



Anamaria Ellen de Oliveira

**BIOMARCADORES E/OU ACHADOS LABORATORIAIS EM PACIENTES COM  
AUTISMO ISOLADO: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**MURIAÉ**

**2023**

Anamaria Ellen de Oliveira

**BIOMARCADORES E/OU ACHADOS LABORATORIAIS EM PACIENTES COM  
AUTISMO ISOLADO: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Centro Universitário  
Faminas – Muriaé, como parte dos  
requisitos para a obtenção do título de  
Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana  
Agostinho

**MURIAÉ**

**2023**

O48b Oliveira, Anamaria Ellen de  
Biomarcadores e/ou achados laboratoriais em casos de  
autismo isolado: uma revisão de literatura. / Anamaria Ellen de  
Oliveira. – Muriaé: FAMINAS, 2023.  
35p.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em  
Biomedicina) – UNIFAMINAS, Muriaé, 2023

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Luciana de Andrade Agostinho

1. Autismo. 2. Biomarcador. 3. Cérebro. 4. Bioquímica. 5.  
Exame. I. Oliveira, Anamaria Ellen de. II. Título.

CDD: 616.85882

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Biblioteca FAMINAS

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus por ter me dado força e proteção. Agradeço também a todos meus familiares, amigos e minha orientadora por todo apoio necessário para que eu chegasse até aqui.

## RESUMO

O autismo é um distúrbio do neurodesenvolvimento, no qual o processo de desenvolvimento encontra-se alterado (FERNANDES *et al.*, 2020), apresentando déficits que comprometem o desenvolvimento motor e psiconeurológico comprometendo a comunicação e interação social. O autismo é considerado como uma síndrome de origem multifatorial que envolve aspectos genéticos, ambientais e epigenéticos (MAENNER *et al.*, 2020). Devido à influência genética a busca por biomarcadores é, portanto, atraente, pois oferece a oportunidade de entender e diagnosticar esses distúrbios em um nível neurobiológico (SILVA, 2019). Para a elaboração desta revisão de literatura, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados *Scielo* e *PubMed*, com os termos: *biomarkers, autism, brain, exam*. Foram encontrados 73 artigos no total, logo silenciou-se seis artigos. Os dados de cada artigo selecionado se baseiam em biomarcadores encontrados em pacientes autistas, alterações laboratoriais nesses pacientes em nível bioquímico e alterações em exames por imagem. Sendo quatro sobre alterações laboratoriais e dois de exames por imagens. Dentre os achados encontrados pode-se destacar as alterações na insula e crescimento excessivo do cérebro associado à superfície cortical na faixa etária de seis a vinte e quatro meses de idade. Os achados laboratoriais foram níveis incomuns de serotonina e melatonina, vitamina D, aminoácidos e produtos da glicação avançada – gorduras e proteínas. Após a análise dos artigos, observa-se que não existe um biomarcador específico para o autismo, ainda sim, sua investigação é uma soma de exames genéticos, de avaliação clínica com alguns marcadores bioquímicos inespecíficos que podem ser encontrados com alta variedade em indivíduos afetados.

**Palavras-chave:** Autismo. Biomarcador. Cérebro. Exame. Bioquímico.

## ABSTRACT

Autism is a neurodevelopmental disorder, in which the development process is altered (FERNANDES *et al.*, 2020). Presenting deficits that compromise motor and psychoneurological development, compromising communication and social interaction. Autism is considered a syndrome of multifactorial origin that involves genetic, environmental and epigenetic aspects (MAENNER *et al.*, 2020.). Due to genetic influence, more and more research is being developed regarding autism biomarkers. The search for biomarkers in these disorders is therefore attractive as it offers the opportunity to understand and diagnose these disorders on a neurobiological level (SILVA, 2019). This study aims to investigate biomarkers and/or laboratory findings that may be associated with autism in individuals affected by the condition. Methodology: To prepare this literature review, a search was carried out in the Scielo and PubMed databases, using the terms: biomarkers, autism, brain, exam. A total of 73 articles were found, after applying the inclusion and exclusion criteria, six articles were selected. The data from each selected article is based on biomarkers found in autistic patients, laboratory changes in these patients at a biochemical level and changes in imaging tests. Four of which were laboratory changes and two were imaging exams. Among the findings found, changes in the insula and excessive growth of the brain associated with the cortical surface can be highlighted in the age group from six to twenty-four months of age. Laboratory findings were unusual levels of serotonin and melatonin, vitamin D, amino acids and advanced glycation products – fats and proteins. After analyzing the articles, it is observed that there is no specific biomarker for autism, yet its investigation is a sum of genetic tests, clinical evaluation with some non-specific biochemical markers that can be found with a high variety in affected individuals.

**Keywords:** Autism. Biomarker. Brain. Exam. Biochemistry

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1 – Resultados .....	14
Tabela 1 - Intervalo de idade .....	15
Tabela 2 - Sinais e sintomas.....	16
Tabela 3 – Idade média de diagnóstico .....	16
Tabela 4 – Critérios de diagnóstico clínico .....	17
Tabela 5 – Uso de medicação .....	18
Tabela 6 – Achados laboratoriais .....	19
Tabela 7 – Exames de imagens .....	20
Tabela 8 - Critérios de diagnósticos segundo o DSM-5.....	22

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA.....	9
3	OBJETIVOS.....	10
3.1	Objetivo geral .....	10
3.2	Objetivos específicos .....	10
4	METODOLOGIA .....	11
4.2	Critérios de inclusão.....	11
4.3	Critérios de exclusão.....	12
5	RESULTADOS .....	13
5.2	Idade dos pacientes .....	14
5.3	Sinais e sintomas antes do diagnóstico .....	14
5.4	Idade média de diagnóstico .....	15
5.5	Critérios clínicos para diagnóstico.....	16
5.6	Medicamentos.....	17
5.7	Achados laboratoriais.....	18
5.8	Exames de imagem.....	19
6	DISCUSSÃO.....	21
7	CONCLUSÃO.....	29
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	31

## 1 INTRODUÇÃO

O autismo é uma síndrome comportamental, no qual o processo de desenvolvimento infantil encontra-se alterado. Nesse contexto, o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, a 5ª edição, (DSM V) apresenta o autismo como uma condição que proporciona déficits persistentes na comunicação e interação social, resultando, entre outras características, em dificuldades para estabelecer uma conversa normal e déficits para desenvolver, manter e compreender relacionamentos, além da presença de padrões repetitivos de comportamento (Fernandes *et al.*, 2020).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), esse espectro manifesta-se invariavelmente antes dos 30 meses de idade. O transtorno do espectro autista (TEA), é considerada como uma síndrome de origem multifatorial envolvendo aspectos ambientais, genéticos e epigenéticos (Mizael, 2022). Alguns exemplos de fatores atualmente estudados são idade e origem étnica dos pais, tipo de parto, e idade gestacional ao nascer (Figueiredo *et al.*, 2022).

Devido a influência genética no TEA, cada vez mais se pesquisa os fatores da expressão de um marcador genético, lembrando que 80% da expressão de um gene depende do ambiente. Um biomarcador, por sua vez, é definido por uma característica que é medida e/ou avaliado, objetivamente, como indicador de processos biológicos, processos patogênicos normais ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica (Alcañiz *et al.*, 2020. apud Lavor. *et al.*, 2021).

Os biomarcadores de TEA podem ser encontrados antes do nascimento e após o diagnóstico, e alguns podem prever a resposta a tratamentos específicos, podendo ser alterações: da taxa de colesterol alterada, níveis de serotonina no sangue, marcadores metabólicos e mitocondriais. Muitos biomarcadores promissores foram descobertos para o TEA, no entanto, alguns deles são preliminares e precisam ser validados, e seu papel no diagnóstico e tratamento, do TEA, requerem definição. É provável que os biomarcadores precisem ser combinados, para serem eficazes e identificar, precocemente o TEA e orientar o tratamento (Viana. *et al.*, 2020 apud. Frye *et al.*, 2019).

Dessa forma, é possível inferir que existe uma necessidade relevante no estabelecimento de testes laboratoriais mais objetivos a fim de monitorar com precisão o acometimento neurológico da condição, auxiliando assim o diagnóstico do TEA e na orientação de uma investigação mais aprofundada na área (Alcañiz *et al*, 2020. apud Lavor. *et al.*, 2021).

Sendo o diagnóstico do autismo em caráter clínico e tendo a existência de estudos genéticos complementares ao diagnóstico, pouco se fala sobre exames laboratoriais que podem delinear o quadro de um indivíduo autista. Por isso, esse estudo terá como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre biomarcadores e/ou achados laboratoriais em pacientes com autismo isolado.

## 2 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

O autismo é definido como um distúrbio do neurodesenvolvimento, que altera a comunicação, interação social, padrões de comportamentos repetitivos e uso da criatividade, se manifestando por toda a sua vida (Steffen *et. al.*, 2019).

Partindo do pressuposto a respeito da relevância social do transtorno do espectro autista, tal tema, ainda hoje, é pouco compreendido. Dessa forma, com o crescimento exponencial do diagnóstico do autismo, esse assunto tem ganhado notoriedade no cenário mundial, parte deste aumento da prevalência é resultado de uma melhoria na educação dos sintomas sendo associada a uma maior vigilância e a um diagnóstico mais preciso desse distúrbio. No entanto, mesmo com a tecnologia avançando sempre, o diagnóstico de tal condição continua sendo, de certa forma, complicado, o que mostra uma necessidade de estudos a respeito de alterações menos subjetivas, como por exemplo padrões de imagem e biomarcadores, que poderiam potencialmente auxiliar no diagnóstico objetivo e monitorar a resposta ao tratamento (Styles *et. al.*, 2020).

A utilização dos biomarcadores na área da saúde, principalmente no diagnóstico e estadiamento de condições clínicas é de extrema importância, podendo ser utilizados como fatores de risco, indicadores diagnósticos e podem ainda ajudar na elaboração do plano de tratamento mais adequado, uma vez que meios capazes de contabilizar tais dados são complementares no processo de diagnóstico e de acompanhamento do indivíduo. Quando se passa por um diagnóstico correto, tendo uma intervenção baseada em evidências científicas, o tratamento intensivo é fundamental para uma melhor qualidade de vida de um autista (Evangelho *et al.*, 2021).

Apesar dos testes genéticos e diagnóstico clínico do autismo, faz-se importante investigar outras alterações que delineiam o quadro clínico dos pacientes afetados, assim como biomarcadores e achados laboratoriais, que podem auxiliar na suspeita e tratamento de cada caso de forma individual.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Este projeto teve como objetivo investigar biomarcadores e/ou achados laboratoriais do transtorno do espectro autista (TEA) em indivíduos acometidos por tal condição na literatura, por meio de uma revisão sistemática.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Investigou estudos realizados com indivíduos autistas isolados e os exames realizados para o auxílio no diagnóstico;
2. Investigou as alterações encontradas em exames por imagem dos pacientes acometidos;
3. Investigou as alterações encontradas em exames laboratoriais (biomarcadores) dos pacientes acometidos;

## 4 METODOLOGIA

Para elaboração desta revisão de literatura, a metodologia abordada foi do tipo revisão sistemática. O estudo em questão tratou-se de uma revisão de literatura, na qual durante seu desenvolvimento as informações obtidas foram organizadas de forma sistematizada.

Os bancos usados foram *Pubmed* e *Scielo* usando as seguintes palavras-chave: *biomarkers, autism, brain, exam*. Neste estudo, foram revisados na literatura os biomarcadores e achados laboratoriais para o autismo. Foram usados artigos de acesso gratuito, escritos na língua portuguesa e/ou inglesa e que foram publicados entre os anos de 2013 á 2023.

Para a seleção, o tema biomarcador e/ou achados laboratoriais em casos de autismo isolados foi levado em consideração. A seleção aconteceu por etapas: seleção por título, depois por resumo, e por fim, análise completa dos textos. Ao final, oito artigos foram utilizados nessa revisão.

Os dados selecionados de cada artigo foram: biomarcadores encontrados em pacientes autistas, alterações laboratoriais nesses pacientes em nível bioquímico e em exames por imagem.

A construção das tabelas foi realizada pelo programa Excel, com as seguintes informações: Autor e título do artigo, ano de publicação, idade do paciente, idade de diagnóstico, sinais e sintomas antes do diagnóstico, critérios clínicos, medicamentos, biomarcador encontrado, exames realizados, alterações laboratoriais encontradas. Estes dados foram tabulados para organização e análise das informações.

### 4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos nesse estudo artigos científicos, com estudos que relatam pacientes com diagnóstico de autismo isolado, submetidos a pesquisas de biomarcadores e/ou achados laboratoriais por meio de exames de imagens e bioquímicos de baixo custo, entre os anos de 2013 á 2023.

#### 4.2 Critérios de exclusão

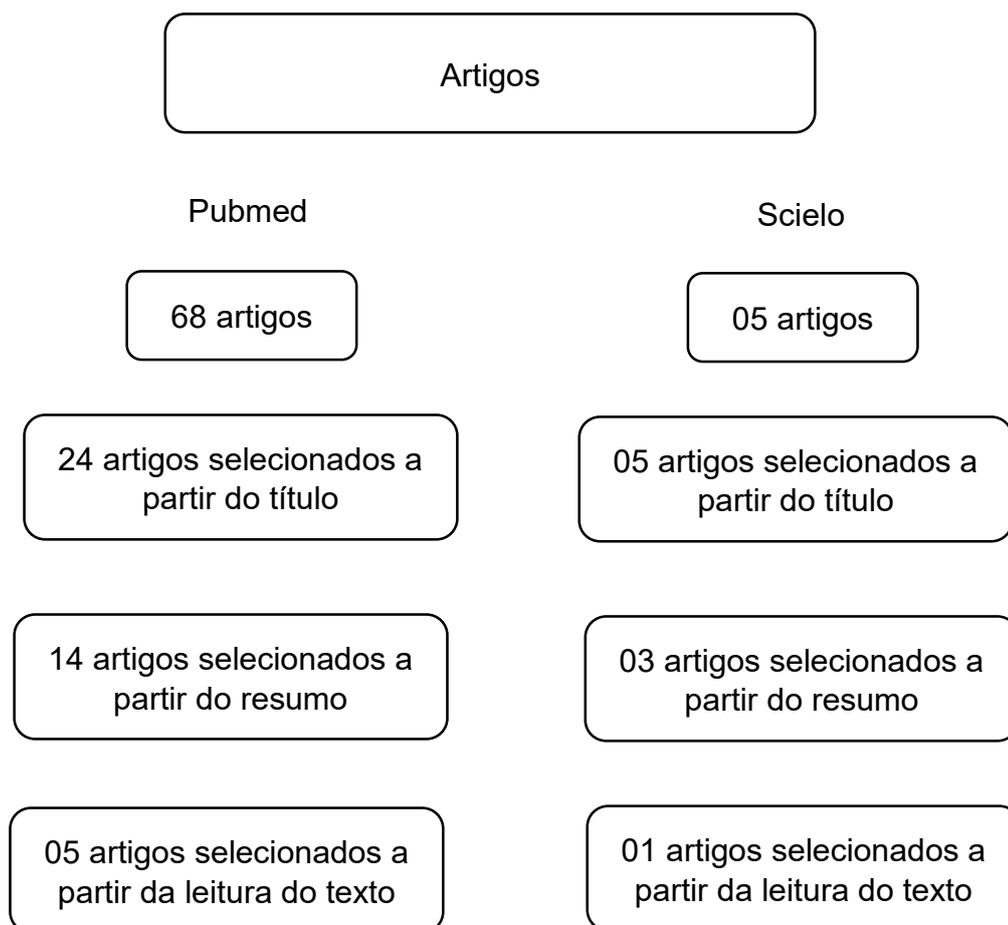
Foi excluído desse estudo, artigos que associavam o autismo a uma síndrome. Estudos que não tinham acesso gratuito e que não encontrava-se no idioma inglês e português e que utilizaram exames de alto custo para auxiliar no diagnóstico.

## 5 RESULTADOS

Um total de 73 artigos foram encontrados nos bancos de dados *Pubmed* e *Scielo*, por meio das seguintes palavras-chave: *biomarkers*, *autism*, *brain*. O período selecionado das publicações foi entre 2013 e 2023. Após a aplicação dos critérios de exclusão: artigos que se trata do autismo sintomático, artigos repetidos nos dois bancos e pagos, os artigos foram selecionados.

Fluxograma 1: Resultados

Todos os artigos selecionados continham informações sobre biomarcadores e/ou



achados laboratoriais em indivíduos com autismo isolado. Em todos os estudos, o número de indivíduos investigados foi mencionado, um total de 731 indivíduos. Sendo 85 indivíduos pertencentes ao grupo controle e os demais indivíduos com diagnóstico clínico do autismo.

## 5.1 IDADE DOS PACIENTES

Dos artigos analisados, seis foram escolhidos para esta revisão. Todos os artigos relataram a idade dos indivíduos investigados, quatro apresentaram idade no intervalo entre 1 ano e meio aos 12 anos. Dois artigos investigaram pacientes com idade num intervalo de 6 a 12 meses. E um artigo, dos 3 aos 15 anos. Na tabela 1 apresenta-se o resultado da idade dos pacientes em cada artigo.

Tabela 1- Intervalo de idade.

<b>Autor</b>	<b>Idade dos pacientes</b>
Bridgemohan <i>et al.</i> , 2019	5 a 10 anos
Morais, P.F. 2021	3 a 15 anos
Smith <i>et al.</i> , 2019	1 ano e meio até os 4 anos
Rabanni <i>et. al.</i> , 2018	5 a 12 anos
Hazlett <i>et al.</i> , 2017	6 e 12 meses
Ortug <i>et al.</i> , 2022	6 a 12 meses

Fonte: Autoria própria.

Nota-se que a idade média dos pacientes analisados durante os estudos, estão entre a faixa etária dos seis meses aos três anos, normalmente quando a criança começa a expressar os primeiros sinais. Dois artigos trazem pacientes na fase da adolescência, quando os mesmos já estão mais expostos as relações sociais.

## 5.2 SINAIS E SINTOMAS ANTES DO DIAGNÓSTICO

Dentre os artigos analisados, quatro apresentaram os sinais e sintomas iniciais dos pacientes investigados. Apresentados na tabela 2.

Tabela 2 - Sinais e sintomas.

<b>Autor</b>	<b>Sintomas</b>
--------------	-----------------

Bridgemohan <i>et al.</i> , 2019	Atraso no desenvolvimento da fala, interação e comportamento social
Morais, P.F. 2021	Prejuízo grave na habilidade de comunicação verbal e não verbal, limitações de falar e no convívio social
Rabanni <i>et al.</i> , 2018	Atraso no desenvolvimento cognitivo e fala
Hazlett <i>et al.</i> , 2017	Sintomas comportamentais

Fonte: Autoria própria.

O atraso na comunicação verbal e habilidades relacionadas ao comportamento são os sintomas mais persistentes nos pacientes analisados, seguido do atraso nas habilidades sociais. Esses sinais estão entre os mais comuns em pacientes com autismo.

### 5.3 IDADE MÉDIA DE DIAGNÓSTICO

Dos seis artigos selecionados para o estudo, presentes na tabela 3, quatro informaram a idade média de diagnóstico. Dois artigos não informaram a idade de diagnóstico dos participantes, dentre esses, um o autor relata que os participantes tiveram o diagnóstico tardio.

Tabela 3 - Idade média de diagnóstico dos pacientes investigados

<b>Autor</b>	<b>Idade média de diagnóstico</b>
Morais, P.F. 2021	3 anos
Smith <i>et al.</i> , 2019	24 meses
Hazlett <i>et al.</i> , 2017	24 meses
Ortug <i>et al.</i> , 2022	24 meses

Fonte: Autoria própria.

A idade média de diagnóstico nos estudos em questão estão na faixa etária dos 24 meses, idade em que normalmente realiza-se o diagnóstico conforme o DSM-5.

#### 5.4 CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA DIAGNÓSTICO

Dos artigos analisados, apresentados na tabela 4, todos abordaram os critérios utilizados para confirmação de diagnóstico.

Tabela 4 - Critérios de diagnóstico clínico.

<b>Autor</b>	<b>Critérios</b>
Bridgemohan <i>et al.</i> , 2019	Diagnóstico realizado através de consultas clínicas regulares com médicos especialistas.
Morais, P.F. 2021	Diagnóstico realizados utilizando critérios do DSM-5.
Smith <i>et al.</i> , 2019	Cronograma de observação diagnóstica do autismo.
Rabanni <i>et al.</i> , 2018	Confirmação de diagnóstico por especialistas e critérios presentes no Manual de diagnóstico e estatístico de transtornos mentais.
Hazlett <i>et al.</i> , 2017	Confirmação de diagnóstico através de consultas médicas por observação do comportamento.

Fonte: A autoria própria.

Bridgemohan e colaboradores (2019) relataram em seu artigo que o diagnóstico clínico foi realizado com consultas clínicas em que realizavam avaliações multidisciplinares com atividades cognitivas, físicas e comportamentais incluindo avaliação do sono, no qual, aos pais, foi solicitado que relembressem os comportamentos noturnos das crianças. Além de entrevistas de diagnóstico com os pais ou responsáveis, revisada pelos critérios do DSM-5 e aplicação de uma lista de verificação de sintomas. As consultas eram feitas por médicos especialistas e enfermeiros, para avaliar o grau de comportamento social, fala e o desenvolvimento.

E Moraes (2021) aborda que os participantes tiveram seus diagnósticos por meio da análise dos sintomas e consultas médicas seguindo os critérios do DSM-5, confirmado posteriormente pelos profissionais do CAPSi (Centro de Atendimento Psicossocial Infantojuvenil). Todos os pacientes foram diagnosticados com autismo em grau grave de acordo com *childhood Autism Rating Scale* (CARS), escala utilizada para classificação do grau de comprometimento.

Smith e colaboradores (2019) relataram que os participantes passaram pelo cronograma de diagnóstico do autismo, trata-se de um teste semiestruturado, onde apenas a criança é entrevistada. Esse cronograma é realizado por meio de uma avaliação em módulos no qual observa-se as habilidades sociais, comunicação e o comportamento do indivíduo para ter a confirmação de diagnóstico e o grau em que o paciente se enquadra.

No artigo Rabanni e colaboradores (2018), todos os participantes receberam a confirmação de diagnóstico por 2 pesquisadores especialistas em desenvolvimento infantil, utilizando a conduta de acordo com o DSM-5, ADOS (Cronograma de Observação Diagnóstica do Autismo) e as características iniciais do autismo presente em cada participante avaliando níveis de desenvolvimento cognitivo.

No artigo de Hazlett e colaboradores (2017), a confirmação de diagnóstico foi realizada por entrevistas com os pais e observação do comportamento das crianças por meio de consultas médicas e equipe multidisciplinar utilizando os critérios estabelecidos pelo manual de diagnóstico e estatístico de transtornos mentais.

## 5.5 MEDICAMENTOS

Em dois artigos, o uso da medicação para tratamento não foi abordado. No artigo de Bridgemohan e colaboradores (2019) abordaram que os participantes tiveram que parar qualquer tipo de medicação como fluoxetina, trazodona e bloqueadores betas que pudessem afetar o metabolismo da serotonina ou da melatonina dentre de 2 a 6 semanas após a visita ao consultório que participava do grupo de estudo. Morais (2021) abordou que, como método de exclusão, descartou participantes com qualquer uso de medicação que poderiam influenciar a concentração de vitamina D. No Artigo Smith e colaboradores (2019) relataram que apenas pacientes com autismo em grau elevado fazia uso do medicamento risperidona. Rabanni e colaboradores (2018) relataram que nenhum dos participantes fazia uso de medicação.

Tabela 5 - Uso de medicação.

<b>Autor</b>	<b>Medicação</b>
--------------	------------------

Bridgemohan <i>et al.</i> , 2019	Participantes interromperam qualquer medicação que pudesse afetar o metabolismo da serotonina ou melatonina.
Morais, P.F. 2021	Descartou participantes que faziam uso de medicação.
Smith <i>et al.</i> , 2019	Uso de risperidona.
Rabanni <i>et. al.</i> , 2018	Nenhum dos participantes faziam uso de medicação.

Fonte: Autoria própria.

No estudo de Bridgemohan e colaboradores (2019), a medicação era utilizada juntamente com sessões de terapias para estimular o desenvolvimento do comportamento e aprimorar atividades da rotina. No estudo de Moraes (2021), apesar dos pacientes não fazerem uso de medicação, todos estavam em acompanhamento no CAPSi no momento do estudo.

## 5.6 ACHADOS LABORATORIAIS

Dentre os artigos selecionados, quatro abordaram a realização de exames bioquímicos, sendo um exame de sangue e outros três de sangue e urina.

Tabela 6 - Achados laboratoriais.

<b>Autor</b>	<b>Amostras</b>	<b>Achados laboratoriais</b>
Bridgemohan <i>et al.</i> , 2019	Sangue e Urina	Níveis médios de serotonina e melatonina.
Morais, P.F. 2021	Sangue	Carência de vitamina D
Smith <i>et al.</i> , 2019	Sangue e Urina	Proporções incomuns de aminoácidos
Rabanni <i>et. al.</i> , 2018	Sangue E Urina	Aumento de proteínas no sangue

Fonte: Autoria própria.

No artigo Bridgemohan e colaboradores (2019) foi coletada uma amostra de sangue total com anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e foram observados níveis elevados de sulfato de melatonina e níveis de serotonina plaquetária.

Morais (2021) verificou baixa dosagem de vitamina D (vitamina D 25-OH).

Smith e colaboradores (2019) realizaram análise dos níveis de proteínas plasmáticas e aminoácidos nos exames de urina e sangue, pois queriam investigar a evidência de que a desregulação dos aminoácidos de cadeia ramificada poderia contribuir para as características comportamentais do autismo.

No artigo de Rabbani e colaboradores (2018), coletaram a primeira urina da manhã e uma amostra de sangue junto com sangue em EDTA para realização de hemograma, em seguida separou-se o plasma e células sanguíneas, no qual analisou-se a presença de proteínas com o intuito de avaliar as diferenças químicas, nível de ditirosina e de produtos de glicação avançada (gorduras e proteínas).

## 5.7 EXAMES DE IMAGEM

Dentre os artigos selecionados, apenas dois tiveram exames por imagens solicitados, do tipo ressonância magnética (RM) cerebral.

Tabela 7 - Exames de imagem

<b>Autor</b>	<b>Exames</b>	<b>Achados laboratoriais</b>
Hazlett <i>et al.</i> , 2017	RM	O aumento cerebral, volume aumentado da ínsula/lóbulo.
Ortug <i>et al.</i> , 2022	RM	Anormalidades específicas no volume aumentado da ínsula/lobo nos estágios de desenvolvimento.

Fonte: Autoria própria.

Hazlett e colaboradores (2017) relataram que a ressonância magnética cerebral, de pacientes entre 6 e 12 meses de idade, tiveram achados que os autores investigam uma futura relação ao diagnóstico de autismo por meio de um aumento da região cortical (espessura cortical).

Ortug e colaboradores (2022) sugerem que um volume aumentado da ínsula/lobo insular pode ser um forte biomarcador de ressonância magnética pré-natal, que pode prever o surgimento do autismo mais tarde na vida.

## 6 DISCUSSÃO

Um biomarcador pode auxiliar na identificação da causa, realizar diagnósticos e identificar predisposição a uma determinada neuropatologia. Muitos biomarcadores promissores foram descobertos para o autismo, no entanto, alguns deles são preliminares e precisam ser validados (Alcañiz *et al.*, 2020). A busca por biomarcadores ao diagnóstico do autismo é desafiadora, sendo este estudo um dos poucos a abordarem por meio de uma revisão sistemática um conglomerado de estudos que visam descrever tal temática.

Ainda não foram identificados biomarcadores precisos que pudessem ser aplicados na complementaridade laboratorial e auxiliar o diagnóstico clínico do autismo. Atualmente, alguns exames são capazes de identificar alterações genéticas como o CGH Array, por exemplo, que corresponde a uma análise cromossômica por microarray, detectando ganhos ou perdas (duplicações ou deleções) do material (EVANGELHO, 2021). Porém, se trata de um exame com alto custo. Esta revisão busca analisar exames laboratoriais que podem delinear o quadro de um indivíduo autista. O uso de sangue e urina, que se enquadra no propósito desse estudo, ainda é o padrão-ouro em pesquisas em relação ao diagnóstico clínico de muitos distúrbios.

Os seis artigos utilizados no presente estudo não seguem a mesma linha de abordagem para a investigação dos achados laboratoriais e biomarcadores, tendo em vista que dois artigos buscam biomarcadores cerebrais que possam estar associados ao diagnóstico precoce relacionado com a anatomia cerebral (Ortug *et al.*, 2022 e Hazlett *et al.*, 2017). Os demais artigos procuraram achados laboratoriais para buscar possíveis marcadores por meio de exames bioquímicos para um menor custo-benefício, dentre eles um artigo que investigou alterações de vitaminas D (Morais, P.F. 2021). Além disso, um dos artigos usados nesta revisão investigou sobre a alteração no metabolismo de aminoácidos como potenciais biomarcadores (Smith *et al.*, 2019).

Os níveis altos de serotonina sugerem associação com o nível de gravidade do autismo e níveis baixos de melatonina podem estar associados com o desequilíbrio no ciclo do sono (Bridgemohan *et al.*, 2019). Outro estudo investigou amostras de urina e sangue, identificando um nível elevado de proteínas e gorduras em crianças autistas. Os autores buscam correlacionar esses achados com o

distúrbio, de modo que o teste desenvolvido apresentou uma sensibilidade importante para detectar a condição (Rabbani *et al.*, 2018).

Dos estudos analisados todos relataram a idade dos participantes no momento do estudo. A idade de diagnóstico do autismo foi abordada por cinco autores, dentre eles dois obtiveram o diagnóstico precoce, dois o apresentaram tardio, porém, não foi mencionado a idade dos participantes no momento, e um entre quatro e seis anos, essa idade representa a faixa etária que normalmente se realiza o diagnóstico. Todos os estudos tiveram a confirmação do diagnóstico seguindo as normas do DSM-5.

As alterações em pacientes com autismo iniciam-se quando a criança começa a desenvolver os comportamentos sociais, geralmente, as crianças apresentam sinais antes mesmo dos três anos, com um diagnóstico possível por volta dos 18 meses, quando começam a manifestar sinais de atraso na fala (Ama, 2019). Atualmente, com o autismo ganhando espaço de extrema importância mundial, muito se fala na observação dos sintomas que se caracterizam pela dificuldade na comunicação verbal e não verbal, limitações na realização de atividades, na interação social e até mesmo no uso da imaginação (Homercher *et al.*, 2020).

Dentre os artigos analisados, todos apresentaram os sinais e sintomas que levaram a suspeita do autismo. Todos os sintomas estão de acordo com os sinais citados no DSM-5 que descreve os sinais e sintomas como déficits persistentes e padrões de comportamentos repetitivos (American psychiatric association, 2014).

Desde a descoberta do autismo em 1943, os critérios utilizados para realizar o diagnóstico passaram por diversas mudanças. Deste modo, os critérios mais utilizados são os descritos no CID (Classificação Internacional de Doenças) e DSM-5 apresentados na tabela 8 (Guedes *et al.*, 2015).

Tabela 8 - Critérios DSM-5 para diagnóstico do autismo

Critérios para diagnóstico do autismo	
A	Atraso na comunicação e deficiência na interação social. 1- Limitações emocionais e sociais. 2- Limitações na comunicação não verbal. 3- Limitações em desenvolver relacionamentos.

- 
- B Padrões repetitivos do comportamento, atividades e interesses.
  - C Os sinais estão presentes nas primeiras etapas do desenvolvimento. Podendo ser identificáveis ou manifestados quando excede a capacidade do paciente.
  - D Deficiência cognitiva e atraso do desenvolvimento.
  - E Os sinais e sintomas causam prejuízos nas áreas sociais ou áreas importantes para o desenvolvimento do paciente.
- 

Fonte: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, 5º edição.

O diagnóstico do autismo segundo o DSM-5 é clínico e conduzido por profissionais de diversas áreas da saúde, sendo necessária uma investigação dos sintomas e observação direta do comportamento. Dos artigos analisados nesse estudo, seis apresentaram a confirmação do diagnóstico por meio de profissionais de saúde e os critérios estabelecidos pelo DSM-5 e CID-10. A Sociedade Brasileira de Pediatria, defende a aplicação da escala Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT), que se trata de uma lista de verificação para crianças com suspeitas de autismo entre os 18 a 24 meses de vida (Loureiro *et al.*, 2017).

O tratamento para o autismo inclui abordagens terapêuticas que proporcionam uma melhor adaptação comportamental ao meio em que o indivíduo está inserido. A terapia medicamentosa é utilizada em casos em que o comportamento do paciente é prejudicial ao desenvolvimento (distúrbios do sono, ansiedade, agressão), ou quando não se tem uma resposta positiva em relação à terapia cognitiva. No entanto, um estudo afirma que atualmente não existem diretrizes para a prática de terapia medicamentosa, pois o autismo conta com uma heterogeneidade de manifestações clínicas. Além disso, um estudo ressalta que o uso de medicação tem como principal objetivo controlar os sintomas melhorando a qualidade de vida (Assis, *et al.*, 2021).

Dessa forma, vários fármacos tornam-se eficazes para amenizar e controlar sintomas e sinais do autismo. Em um dos artigos analisados, Smith e colaboradores (2019), relataram que os pacientes com classificação de grau grave faziam uso do medicamento risperidona, pertencentes a classe dos antagonistas dos receptores de dopamina e serotonina, ou seja, com o uso correto, os hormônios são mantidos em equilíbrio no cérebro do paciente. Apesar da segurança no uso da risperidona, o

medicamento pode provocar importantes efeitos adversos como, obesidade, taquicardia e problemas gastrointestinais (Neves, *et al.*, 2020).

Outras classes de medicamentos são utilizadas, como por exemplo os ISRS (Inibidores seletivos da recaptação da serotonina), como fluoxetina e trazodona, utilizados para tratar sintomas de ansiedade e comportamentos repetitivos. No artigo de Bridgemohan e colaboradores (2019), todos os pacientes faziam acompanhamento psicológico e tratamentos com terapias para a estimulação dos desenvolvimentos, e como coadjuvante faziam uso de terapia medicamentosa, na qual foram aconselhados a interromper o uso da medicação dentro de duas a seis semanas antes de iniciarem os estudos. Isso porque os portadores do autismo desenvolvem uma probabilidade maior em relação aos efeitos colaterais, e devido à dificuldade de interação e comunicação torna-se mais complexo o controle de efeitos adversos.

No estudo de Morais (2021), os pacientes que faziam uso de qualquer tipo de suplementação ou medicação que pudessem alterar a dosagem de vitamina D foram excluídos do estudo. Apesar disso, diversas classes de medicamentos estão sendo utilizadas para controle de sintomas que acompanham o autismo, como exemplo os antipsicóticos atípicos como olanzapin que trata sintomas secundários como hiperatividade (Nascimento, *et al.*, 2021).

Nesta revisão, cinco autores tiveram como objetivo em seus estudos os achados laboratoriais, alguns estudos investigam possíveis marcadores bioquímicos para o autismo que incluem hormônios, vitaminas e neurotransmissores. Diversas causas neuroquímicas desse transtorno têm ganhado notoriedade, como exemplo os hormônios que podem estar associados a possíveis alterações presentes no autismo. Alguns estudos abordam que crianças autistas tem uma elevação significativa quanto aos níveis séricos de serotonina, tanto plaquetária quanto sorológica.

No artigo analisado de Bridgemohan e colaboradores (2019), analisaram a faixa de melatonina e serotonina encontradas em seus pacientes. Os níveis médios de serotonina foram considerados alterados quando comparados ao grupo controle, em crianças com autismo grave o nível de serotonina encontrado foi consideravelmente maior (302 ng/dL) que o grupo de autismo leve/moderado (160ng/dL). A dosagem de serotonina relacionando ao nível elevado com o atraso no

desenvolvimento de fala, comunicação e habilidade devido a maior gravidade do autismo (Rodrigues *et al.*, 2017).

A melatonina é considerada uma biomacromolécula funcional produzido pela glândula pineal localizada no sistema nervoso central. Em portadores do autismo é comum apresentarem desequilíbrio do ciclo circadiano, que apresenta uma sensibilidade a luminosidade. A retina realiza a captação da ausência de luz e envia a informação para a glândula pineal para a produção de melatonina que auxilia a qualidade do sono. No estudo que busca correlacionar a biomacromolécula com o autismo foi notado que as taxas de melatonina não se mostraram inferiores ao grupo controle, a idade dos pacientes não apresentou correlação com a excreção do sulfato de melatonina, o estudo não mostrou resultados significados e novas pesquisas serão realizados pelos autores (Bridgemohan *et al.*, 2019).

A vitamina D em ação no organismo tem um desempenho hormonal e metabólico. No autismo a vitamina D pode desencadear a expressão de genes relacionados a condição. Atualmente, mesmo sem compreender a causa pesquisas apontam que o metabolismo dessa vitamina pode se correlacionar com distúrbios mentais. A suplementação de vitamina D como terapia nutricional é importante para o sistema nervoso, ajudando na redução dos sintomas. Um estudo feito com 203 crianças autistas comprovou a melhora dos sinais após a utilização de vitamina D (Song *et al.*, 2020).

Dos artigos analisados nesta revisão, Morais (2021) analisou o nível médios dos valores séricos de vitamina D, em pacientes com autismo o valor apresentado foi ( $29,94 \pm 9,47$ ) um valor baixo quando comparado ao grupo controle ( $34,86 \pm 9,47$ ). Nesse estudo crianças com autismo apresentaram níveis séricos de vitamina D abaixo do valor de referência, tendo a possibilidade de gerar déficits no organismo. A deficiência de vitamina D durante a gestação e a lactação pode estar relacionada como um fator de risco para o autismo, em um artigo o autor mostra como resultado que níveis baixos podem desencadear riscos negativo ao neurodesenvolvimento e conseqüentemente apresentar uma relação para o desenvolvimento do distúrbio (Braz, 2020).

Ainda dentro dos exames laboratoriais, mas se tratando dos aminoácidos, Smith e colaboradores (2019) trazem a relação dos aminoácidos e o autismo. Em um estudo realizado por pesquisadores da universidade da Califórnia, descobriram

através dos metabolismos de aminoácidos que pode ser utilizada para detectar crianças com autismo. É improvável que um único marcador seja capaz de detectar grande porcentagem do autismo (Amaral, 2020).

A alteração dos aminoácidos pode estar associada a dieta restritiva que os autistas possuem, isso acontece por conta da seletividade quanto aos sabores, cores e texturas, tornando-se difícil a inclusão de uma nova alimentação, desenvolvendo problemas metabólicos e gastrointestinais (GI). Os distúrbios gastrointestinais são uma condição muito comum associada ao autismo, podendo gerar problemas comportamentais, e sintomas como edema, dores abdominais e refluxos, muitos desses sintomas estão diretamente relacionados quando não há digestão completa de proteínas (Vilela *et al.*, 2019).

O artigo analisado identificou a desregulação do metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs) que pode contribuir para as características comportamentais do autismo, comparando os metabólitos plasmáticos entre crianças com autismo e grupo controle, foi testado se a desregulação dos aminoácidos era um fenômeno generalizado em indivíduos com autismo. A combinação dos metabólitos de desregulação dos aminoácidos glicina, glutamina e ornitina identificou a desregulação no metabolismo de AA/BCAA que está presente em 16,7% dos pacientes com autismo presente no estudo. A identificação e utilização desses metabólitos podem levar a testes metabólicos que podem apoiar o diagnóstico precoce e a estratificação para intervenções direcionadas de tratamento (Smith *et al.*, 2019).

Rabbani e colaboradores (2018) encontraram uma ligação entre a proteína disponível no sangue e o autismo, através de um teste realizado por meio de exames de urina e sangue que reconhece proteínas danificadas presentes nos fluidos corporais. Os testes foram realizados com o intuito de avaliar as diferenças químicas entre crianças com autismo e o grupo controle, um nível de ditirosina e de produtos de glicação avançada (gorduras e proteínas) foram encontradas em crianças portadoras de autismo. A pesquisa mostrou que o teste foi capaz de detectar uma taxa de 90% para a condição. Porém, com a pequena amostra utilizada para conduzir o estudo, mais testes serão realizados (Rabani *et al.*, 2018).

Além de exames laboratoriais bioquímicos, foram utilizados também exames de imagens para compor o presente estudo. O estudo de Hazlett e colaboradores

(2017) abordou exames de imagens feitos por RM (Ressonância Magnética) para compor os exames de busca pelo desenvolvimento precoce do cérebro em crianças com autismo. O estudo avaliou bebês de 6 e 12 meses de idade com manifestações de sinais de autismo, para investigação do comportamento e trajetórias cerebrais até os 24 meses. A princípio, os autores investigaram crescimento excessivo do cérebro associado à superfície cortical, com base nos 3 exames de RM realizados em cada paciente com intervalo de 6 meses.

De acordo com os exames não houve diferença na taxa de crescimento cerebral total entre os 6 e 12 meses de idade, mas quando comparados aos 24 meses mostrou aumento na região cortical, e mostra os primeiros sinais de déficits sociais. Os autores buscaram ligações das taxas de crescimento com a gravidade do autismo, mas nenhuma correlação foi constatada. Em um estudo anterior ao mesmo, mostrou por meio de RM que o crescimento excessivo do cérebro em crianças portadoras do autismo desenvolve-se durante o primeiro ano de vida. Apesar das causas do crescimento cerebral ser desconhecida, os pesquisadores acreditam que o desenvolvimento cerebral seja de grande importância para o descobrimento de futuros biomarcadores cerebrais para o autismo (Amaral *et al.*, 2017).

No estudo de Ortug e colaboradores (2022), analisaram exames de imagens por meio de RM fetal, utilizada como um complemento ao ultrassom, o qual posteriormente foi diagnosticado com autismo. Com novas realizações de imagens, o exame foi segmentado automaticamente com o método de rotulagem anatômica autorizado baseado em atlas, um conjunto de três fatores foi realizado para comparações lobares e regionais do cérebro segmentado. A insula (lobo cerebral), responsável pelo comportamento social, apresentou um volume esteticamente maior em pacientes com autismo que os grupos controles na região lobar. Na comparação regional o grupo com autismo apresentou amígdala do hipocampo tipicamente maiores em comparação ao grupo controle (Ortug *et al.*, 2022).

Outro estudo que utilizaram a RM obtiveram como resultados que crianças autistas tinham amígdala maiores e apresentavam nível inferior quando as crianças eram expostas a atividades emocionais. Os resultados sugerem que o volume aumentado da ínsula pode ser um forte biomarcador de ressonância magnética pré-natal que poderia prever o surgimento futuro de autismo e acredita-se que a

amígdala maior e a comissura do hipocampo poderiam ser biomarcadores adicionais para identificar esses possíveis pacientes (Barnea-goraly *et al.*, 2014).

## 7 CONCLUSÃO

O autismo é uma condição que se caracteriza pelo grau de comprometimento na comunicação e comportamento social. Apresenta uma heterogeneidade complexa devido a interação de fatores ambientais e genéticos. Dessa forma, a busca por biomarcadores e achados laboratoriais que auxiliam no diagnóstico e acompanhamento desses pacientes se tornam importantes.

O presente estudo englobou os conhecimentos já edificados com pesquisas anteriores, que abordassem essa temática de modo a traçar uma análise. Com base nos dados levantados, é possível inferir que ainda não existe um biomarcador específico para o autismo, sendo necessário mais estudos. Porém, os usados nos estudos investigados foram análise de concentração de vitamina D sérica, níveis séricos de melatonina e serotonina, níveis de proteínas e gorduras – produzidos pela glicação avançada – no sangue e na urina, concentração de aminoácidos no sangue e exame de imagem do tipo RM de cortes transversais, axiais e sagitais do cérebro. Que se mostraram, de certa forma, eficazes ao apresentarem alterações de algumas variáveis.

Partindo do pressuposto que a investigação diagnóstica é realizada com exames de alta complexibilidade e alto custo como é o caso do CGH array, porém esse exame não foi usado nos artigos aqui selecionados.

A suspeita do quadro de autismo, pode ser desencadeada pela observação de sinais e sintomas como perturbações no desenvolvimento motor, alterações na linguagem e comportamento, isolamento social e alterações sensoriais. Dos artigos analisados, entre as variáveis ponderáveis a vitamina D se mostrou promissoras podendo estar associada à expressão de genes do distúrbio, ainda sim se faz necessário a realização de novos estudos para correlacionar com maior eficiência a baixa concentração de vitamina D tanto na gestação e lactação com o desenvolvimento do autismo.

Os níveis séricos de serotonina também foram observados, e quando elevados relacionam-se com uma maior gravidade do distúrbio, já a dosagem baixa de melatonina não mostrou nenhuma interferência associada ao autismo. A serotonina sérica se mostra um importante marcador para o acompanhamento da

evolução do autismo, enquanto a pesquisa dos níveis de melatonina foi inconclusiva, necessitando de novos estudos.

Nessa linha, o estudo de proteínas do sangue, danificadas, pode ser utilizado para identificar a condição, avaliando a diferença química da oxidação de ditirosina, proteínas e gorduras. Por sua vez, a desregulação do metabolismo dos aminoácidos (glicina, glutamina e ornitina) pode auxiliar em testes metabólicos para diagnóstico e conduta.

Ao avaliar exames de imagens, foi constatado um aumento na região cortical e na ínsula (lobo cerebral), aos 24 meses de idade, ao mesmo tempo em que os primeiros déficits sociais foram relatados. Apesar de as causas do crescimento dessas regiões ainda serem desconhecidas, apresentam um potencial grande no auxílio da pesquisa diagnóstica, sendo assim, pesquisas ainda estão sendo realizadas para descobrir se esse crescimento tem associação ao quadro de autismo, e também para traçar a fisiopatologia dessa alteração.

Os estudos analisados sugerem que o autismo é uma condição complexa, com vários fatores a serem estudados e descobertos. Os achados laboratoriais presente nessa revisão traçam um caminho a ser percorrido, dessa maneira é necessário que mais pesquisas sejam realizadas para a descoberta de um futuro biomarcador menos custoso que os exames genéticos. Após a análise dos artigos, observa-se que não existe um biomarcador específico para o autismo, ainda sim, sua investigação é uma soma de exames genéticos, de avaliação clínica com alguns marcadores bioquímicos inespecíficos que podem ser encontrados com alta variedade em indivíduos afetados.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALCANIZ, M. et al. Biomarcadores del trastorno del espectro autista basados en bioseñales, realidad virtual e inteligencia artificial. **Rev. Medicina Bueno Aires**, 2020, vol.80. Disponível em: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802020000200008&script=sci\\_abstract](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802020000200008&script=sci_abstract). Acesso em: 27 de mar de 2023.

AMARAL D.G. et al. **In pursuit of neurophenotypes: The consequences of having autism and a big brain.** **Autism**, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520638/>. Acesso em: 06 de nov. 2023

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais DSM-5**, 5° Ed. 2014. Disponível em: <http://www.institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-mentais-dsm-5.pdf>. Acesso em: 02 de mar de 2023.

Associação de amigos do autista. **Diagnóstico e características clínicas**, 2020. Disponível em: <https://www.ama.org.br/site/autismo/diagnostico/#:~:text=Os%20sintomas%20caracter%20dos%20transtornos,a%20linguagem%20n%C3%A3o%20se%20desenvolve>. Acesso em: 09 de out. de 2023

BARNEA-GORALY N, et al. A preliminary longitudinal volumetric MRI study of amygdala and hippocampal volumes in autism. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24075822/>. Acesso: 24 de nov. 2023

BRIDGEMOHAN, C.D.M. et al. Investigating Potential Biomarkers in Autism Spectrum Disorder. **Front Integr Neurosci**, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6687766/>. Acesso em: 03 de jun. 2023

EVANGELHO, Victor. **identificação e análise de biomarcadores moleculares envolvidos no autismo aplicando métodos de bioinformática**. Universidade Federal Fluminense Instituto de Biologia, 2021. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/bitstream/handle/1/22760/Disserta%C3%A7%C3%A3o-VictorEvangelho.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 14 de mar de 2023.

FERNANDES, Conceição et al. Diagnóstico de autismo no século XXI: evolução dos domínios nas categorizações nosológicas. **Psicologia USP**, v.31, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pusp/a/4W4CXjDCTH7G7nGXVPk7ShK/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 03 de mar de 2023.

GUEDES, Nelzira et al. A Produção Científica Brasileira sobre Autismo na Psicologia e na Educação. **Psicologia: Teoria e Pesquisa** Vol. 31 n. 3, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ptp/a/wHQxZZWnLQKtnJS447QfpFb/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 11 de nov. de 2023.

HAZLETT, H.C. et al. **Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder**. Rev. Nature, 2017. Disponível em : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28202961/>. Acesso em: 13 de jun. 2023

HOMERCHER, Bibiana Massem et al . Observação Materna: Primeiros Sinais do Transtorno do Espectro Autista Maternal. **Estud. pesqui. psicol.**, Rio de Janeiro , v. 20, n. 2, p. 540-558, ago. 2020 . Disponível em <[http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1808-42812020000200009&lng=pt&nrm=iso](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-42812020000200009&lng=pt&nrm=iso)>. acessos em 11 nov. 2023.

LOUREIRO, A.A. **Triagem precoce para Autismo**. Departamento científico de pediatria, 2017. DISPONIVEL EM: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/2017/04/19464b-DocCient-Autismo.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2017/04/19464b-DocCient-Autismo.pdf). Acesso em: 11 de nov. de 2023.

MIZAEL, T.M. Et al. Análise do comportamento aplicada ao autismo e atuação socialmente responsável no Brasil: Questões de gênero, idade, ética e protagonismo. **Rev. perspectivas**, 2022. Disponível em: file:///C:/Users/OFFICE/Dropbox/My%20PC%20(DESKTOP-UHKUVEQ)/Downloads/835-Submiss%C3%A3o-1405-2303-10-20220627.pdf. Acesso em: 27 de mar de 2023.

MORAIS, P.F.D. Dosagem de vitamina d em crianças com transtorno do espectro autista. **Universidade de Brasília**, 2021. Disponível em : file:///C:/Users/OFFICE/Dropbox/My%20PC%20(DESKTOP-UHKUVEQ)/Downloads/2021\_PalomaFragosoDornelasdeMoraes.pdf. Acesso em: 10 de jun. 2023

NASCIMENTO, G.F.R. et al., Avaliação dos métodos farmacológicos no Transtorno do Espectro Autista (TEA): a importância da medicação no tratamento em crianças e adolescentes. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, 2021. Disponível em: file:///C:/Users/OFFICE/Dropbox/My%20PC%20(DESKTOP-UHKUVEQ)/Downloads/22442-Article-269815-1-10-20211112-2.pdf. Acesso em: 9 de nov. 2023

NEVES, Kelly Rose Tavares et al. SEGURANÇA DA RISPERIDONA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 33, n. 2, p. 138-148, june 2021. ISSN 2318-9312. Disponível em: <<https://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=2772>>. Acesso em: 15 out. 2023. doi:<http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v33.e2.a2021.pp138-148>.

ORTUG, A. et al. **Human Fetal Brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) Tells Future Emergence of Autism Spectrum Disorders**. Disponível em: <https://doi.org/10.1096/fasebj.2022.36.S1.R2353> Acesso em: 15 de jun. 2023

RABBANI, N. et al. **Advanced glycation endproducts, dityrosine and arginine transporter dysfunction in autism - a source of biomarkers for clinical diagnosis**. 2018 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29479405/>. Acesso em: 12 de jun. 2023

RODRIGUES, V.S. Et al. Influência dos níveis da serotonina no transtorno do espectro autista. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. Ano 04, Ed. 10, Vol. 09, pp. 05-16. Out. de 2019. Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/niveis-da-seroto>. Acesso em: 07 de nov. 2023

SMITH, A.M. et al. Amino Acid Dysregulation Metabotypes: Potential Biomarkers for Diagnosis and Individualized Treatment for Subtypes of Autism Spectrum Disorder. **A Journal of Psychology**, 2019. Disponível em: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(18\)31793-1/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(18)31793-1/fulltext). Acesso em: 05 de jun. 2023

SONG, Liyao. Vitamin D Supplementation is Beneficial for Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. **Clin Psychopharmacol Neurosci**. China, v. 18, n. 2, p. 203-2123, 31 maio 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7242097/>. Acesso em: 11 mar. 2022.

STEFFEN, Bruna et al. Diagnóstico precoce de autismo: uma revisão literária. **Revista Saúde Multidisciplinar**, 6<sup>a</sup> Ed. 2019. Disponível em: <https://fampfaculdade.com.br/wp-content/uploads/2019/12/12-DIAGNO%CC%81STICO-PRECOCE-DE-AUTISMO-UMA-REVISA%CC%83O-LITERA%CC%81RIA.pdf>. Acesso em: 02 de mar de 2023.

STYLES M, Alsharshani D, Samara M, Alsharshani M, Khattab A, Qoronfleh MW, Al-Dewik NI. Risk factors, diagnosis, prognosis and treatment of autism. **Front Biosci (Landmark Ed)**. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32472753/>. Acesso em: 14 de mar de 2023.

VIANA, A.C.V. et al. Autismo: Uma revisão integrativa. **Rev. Científica Eletrônica, Faculdade dinâmica**, 5 ed. 2020. Disponível em: <http://www.revista.faculdadedinamica.com.br/index.php/sausedinamica/article/download/40/165/>. Acesso em: 27 de mar de 2023.