegração. Doutor em Bioinformática, Mestre em Genética, Biólogo pela Universidade Federal de Minas Gerais. Contato: (77) 988214669. Rua Rio de Contas, 58 - Quadra 17 - Lote 58 | Bairro Candeias - CEP: 45.029-094 Gabinete 43. leandromartins@ufba.br.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro autista. Deficiência Intelectual. Neurogenética.

ABSTRACT

The neurodevelopmental disorders request investigations that promote the advancement in diagnostic and intervention techniques. Autistic Disorder Spectrum (ADS) has specific clinical features characterized by the variability of symptomatic triad, deficits in social skills, language/communication and behavioral disorders. Clinical symptoms have convergence with executive function deficits correlated with changes in the prefrontal cortex. The main functions that have common deficits are: attention, cognitive flexibility, working memory and planning. Faced with such scientific and social demands, the present work was designed to present a review demonstrating the importance of research to investigate the genetic and neurocognitive aspects of ADS in order to better contribute to the profile and assessment and rehabilitation procedures.

Keywords: Autistic Spectrum Disorder. Intellectual Disability. Neurogenetic.

1 INTRODUÇÃO

Os transtornos do desenvolvimento afetam a organização do sistema neurocognitivo, expressando alterações em um conjunto de funções, que interferem no bem-estar das crianças e de suas famílias (TAURINES et al. 2012). Tais condições clínicas tornam cada vez mais importante as investigações sobre métodos de avaliação, para propiciar diagnósticos mais rápidos e precisos e intervenções efetivas, que reduzam os sintomas e aumentem o funcionamento adaptativo dessas crianças. Dentre os transtornos do neurodesenvolvimento, o Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) apresenta altas taxas de prevalência na população infanto-juvenil, sendo uma das principais causas de procura por atendimento clínico, na área da saúde mental infantil (CHRISTAKOU et al. 2013). Os *déficits* e sintomas clínicos, presentes no autismo, interferem no processamento de informações nos domínios social, não-social e linguagem, nas modalidades auditiva e visual. Esses *déficits* constituem uma limitação importante, quando se trata de acessar as habilidades

intelectuais desses indivíduos. Para alguns autores, as habilidades cognitivas no autismo são ilhas de funções, que não são compatíveis com a inteligência (HOWLIN et al. 2009; JOSEPH, TAGER-FLUSBERG, LORD, 2002; KUSCHNER, BENNETTO, YOST, 2007; HEATON, WALLACE, 2004). Para outros, essas funções são expressões de um potencial cognitivo, que ainda não possui ferramentas adequadas para avaliar (BOLTE, DZIOBEK, POUSTKA, 2009; CHARMAN et al. 2011; MORSANYI, HOLYOAK, 2010).

A variação dos padrões observados no autismo tem sido organizada em fenótipos distintos. Os critérios para a organização dos diferentes fenótipos são: o perfil clínico sintomatológico; os resultados de escalas comportamentais e o desempenho em tarefas cognitivas (CHARMAN et al. 2011). Tais critérios contribuem para identificar as semelhanças e as diferenças mais frequentes, sinalizando a existência de subgrupos. Por outro lado, o estudo de fenótipos ainda apresenta limitações metodológicas importantes, como, por exemplo, a definição das amostras que, muitas vezes, é formada por autistas com habilidades cognitivas acima da média. As investigações sobre o fenótipo cognitivo, além do viés de amostra, possuem limitações importantes com relação aos instrumentos utilizados (JORGE, 2010).

A alta variabilidade, que caracteriza o funcionamento cognitivo nos TEA, tem sido demonstrada em diversos estudos (CHARMAN et al. 2011; ROMMELSE et al. 2011). Essa ampla diversidade estimula pesquisas na área, assim como deixa interrogações sobre como avaliar e quais os déficits ou potenciais que descrevem melhor o perfil cognitivo do autismo (DAWSON et al. 2010; CHARMAN et al. 2011). Esse contexto indica a necessidade de uma revisão do fenótipo cognitivo do autismo, considerando a relação com a deficiência intelectual.

O objetivo desse trabalho é apresentar as contribuições da genética e da neuropsicologia do desenvolvimento, sobre os marcadores genéticos e o perfil cognitivo, considerando a interação entre o TEA e a deficiência intelectual (DI).

A prevalência para a DI no autismo está em torno de 70% dos casos (GAUDERER, 1997; SIGMAN, CAPPS, 2000; SCHWARTZMAN, 2003). Entretanto, algumas críticas sobre a forma de avaliação das crianças com autismo têm levantado a hipótese de que os *déficits* intelectuais do autismo, em parte podem diferir da deficiência mental. Os estudos da genética, aliados aos achados sobre o perfil cognitivo, podem contribuir com uma definição mais clara do fenótipo do TEA.

O interesse sobre os aspectos diagnósticos também envolve as investigações genéticas, com forte interesse por marcadores biológicos, que possam contribuir na compreensão das manifestações fenotípicas. A avaliação genética permite a investigação de variações no DNA, que possam esclarecer fenótipos específicos (SMALLEY et al. 2000; SWANSON et al. 2001).

Considerando as demandas atuais sobre diagnóstico, intervenções e prognóstico, foi realizado um estudo de revisão, apresentando algumas evidências, que possam auxiliar profissionais das áreas da saúde e educação sobre os avanços e sinalizar a importância de pesquisas direcionadas para a neurogenética dos transtornos do desenvolvimento.

2 ASPECTOS GENÉTICOS ENVOLVIDOS NO TEA E COMORBIDADES COM A DI

Os mecanismos moleculares do TEA são pouco compreendidos e, em apenas 10 a 20% dos casos, as causas genéticas são reconhecidas (WISNIOWIECKA-KOWALNIK et al. 2013). Muitos estudos para avaliar genes e marcadores moleculares associados não encontraram marcadores definitivos ou apresentaram resultados que são encontrados em outras famílias. No entanto, novos estudos envolvendo "*Genome Wide Association*" (GWAS) tem apontado o envolvimento de fatores genéticos complexos, os quais são compostos por diferentes formas de variação genética (DEVLIN, SCHERER, 2012), incluindo as anormalidades cromossômicas, citogeneticamente detectadas; a variação no número de cópias (CNVs); as desordens monogênicas (MILES, 2011); SNPs; mutações *de novo* e processos epigenéticos (NARDONE et al. 2014; RUBEIS; BUXBAUM, 2015).

A arquitetura genética do TEA parece envolver a interação de variantes raras e comuns e seu impacto sobre centenas de genes. Muitos dos genes implicados codificam proteínas para o desenvolvimento, formação sináptica, regulação da transcrição e via remodelação da cromatina (RUBEIS et al. 2014).

Estudos para identificação de novos marcadores têm usado escala genômica, para verificar a associação e isso permitiu a identificação de regiões e de genes com forte associação. As regiões do genoma humano 6q27, 20p13, e 5p15 foram descritas como regiões associadas com o autismo (WEISS et al. 2009).

Recentemente, foram indicados genes com forte associação com o TEA.

Esses genes foram considerados com forte associação porque eles apresentaram duas ou mais mutações *de novo,* em indivíduos não relacionados com TEA. Os genes que apresentam uma mutação *de novo,* de perda de função, são considerados prováveis genes do TEA (122 genes) (WILLSEY et al. 2013).

A epigenética parece também participar do desenvolvimento do TEA. Alterações químicas do DNA e histonas podem levara a uma modificação na interação dos genes. Essas alterações não modificam a sequência do DNA, mas modificam a transcrição de genes e consequentemente a expressão das proteínas.

Os genes CHD8 e KDM5C parecem conectar o componente genético, ao componente epigenético. A ligação da genética e epigenética pode ocorrer através do gene CHD8, que codifica uma helicase, enzima com função remodeladora da cromatina e regulação da transcrição. O gene CHD8 tem grande associação com o TEA foi identificado por apresentar 59 mutações diferentes, sendo 29 delas de perda de função (FISCHBACH, LORD, 2010). O gene KDM5C codifica uma Demetilase Lisina-específica 5C e tem 28 mutações, associadas com retardo mental, ligado ao X, além de fenótipo associado a TEA. Entre essas mutações, 16 são mutações de sentido trocado e quatro mutações sem sentido (FISCHBACH, LORD, 2010). A proteína codificada pelo KDM5C desmetila (retira o grupo CH3) da Lisina-4 na histona H3, desempenhando um papel central na epigenética.

3 PERFIL COGNITIVO DO TEA ASSOCIADO COM A DI

O TEA representa um conjunto de transtornos, com alta variabilidade da tríade sintomatológica constituída por déficits de interação social, déficits da linguagem/comunicação e distúrbios de comportamento (DIAGNOSTIC..., 2013). Os impactos relacionados ao baixo funcionamento intelectual e adaptativo são comportamentos indesejados, como a dificuldade de lidar com situações novas, a agressividade, a auto estimulação e o baixo desempenho escolar (CHAKRABARTI, FOMBONNE, 2005; FOMBONNE, 2009).

Pessoas com TEA e DI têm necessidades diferentes de indivíduos com DI ou TEA isolados (CARMINATI et al. 2007; GILCHRIST et al. 2001). Assim, fazer essa caracterização do perfil de crianças com TEA e DI é muito mais do que um exercício acadêmico. Três grupos distintos podem ser identificados: pessoas que apresentam DI, pessoas com TEA e as pessoas com TEA e DI (NOTERDAEME, EUDERS,

2009).

A combinação de TEA e DI apresenta muitos desafios e *déficits* em vários comportamentos e habilidades, que não são observados em indivíduos que apresentam somente o TEA ou somente a DI (BOUCHER et al. 2008). O foco, portanto, tem sido, principalmente, em identificar o funcionamento cognitivo, que está associado com os comportamentos, que permitem ao indivíduo ser mais autossuficiente. A comorbidade do TEA com DI aumenta o nível de dependência para atividades de vida diária, diminui as chances para inserção escolar e no trabalho. Os estudos mostram um pior funcionamento adaptativo e sintomas mais graves do autismo, quando a DI está associada (SCHATZ, HAMDAN-ALLEN, 1995; BOLTE, POUSTKA, 2002; MATSON et al. 2003; FODSTAD, MATSON, 2008).

A quantidade de pesquisas sobre comportamento adaptativo e as interações de comorbidade de DI e TEA têm recebido atenção limitada (MATSON, SHOEMAKER, 2009). Os estudos dos marcadores genéticos e dos comportamentos adaptativos têm implicações importantes para as intervenções que serão propostas. Considerando que o TEA é uma condição clínica crônica e que a combinação com a DI piora de forma significativa o prognóstico, é importante desenvolver procedimento de diagnóstico precoce (MATSON, CARLISLE, BAMBURG, 1998; MATSON, DEMPSEY, LOVULLO, 2009).

Em relações aos aspectos neurocognitivos, a literatura demonstra alterações convergentes de regiões do córtex pré-frontal, com manifestações de prejuízos nas funções executivas, para o TEA. Funções executivas referem-se à capacidade do indivíduo de engajar-se em comportamentos destinados à execução de determinadas tarefas, realizando ações voluntárias, independentes, auto organizadas e direcionadas a metas específicas (DIAMOND, 2013). Os *déficits* de funções executivas podem comprometer o funcionamento de componentes específicos, que possuem correlato neuroanatômico com o córtex-pré-frontal. Essa região cortical expressa funções cognitivas complexas: memória de trabalho, atenção, planejamento, inibição da resposta, flexibilidade mental e de auto monitoramento (DIAMOND, 2013).

As alterações neurocognitivas, que caracterizam o fenótipo do TEA, possuem convergência para os *déficits* de funções executivas. As observações clínicas indicam que o autismo apresenta desatenção, hiperatividade e baixo autocontrole, *déficits* de flexibilidade cognitiva e de memória de trabalho (BLEDSOE, SEMRUD-

CLIKEMAN, PLISZKA 2010; ROMMELSE et al. 2010). Para o TEA, as funções que mostram mais evidências de d*éficits* são: inibição de resposta e flexibilidade cognitiva (SINZIG et al. 2008). Também existem diversas evidências de alterações de funções, como a de planejamento e a memória de trabalho (VERTÉ et al. 2006). Outra relação importante é que as disfunções executivas estão relacionadas com as características autistas típicas, tais como interação social ausente ou pobre, reações incontroláveis comportamentais e emocionais, comportamentos repetitivos, forte necessidade de mesmice, interesses restritos e comunicação social inadequada (LOSH et al. 2009). Outra alteração neurocognitiva verificada, foi através do estudo de Akshoomoff (2005), que demonstrou a relação entre lesões cerebelares e dificuldades de respostas de alternância e de foco atencional. Esse padrão seria o responsável por provocar respostas lentas e, nos indivíduos com autismo, pode ser uma das explicações para respostas repetitivas e estereotipias.

4 CONCLUSÃO

O TEA é uma demanda importante da saúde de crianças e adolescentes, que interfere no desenvolvimento neuronal, com prejuízo de funções cognitivas e alterações comportamentais, sendo fundamental o desenvolvimento de pesquisas, que demonstrem a real eficácia dos diagnósticos e tratamentos utilizados. O avanço tecnológico pode oferecer contribuições significativas, tornando mais rápidos e precisos, tanto o processo de avaliação, quanto os ganhos resultantes dos processos de intervenção.

A DI é o transtorno de co-ocorrência mais comum com TEA e um forte preditor de mau prognóstico. Esta combinação de fatores sugere a necessidade de esforços ainda maiores, para compreender esses dois fenômenos e sua relação um com o outro. As evidências apresentadas sobre os marcados genéticos, o perfil cognitivo e suas consequências, para o funcionamento adaptativo de indivíduos com TEA, podem contribuir com avanços nos procedimentos de diagnóstico e intervenção. O perfil cognitivo para indivíduos que apresentam TEA apresentam muitos *déficits* de funções executivas. Quando esses *déficits* estão presentes em várias funções executivas, isso reflete uma limitação mais global, considerando que as funções executivas estão muito relacionadas com nossa capacidade de resolver problemas no dia-a-dia.

A intervenção para os indivíduos com TEA é uma questão bastante investigada e a pesquisa na área clínica tem sido direcionada para os avanços tecnológicos, que favoreçam a melhora dos pacientes, tanto na busca do diagnóstico precoce, quanto de intervenções mais eficazes. No contexto dos transtornos do neurodesenvolvimento, as intervenções têm melhores efeitos quando iniciadas precocemente e planejadas a partir de avaliações funcionais, que integrem os sintomas clínicos, com o mapeamento cognitivo. No caso do TEA associado com a DI, as evidências de marcadores genéticos mostram que existem muitos genes e regiões do genoma envolvidas, diferentes valores de associação, o que contribui para a grande variedade de manifestações dessas condições e para a necessidade de avaliação, de forma ampla, dos diversos marcadores, para um diagnóstico preciso. De forma complementar, as evidências sobre o perfil cognitivo, considerando as alterações das funções executivas e da inteligência, direcionam o trabalho dos profissionais que vão atuar na reabilitação.

REFERÊNCIAS

AKSHOOMOFF, Natacha. The cerebellum and control of attention in autism. **Mariani Foundation Paediatric Neurology Series**, v. 14, p. 91, 2005.

BLEDSOE, Jesse C.; SEMRUD-CLIKEMAN, Margaret; PLISZKA, Steven R. Response inhibition and academic abilities in typically developing children with attention-deficit-hyperactivity disorder-combined subtype. **Archives of clinical neuropsychology**, v. 25, n. 7, p.671-679, 2010.

BÖLTE, Sven; DZIOBEK, Isabel; POUSTKA, Fritz. Brief report: the level and nature of autistic intelligence revisited. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 33, n. 4, p. 678-682, 2009.

BÖLTE, Sven; POUSTKA, Fritz. The relation between general cognitive level and adaptive behavior domains in individuals with autism with and without co-morbid mental retardation. **Child Psychiatry and Human Development**, v. 33, n. 2, p. 165-172, 2002.

BOUCHER, Jill et al. Recognition and language in low functioning autism. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 38, n. 7, p. 1259-1269, 2008.

CARMINATI, Giuliana Galli et al. Evaluating the effects of a structured program for adults with autism spectrum disorders and intellectual disabilities. **Research in Autism Spectrum Disorders**, v. 1, n. 3, p. 256-265, 2007.

CHAKRABARTI, Sutine; FOMBONNE, Eric. Pervasive developmental disorders in

preschool children: confirmation of high prevalence. **American Journal of Psychiatry**, v. 162, n. 6, p. 1133-1141, 2005.

CHARMAN, Tony et al. Defining the cognitive phenotype of autism. **Brain research**, v. 1380, p. 10-21, 2011.

CHRISTAKOU, Anastasia et al. Disorder-specific functional abnormalities during sustained attention in youth with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and with autism. **Molecular psychiatry**, v. 18, n. 2, p. 236-244, 2013.

DAWSON, Geraldine et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. **Pediatrics**, v. 125, n. 1, p. e17-e23, 2010.

DEVLIN, Bernie; SCHERER, Stephen W. Genetic architecture in autism spectrum disorder. **Current opinion in genetics & development**, v. 22, n. 3, p. 229-237, 2012.

DIAGNOSTIC and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). [S.l.]: American Psychiatric Pub, 2013.

DIAMOND, Adele. Executive functions. **Annual review of psychology**, v. 64, p. 135, 2013.

FISCHBACH Gerald; LORD Catherine. The simons simplex collection: a resource for identification of autism genetic risk factors. **Neuron**. v. 68, n. 2, p. 192, 2010.

FODSTAD, Jill C.; MATSON, Johnny L. A comparison of feeding and mealtime problems in adults with intellectual disabilities with and without autism. **Journal of Developmental and Physical Disabilities**, v. 20, n. 6, p. 541-550, 2008.

FOMBONNE, Eric. Epidemiology of pervasive developmental disorders. **Pediatric research**, v. 65, n. 6, p. 591-598, 2009.

GAUDERER, Christian. **Autismo e outros atrasos do desenvolvimento:** guia prático para pais e profissionais. Rio de Janeiro: Revinter, 1997.

GILCHRIST, Anne et al. Development and current functioning in adolescents with asperger syndrome: a comparative study. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 42, n. 02, p. 227-240, 2001.

HEATON, Pamela; WALLACE, Gregory. Annotation: The savant syndrome. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 45, n. 5, p. 899-911, 2004.

HOWLIN, Patricia et al. Savant skills in autism: psychometric approaches and parental reports. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences**, v. 364, n. 1522, p. 1359-1367, 2009.

JORGE, Lília Maíse. **Avaliação cognitiva de indivíduos autistas:** inteligência, atenção e percepção. 2010. 230 f. Tese (doutorado) - Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Psicologia, Universidade São Francisco, Itatiba, SP, 2010.

JOSEPH, Robert M.; TAGER-FLUSBERG, Helen; LORD, Catherine. Cognitive profiles and social-communicative functioning in children with autism spectrum disorder. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 43, n. 6, p. 807-821, 2002.

KUSCHNER, Emily S.; BENNETTO, Loisa; YOST, Kelley. Patterns of nonverbal cognitive functioning in young children with autism spectrum disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 37, n. 5, p. 795-807, 2007.

LOSH, Molly et al. Neuropsychological profile of autism and the broad autism phenotype. **Archives of general psychiatry**, v. 66, n. 5, p. 518-526, 2009.

MATSON, Johnny L.; CARLISLE, Carla Beth; BAMBURG, Jay W. The convergent validity of the Matson Evaluation of Social Skills for Individuals with severe Retardation (MESSIER). **Research in Developmental Disabilities**, v. 19, n. 6, p. 493-500, 1998.

MATSON, Johnny L.; DEMPSEY, Timothy; LOVULLO, Santino V. Characteristics of social skills for adults with intellectual disability, autism and PDD-NOS. **Research in Autism Spectrum Disorders**, v. 3, n. 1, p. 207-213, 2009.

MATSON, Johnny L.; SHOEMAKER, Mary. Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders. **Research in Developmental Disabilities**, v. 30, n. 6, p. 1107-1114, 2009.

MATSON, Johnny L. et al. A comparison of social and adaptive functioning in persons with psychosis, autism, and severe or profound mental retardation. **Journal of Developmental and Physical Disabilities**, v. 15, n. 1, p. 57-65, 2003.

MILES, Judith H. Autism spectrum disorders - a genetics review. **Genetics in Medicine**, v. 13, n. 4, p. 278-294, 2011.

MORSANYI, Kinga; HOLYOAK, Keith J. Analogical reasoning ability in autistic and typically developing children. **Developmental Science**, v. 13, n. 4, p. 578-587, 2010.

NARDONE, S. et al. DNA methylation analysis of the autistic brain reveals multiple dysregulated biological pathways. **Translational psychiatry**, v. 4, n. 9, p. 433-442, 2014.

NOTERDAEME, Michele; EUDERS, Angelika. Autistic disorders and mental retardation: how to recognize and differentiate? **Tagliche Praxis**, n.50, p. 111–121, 2009.

ROMMELSE, Nanda N. et al. A review on cognitive and brain endophenotypes that may be common in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder and facilitate the search for pleiotropic genes. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 35, n. 6, p. 1363-1396, 2011.

RUBEIS, Silvia de; BUXBAUM, Joseph. Recent advances in the genetics of autism

spectrum disorder. **Current neurology and neuroscience reports**, v. 15, n. 6, p. 1-9, 2015.

RUBEIS, Silvia de et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. **Nature**, v. 515, n. 7526, p. 209-215, 2014.

SCHATZ, Jeffrey; HAMDAN-ALLEN, Ghada. Effects of age and IQ on adaptive behavior domains for children with autism. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 25, n. 1, p. 51-60, 1995.

SCHWARTZMAN, José Salomão. **Autismo infantil.** São Paulo: Memnon, 2003.
SIGMAN, Marian; CAPPS, Lisa. **Niños y niñas autistas:** una perspectiva evolutiva. Ediciones Morata, 2000.

SIGMAN, Marian; CAPPS, Lisa. **Niños y Niñas autistas:** una perspectiva evolutiva. Série Bruner. Madrid: Ediciones Morata, 2000.

SINZIG, Judith et al. Inhibition, flexibility, working memory and planning in autism spectrum disorders with and without comorbid ADHD-symptoms. **Child and adolescent psychiatry and mental health**, v. 2, n. 1, p. 1, 2008.

SMALLEY, Susan L. et al. Familial clustering of symptoms and disruptive behaviors in multiplex families with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 39, n. 9, p. 1135-1143, 2000.

SWANSON, James et al. Genes and attention deficit hyperactivity disorder. **Current Psychiatry Reports**, v. 3, n. 2, p. 2001.

TAURINES, Regina et al. ADHD and autism: differential diagnosis or overlapping traits? A selective review. **ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders**, v. 4, n. 3, p. 115-139, 2012.

VERTÉ, Sylvie et al. The relationship of working memory, inhibition, and response variability in child psychopathology. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 151, n. 1, p. 5-14, 2006.

WEISS, Lauren A. et al. A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for autism. **Nature**, v. 461, n. 7265, p. 802-808, 2009.

WILLSEY, Jeremy et al. Coexpression networks implicate human midfetal deep cortical projection neurons in the pathogenesis of autism. **Cell**, v. 155, n. 5, p. 997-1007, 2013.

WIŚNIOWIECKA-KOWALNIK, Barbara et al. Application of custom-designed oligonucleotide array CGH in 145 patients with autistic spectrum disorders. **European Journal of Human Genetics**, v. 21, n. 6, p. 620-625, 2013.