



Aspectos genéticos comuns entre o Transtorno do Espectro Autista e Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade: revisão integrativa da literatura

Common genetic aspects between Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: integrative review



Matheus Mastrianni Lima Medeiros¹  Jade Souza Martins² 
João Marcos da Silva Dantas¹  Helder Elísio Evangelista Vieira¹ 
Albert Eduardo Silva Martins¹ 

¹ Faculdade de Medicina de Olinda. Olinda, Pernambuco, Brasil.

² Faculdade Pernambucana de Saúde. Recife, Pernambuco, Brasil.

Resumo

Objetivo: Os estudos selecionados foram analisados descritivamente quanto à etiologia genética comum do transtorno do espectro autista e do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, permitindo observar, descrever e classificar os dados. **Métodos:** Foi realizada revisão da literatura nas bases de dados Pubmed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores de busca (Autistic Disorder) OR (Autism Spectrum Disorder) AND (Deficit Disorder) of Attention with Hyperactivity) AND (Genetic Association Studies) OR (Genetics) OR (Heredity) foram utilizados na BVS; e (“Autism Spectrum Disorder” AND “Attention Deficit Disorder with Hyperactivity”) AND (“Genetic Association Studies” OR “Genetics OR Heredity”) foram usados no PubMed. **Resultados:** Foram identificados um total de 75 estudos, 54 no BVS e 21 no PubMed. Destes, 18 permaneceram após a triagem para título e resumo. Após a leitura do texto completo, nove estudos foram incluídos nesta revisão. **Discussão:** Mutações gênicas de novo contribuem para o transtorno do espectro do autismo, e alguns estudos apoiam que elas podem também ser determinante para o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Os genes RFX3, RFX4 e RFX7 encontrados em células do córtex cerebral de fetos e adultos contribuem para ligar regiões importantes relacionadas à cognição e ao comportamento social. **Conclusão:** Os estudos incluídos indicam uma correlação entre fatores genéticos

Como citar: Mastrianni **MLM**, Martins **JS**, Dantas **JMS**, Vieira **HEE**, Martins **AES**. Aspectos Genéticos comuns entre o Transtorno do Espectro Autista e Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade: uma Revisão Integrativa da Literatura. An Fac Med Olinda 2023; 1(9):31. <https://doi.org/10.56102/afmo.2023.245>

Autor correspondente:
Helder Elísio Evangelista
Vieira
E-mail:
heeldeer@hotmail.com
Fonte de financiamento:
não se aplica
Parecer CEP: não se
aplica
Recebido em 15/11/2022
Aprovado em 05/04/2023

etiologias do transtorno do espectro do autismo e do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista; Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade; Mutações; Genes.

Abstract

Objective: The selected studies were analyzed descriptively regarding the common genetic etiology of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder, allowing for observing, describing, and classifying the data. **Methods:** We performed a review of the literature on Pubmed and Virtual Health Library (VHL) databases. The search descriptors (Autistic Disorder) OR (Autism Spectrum Disorder) AND (Deficit Disorder) of Attention with Hyperactivity) AND (Genetic Association Studies) OR (Genetics) OR (Heredity) were used in VHL; and (“Autism Spectrum Disorder” AND “Attention Deficit Disorder with Hyperactivity”) AND (“Genetic Association Studies” OR “Genetics OR Heredity”)) were used in PubMed. **Results:** A total of 75 studies were identified, 54 in the VHL and 21 in the PubMed. Of these, 18 remained after screening for title and abstract. After full text reading, nine studies were included in this review. **Discussion:** De novo genic mutations contribute to autism spectrum disorder, and some studies support they might also be determinant for attention deficit hyperactivity disorder. The RFX3, RFX4, and RFX7 genes found in cells of the cerebral cortex of fetuses and adults contribute to linking important regions related to cognition and social behavior. **Conclusion:** The included studies indicate a correlation between genetic etiologies of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; Attention Deficit Hyperactivity Disorder; Mutations; Genes.

INTRODUÇÃO

Os distúrbios do neurodesenvolvimento englobam diversas condições que afetam o desenvolvimento cognitivo dos indivíduos, sendo dois dos mais comuns, o transtorno do espectro autista (TEA) e o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)¹. O TEA é um distúrbio que cursa, especialmente, com déficits na interação e comunicação social, atrelado a comportamentos com caráter de repetição e interesse restrito a algum tema ². Já o TDAH é caracterizado, principalmente, por hiperatividade, falta de atenção e impulsividade³. Em algumas situações, esses dois distúrbios apresentam, além da sobreposição genética, uma sobreposição da clínica, apresentando em comum déficit de atenção, impulsividade, atraso no desenvolvimento da linguagem, problemas comunicacionais, dificuldades para compreender o pensamento e os sentimentos das outras pessoas, realizar tarefas cotidianas, lidar com aspectos emocionais e se adaptar em certos ambientes como na escola⁴.

A prevalência de TDAH em crianças em idade escolar é de aproximadamente 5%, enquan-

to a prevalência do TEA é de 1 a 2%⁵. Ambos são vistos com maior frequência em meninos, estão associados à menor qualidade de vida e são hereditários.² O TDAH acompanha o TEA em uma taxa de 22 a 83% dos casos e o TEA acompanha o TDAH a uma taxa de 30 a 65%, com uma taxa de 20% de diagnóstico de TEA após 3 anos do diagnóstico do TDAH⁴.

Embora sejam doenças geneticamente heterogêneas, em um mesmo paciente, o TEA e TDAH podem ocorrer em genes independentes ou podem ser decorrentes de alterações genéticas em comum⁶. Em se tratando da mesma influência genética, normalmente, apresentam formas alélicas de risco compartilhadas em áreas não codificantes do genoma, afetando a regulação da expressão gênica⁴. Porém, variantes gênicas ‘de novo’ - genes novos que não são herdados dos pais devido a várias etiologias - que culminam com haploinsuficiência de genes são relatadas como contribuintes para essa comorbidade². Um exemplo dessa contribuição são variantes deletórias nos genes do grupo *RFX*, mais especificamente, *RFX3*, *RFX4* e *RFX7* que auxiliam no desenvolvimento do sistema nervoso central e da ciliogênese⁷. Uma outra etiologia possível para essa comorbidade são alterações do gene *SLC9A9* que é um gene que desempenha muitas funções celulares e está associado a diversas doenças humanas, tendo como principal papel a manutenção da reciclagem de endossomos tardios, mantendo a superfície e o pool de receptores de sinalização, sendo importante para a sobrevivência celular e desenvolvimento neurológico⁶.

A análise dos estudos selecionados, em relação à etiologia genética da associação do TEA e do TDAH, foi realizada de forma descritiva, possibilitando observar, descrever e classificar os dados, com o objetivo de unir o conhecimento sobre o tema explorado na revisão.

METODOLOGIA

Para o levantamento dos artigos foi feita uma revisão da literatura nas seguintes bases de dados: BVS e PubMed. Foram utilizadas os seguintes descritores e operadores booleanos para a pesquisa na BVS: (Transtorno Autístico) OR (Transtorno do Espectro Autista) AND (Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade) AND (Estudos de Associação Genética) OR (Genética) OR (Hereditariedade). Objetivando a filtragem dos artigos os critérios de inclusão foram: base de dados MEDLINE e LILACS, assunto principais Transtorno do espectro Autista e Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade, tipos de estudo síntese de evidência e estudo de etiologia, nos idiomas inglês, espanhol e português dos últimos 5 anos.

Já para a pesquisa no PubMed os seguintes descritores e operadores booleanos foram utilizados: (“Autism Spectrum Disorder” AND “Attention Deficit Disorder with Hyperactivity”) AND (“Genetic Association Studies” OR “Genetics” OR “Heredity”). Objetivando a filtragem dos artigos os critérios de inclusão foram: base de dados MEDLINE, espécie humana, artigos clássicos, revisão sistemática e estudo com gêmeos, nos idiomas inglês, espanhol e português dos últimos 5 anos. Os critérios de exclusão em ambas as bases de dados foram: artigos que não abordavam a genética, artigos em outros idiomas que não inglês, espanhol e português e artigos que não

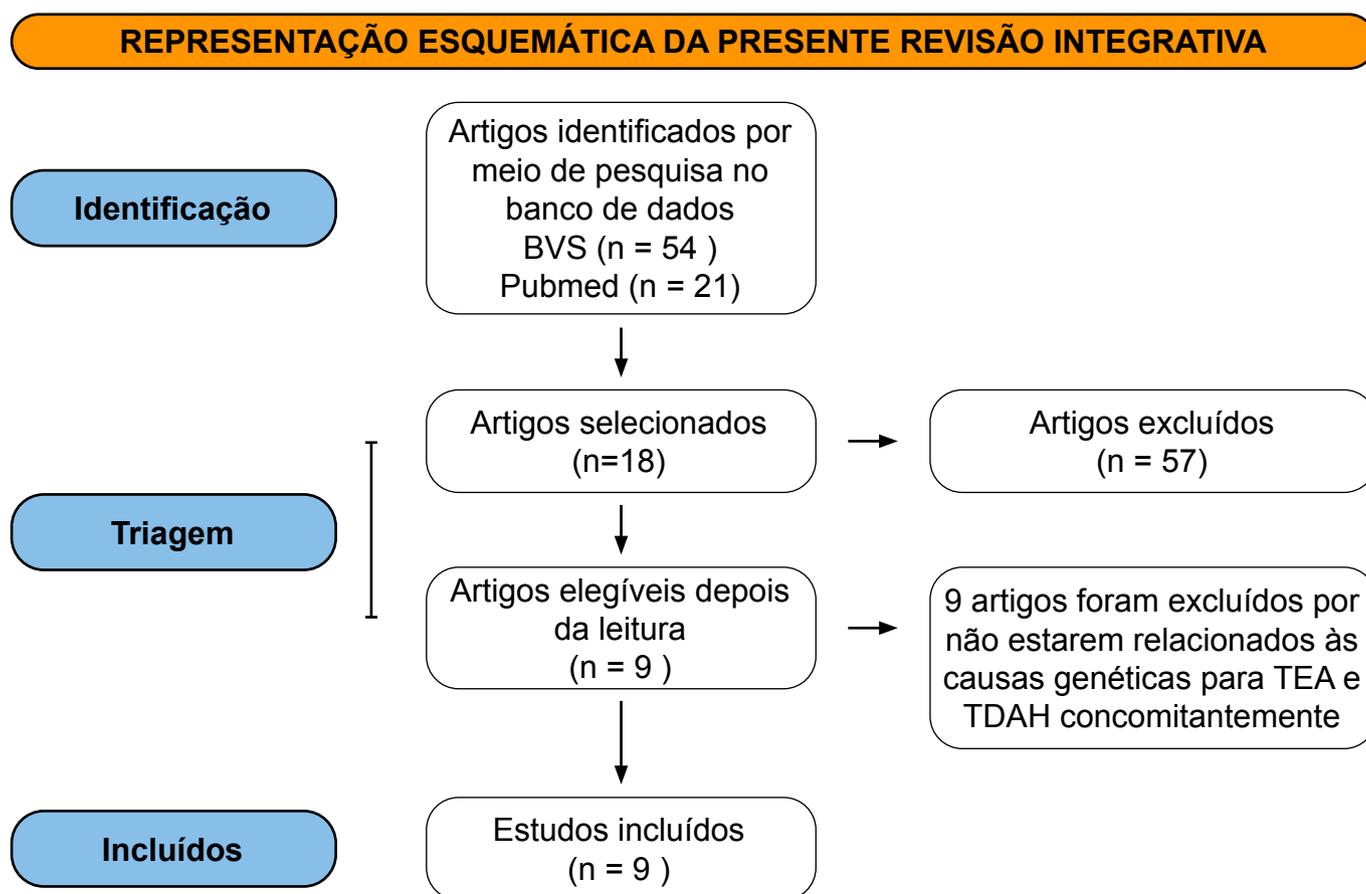
englobam o tema.

RESULTADOS

Foram recuperados inicialmente 75 artigos, sendo 54 da BVS e 21 do PubMed. Destes, 57 foram descartados após as leituras dos títulos e resumos, restando 18, dos quais após a leitura completa, apenas 9 foram selecionados para essa revisão, conforme descrito na Figura 1, a seguir:

A seleção dos artigos para esta revisão integrativa originou-se da análise do título, autor/ano, objetivo, principais resultado e conclusão de cada publicação recuperada dentro das bases de dados anteriormente citadas. Os achados relevantes foram interpretados rigorosamente, sendo escolhidos os principais pontos dos autores e transformados em uma tabela integrativa com o resumo dos critérios analisados. Ver Tabela Integrativa (Tabela 1).

Figura 1. Fluxograma da revisão integrativa



Legenda: TEA, transtorno do espectro autista; TDAH, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade. Fonte: Moher et al. 2009.

Tabela 1. Resumo das principais conclusões dos estudos incluídos

Título	Autor/Ano	Objetivo	Resultados	Conclusão
Early environmental risk factors for neurodevelopmental disorders - a systematic review of twin and sibling studies.	Carlsson T. et al., 2021.	Resumir as evidências de estudos com gêmeos e familiares sobre o papel dos fatores de risco ambientais para desordens de desenvolvimento (DD), definidos tanto dimensionalmente quanto categoricamente, controlando a confusão familiar, a fim de informar pesquisadores e agências de financiamento em pré-clínica e aplicada áreas de DDs e orientar o manejo clínico.	Um total de 140 estudos foram identificados para inclusão. A busca forneceu 7.315 citações únicas. Dois estudos adicionais foram identificados a partir de listas de referências em artigos publicados. Após a revisão dos resumos, 7.061 citações foram descartadas na triagem preliminar, principalmente por não serem consistentes com o desenho de estudo definido.	Esta revisão sistemática abrangente de estudos com gêmeos e irmãos são as seguintes: Foram encontradas evidências, além da confusão familiar, de que idade paterna avançada, baixo peso ao nascer, defeitos congênitos, hipóxia perinatal e estresse respiratório estão consistentemente associados ao diagnóstico de TEA e; baixo peso ao nascer, idade gestacional e baixa renda familiar ou declínio transitório de renda durante a infância estão associados ao TDAH, tanto categoricamente quanto dimensionalmente.
Disruption of <i>RFX</i> family transcription factors causes autism, attention-deficit/hyperactivity disorder, intellectual disability, and dysregulated behavior.	Harris HK., et al. 2021	Descrever um novo fenótipo neurocomportamental de TEA, deficiência intelectual e/ou TDAH associado a variantes deletérias de novo ou herdadas em membros da família de genes <i>RFX</i> .	Esses indivíduos compartilham características neurocomportamentais, incluindo TEA, deficiência intelectual e/ou TDAH; outras características frequentes incluem hipersensibilidade a estímulos sensoriais e problemas de sono. <i>RFX3</i> , <i>RFX4</i> e <i>RFX7</i> são fortemente expressos no cérebro humano em desenvolvimento e adulto, e os motivos de ligação X-box, bem como os picos <i>RFX</i> ChIP-seq, são enriquecidos nas regiões cis-reguladoras de genes de risco de ASD conhecidos.	Os resultados estabelecem um provável papel de variação deletéria em <i>RFX3</i> , <i>RFX4</i> e <i>RFX7</i> em casos de deficiência intelectual monogênica, TDAH e TEA, e posicionam esses genes como reguladores transcricionais potencialmente críticos de vias neurobiológicas associadas à patogênese da doença do neurodesenvolvimento.

<p>Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and risk for non-affective psychotic disorder: The role of ADHD medication and comorbidity, and sibling comparison.</p>	<p>Björkenstam. et al, 2020.</p>	<p>Incluir uma coorte pareada, composta por todos os nascidos na Suécia entre 1987 e 1991.</p>	<p>A coorte pareada total incluiu 18.139 indivíduos com TDAH e 72.437 não expostos. Os pais de indivíduos com TDAH tinham mais história de transtorno psiquiátrico e características socioeconômicas menos favoráveis do que os pais dos controles. Vinte e seis por cento dos indivíduos com TDAH apresentaram abuso de substâncias comórbidas (mas apenas 5,0% dos controles), dos quais o mais comum foi transtornos relacionados ao álcool (11,9% dos indivíduos com TDAH versus 3,3% dos controles).</p>	<p>Indivíduos com TDAH têm um risco marcadamente aumentado para TPNA e o risco é parcialmente explicado pelo TEA comórbido e/ou abuso de substâncias. Entre os indivíduos com TDAH, o uso de medicamentos estimulantes ou não estimulantes está associado a maior risco de TPNA, indicando que os sintomas clínicos que levam ao tratamento medicamentoso no TDAH também podem aumentar o risco de TPNA.</p>
<p>Examining the autistic traits in children and adolescents diagnosed with attention-deficit.</p>	<p>Okyar E., Görker I., 2020.</p>	<p>Examinar os sintomas do autismo em crianças diagnosticadas com TDAH e seus pais; e investigar os fatores de risco parentais que aumentam os traços autistas em crianças. Além dos fatores de risco relacionados à gravidez, o nascimento e a história de desenvolvimento foram examinados.</p>	<p>Foi determinado que havia mais sintomas de autismo em crianças que foram diagnosticadas com TDAH do que no grupo controle sem TDAH. Houve mais sintomas autistas em meninos e presença de Transtorno Opositivo Desafiador (TOD). Embora houvesse mais sintomas de TDAH nos pais de crianças diagnosticadas com TDAH, foi determinado que eles não diferiam dos pais do grupo controle em termos de sintomas de autismo.</p>	<p>TEA e TDAH apresentam altos níveis de comorbidade. A etiologia permanece incerta. Tanto o TDAH quanto o TEA mostram forte transição hereditária. Descobrimos que os sintomas maternos e paternos de TDAH predizem sintomas de autismo em crianças com TDAH. No entanto, mais estudos são necessários para revelar a etiologia.</p>
<p>Early-life antibiotic use and risk of attention-deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: results of a discordant twin study.</p>	<p>Slob Em., et al. 2021.</p>	<p>Avaliar a associação entre o uso de antibióticos no início da vida e o risco de desenvolver TDAH ou TEA, controlando fatores genéticos e ambientais compartilhados em um projeto de gêmeos discordantes.</p>	<p>O uso de antibióticos no início da vida foi associado ao aumento do risco de desenvolvimento de TDAH [OR = 1,10, IC95%:1,02-1,17] e TEA (OR = 1,15, IC 95%:1,06 -1.25) em um projeto caso-controle.</p>	<p>Ao achados sugerem que a associação entre o uso de antibióticos no início da vida e o risco de TDAH e TEA pode ser confundida pelo ambiente familiar compartilhado e pela genética.</p>

Sodium hydrogen exchanger 9 NHE9 (SLC9A9) and its emerging roles in neuropsychiatric comorbidity.	Patak J., Faraone Sv., Zhang-James Y., Et Al. 2020	Resumir a literatura atual em relação à estrutura, função e associações de doenças do SLC9A9, e fornecer uma análise completa do papel do SLC9A9 na patologia humana.	Examinamos a estrutura da proteína SLC9A9 por comparação baseada em homologia e resumimos o mecanismo bioquímico que conduz a troca Na ⁺ /H ⁺ em homólogos com as sequências mais conservadas.	A SLC9A9 é uma proteína multifuncional que, através de sua função reguladora de endossomos e sua interação proteína-proteína rede, tem a capacidade de modular eixos de sinalização, como a via PI3K, entre outros.
Cis-effects on gene expression in the human prenatal brain associated with genetic risk for neuropsychiatric disorders.	Hall Ls., Et Al. 2021	Definir os preditores genéticos da expressão gênica no cérebro fetal humano dos estudos de associação ampla do transcriptoma do TDAH, TEA, transtorno bipolar, transtorno depressivo maior e esquizofrenia.	Identificamos efeitos cis-regulatórios pré-natais em 63 genes e 166 transcritos individuais associados ao risco genético para essas condições.	As descobertas apoiam um papel para a regulação genética alterada no cérebro pré-natal na suscetibilidade a vários distúrbios neuropsiquiátricos e priorizam genes de risco potenciais para investigação neurobiológica adicional.

<p>M u t a t i o n s associated with neuropsychiatric conditions delineate functional brain connectivity dimensions contributing to autism and schizophrenia.</p>	<p>Moreau Ca., et al. 2020</p>	<p>Caracterizar as assinaturas de FC de quatro CNVs de desenvolvimento neurológico de alto risco, explorar se as assinaturas de FC de CNVs representam dimensões observadas em TEA idiopático, esquizofrenia ou TDAH e investigar a relação entre deleções no nível de expressão gênica e FC.</p>	<p>A deleção 16p11.2 mostrou um aumento global em FC em comparação com controles com um desvio médio = 0,29 z-scores ($p=0,048$). Observou-se 88 conexões significativamente alteradas (FDR, $q<0,05$), e todas, exceto uma, estavam hipoconectadas com valores beta variando de 0,76 a 1,34 z-scores. A hiperconectividade envolveu as redes frontoparietal, somatomotora, atenção ventral e gânglios da base neuropatologia da DA e um aumento prevalência de angiopatia amilóide cerebral (AAC). As características fenotípicas do DS não parecem ocorrer em pessoas com dup-APP. Embora quase todas as pessoas com SD tenham DA neuropatologia, a variabilidade na prevalência de demência é mais acentuada na SD do que na dup-APP, enquanto CAA é menos prevalente em DS do que em dup-APP. Essas diferenças entre fenótipos DS e dup-APP fornecem um melhor entendimento das funções dos genes no cromossomo 21, exceto APP, podem ter na patogênese da DA.</p>	<p>Indivíduos com maior similaridade com assinaturas de deleção conectividade funcional apresentam piores sintomas cognitivos e comportamentais. Semelhanças de exclusão identificadas no nível de conectividade podem estar relacionadas às associações r e d u n d a n t e s observadas em todo o genoma entre padrões espaciais de expressão gênica e assinaturas de conectividade funcional. Os resultados podem explicar por que muitas VNCs afetam uma gama semelhante de sintomas neuropsiquiátricos.</p>
---	--------------------------------	---	---	--

<p>Polygenic risk scores for major psychiatric and neurodevelopmental disorders contribute to sleep disturbance in childhood: Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) Study.</p>	<p>Ohi K., et al. 2021.</p>	<p>Investigar a associação das características poligênicas dos transtornos psiquiátricos e do neurodesenvolvimento a distúrbios do sono durante a infância.</p>	<p>Os sintomas de TDAH foram correlacionados de fraca a modesta com escalas de distúrbios do sono (todos $p < 0,001$), particularmente distúrbios de iniciar e manter o sono e distúrbios de sonolência excessiva. Realizamos preliminarmente GWASs dos escores totais da escala de distúrbios do sono em crianças de ascendência europeia e crianças de trans ascendência.</p>	<p>Com base nas evidências crescentes de que indivíduos com TDAH, TDM e transtornos de ansiedade são frequentemente acompanhados por distúrbios do sono. Os achados confirmaram ainda que vulnerabilidades genéticas ao TDAH, TDM e transtornos de ansiedade se correlacionam positivamente com distúrbios do sono na infância.</p>
--	-----------------------------	---	---	---

DISCUSSÃO

O TEA e o TDAH são distúrbios do neurodesenvolvimento que, além de coincidirem clinicamente, podem coincidir geneticamente. Em se tratando dos aspectos genéticos da comorbidade, o TEA e TDAH podem originar-se a partir de genes independentes ou serem fruto de uma mesma alteração genética^{1,4}.

As mutações gênicas ‘de novo’ são comprovadamente contribuintes para o TEA e algumas evidências as colocam como possíveis contribuintes para o TDAH². Os fatores de transcrição do RFX demonstraram regular genes envolvidos em vários processos celulares e do desenvolvimento humano, a exemplo do ciclo celular e reparo do DNA, além de aspectos da diferenciação celular⁽⁷⁾. Os genes *RFX3*, *RFX4* e *RFX7*, encontrados em células do córtex cerebral de fetos e adultos, contribuem para a comunicação de regiões importantes para a cognição e comportamento social, sendo que em adultos o *RFX3* e o *RFX7* são expressos em neurônios da camada glutamatérgica 2/3 e em neurônios inibitórios e excitatórios, respectivamente, enquanto o *RFX4* foi mais descrito em astrócitos². Em contraste com os genes *RFX*, o gene *SLC9A9* é um membro da família genes que expressam proteínas que são trocadores de Na^+/H^+ e possui 16 éxons no braço longo do cromossomo 3 (*locus* AUTS16) e sua disfunção é uma das causas de doenças como câncer e distúrbios neuropsiquiátricos, a exemplo de TEA e TDAH. Isso se deve a sua função de regular o pH do sistema endossomal, auxiliar no transporte de ferro e no tráfico de proteínas e na regulação sináptica, estes que impactam diversas funções celulares⁶.

Um estudo de 2021 que contou com a participação de 38 indivíduos de 33 famílias, todas com diagnóstico de deficiência intelectual (DI), TEA e/ou TDAH revelou a presença de mutações deletérias ‘de novo’ diferentes entre si nos participantes, com exceção de um pai que transmitiu

a sua mutação *RFX3* 'de novo' aos seus três filhos e outros três irmãos que eram homocigotos e compartilhavam o mesmo gene para uma variante de sentido trocado do *RFX4*. Das 18 pessoas portadoras das variantes do *RFX3*, 72% apresentavam TEA e 56% TDAH. As 14 pessoas com variantes *RFX7* também apresentavam diagnósticos de TEA (36%) e/ou TDAH (29%). A conclusão foi que os fenótipos neurocomportamentais de todos os indivíduos eram muito semelhantes, reforçando as evidências anteriores ao estudo que colocavam o *RFX3* como gene de risco para o TEA, estendendo as conclusões a outros membros da família de genes, a exemplo do *RFX7*, o qual anteriormente não tinha sido associado a doenças humanas, além de trazer evidências de uma possível contribuição dessa família de genes para o TDAH².

O *SLC9A9* está possivelmente relacionado a fenótipos autísticos devido a forte correlação em mudanças na expressão gênica de sinapses. Em uma análise com ratos, mostrou-se que mutações nesse gene aumentaram a interatividade da proteína *SLC9A9* com a macromolécula homóloga de calcerina, a qual revelou achados potencialmente envolvidos na produção de fenótipos desatentos semelhantes aos de ratos com TDAH. Outro estudo também com ratos, em modelo de fundo genético C57/Bl6 com indução da deleção do éxon 2 do gene relatado resultou na interrupção da tradução proteica e, com isso, revelou traços semelhantes ao autismo como redução da preferência por novidades sociais, vocalização ultrassônica reduzida e elevação do tempo de autolimpeza. Além disso, a inversão pericêntrica do cromossomo 3 (p14;q21) foi capaz de encerrar a expressão dos genes *DOCK3* e *SLC9A9*, sendo responsável por fenótipos como deficiência intelectual, desatenção e diminuição do QI. Assim, a perda da função do *SLC9A9* tem grande ocorrência simultânea na associação entre TEA e TDAH⁶.

Além desses fatores, um estudo analisou as variantes do número de cópias (VNC) - que são exclusões ou duplicações de segmentos de DNA e representam uma importante base de heterogeneidade genética - de 16p11.2 e 22q11.2 e foi verificado que estas conferem alto risco para o TEA, esquizofrenia e TDAH, por afetarem a conectividade funcional, sendo que doze VNCs recorrentes foram individualmente associados ao TEA e oito com TDAH. Embora elas tenham grandes impactos no neurodesenvolvimento, seu efeito per se não leva ao diagnóstico psiquiátrico e, nesse sentido, o conhecimento das VNCs pode ser aproveitado para identificar as principais dimensões que contribuem para condições idiopáticas⁸.

A disfunção do *SLC9A9* em pessoas diagnosticadas com TEA causa a redução do pH dos endossomos astrocíticos, culminando na mudança fisiológica da reciclagem do pan-receptor e tem como resultado o aumento de glutamato na sinapse devido a diminuição da ação de captação do transportador GLAST e, conseqüentemente, causam danos ao sistema excitatório e inibitório, predispondo a convulsões e epilepsia, que são comuns no TEA⁶. Ainda no âmbito da conectividade neural, têm sido mostrados frequentemente padrões de subconectividade generalizada, com exceção da superconectividade em conexões córtico-subcorticais, particularmente envolvendo o tálamo. O compartilhamento dessa característica entre condições como TEA e TDAH parece ser

distribuído em várias dimensões contínuas que podem ser relacionadas à contribuição genética compartilhada entre os diagnósticos, que é documentado para variantes comuns e raras, incluindo as VNCs de 16p11.2 e 22q11.2⁸.

Foram demonstrados, em um estudo TWAS (estudo de associação ampla do transcriptoma) em fetos humanos do segundo trimestre da gestação, os principais genes e transcritos com efeitos cis-regulatórios (desempenham funções regulatórias da expressão gênica no mesmo cromossomo de determinada sequência) das doenças neuropsiquiátricas mais comuns, evidenciando 63 genes e 166 transcritos individuais para essas condições. Para o TDAH estão associados preditores de expressão para 3 genes e 4 transcritos individuais ao cérebro fetal, enquanto para o TEA, estão associados preditores de expressão para 17 genes e 29 transcritos⁹.

Na literatura evidencia-se que o TEA é fator de risco muito claro para os transtornos psicóticos não afetivos, como a esquizofrenia, diferentemente dos poucos estudos que relacionam o TDAH como um fator de risco. Um estudo de coorte pareada foi capaz de relacionar se o TDAH comórbido com o TEA poderia explicar o risco de transtornos psicóticos não afetivos em pessoas com TDAH. Foi concluído que portadores de TDAH, em comparação com os controles, tinham maior risco de apresentar transtornos psicóticos não afetivos. Porém, quando foram comparadas pessoas com TDAH àquelas com a comorbidade TEA e TDAH, foi evidenciado que o risco para desenvolver transtornos psicóticos não afetivos era menor nos que apresentavam a comorbidade, embora ainda fosse bastante significativo³.

CONCLUSÃO

De acordo com os dados evidenciados é possível observar a relação etiológica genética entre o TEA e TDAH. A disfunção dos genes do grupo RFX e SLC9A9 foi responsável pela associação do TEA e TDAH simultaneamente, enquanto as VNCs de 16p11.2 e 22q11.2 e outros genes e seus transcritos com efeitos cis-regulatórios contribuem para essas condições de modo individual. Dessa forma, os levantamentos realizados nessa revisão contribuem para uma melhor compreensão dos aspectos genéticos que impactam na fisiopatologia do TEA e TDAH, embora sejam necessários estudos adicionais sobre o tema que evidenciem tal correlação, possibilitando futuros avanços nos diagnósticos e tratamentos.

CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MMLM: autor principal; **JSM** e **JMSD**: coautores; **HEEV** e **AESM**: Orientadores.

REFERÊNCIAS

1. Carlsson T, Molander F, Taylor MJ, Jonsson U, Bölte S. Early environmental risk factors for neurodevelopmental disorders - A systematic review of twin and sibling studies. *Dev Psychopathol.* 2021 out 28;33(4):1448–95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32703331/>
2. Harris HK, Nakayama T, Lai J, Zhao B, Argyrou N, Gubbels CS, et al. Disruption of RFX family transcription factors causes autism, attention-deficit/hyperactivity disorder, intellectual disability, and dysregulated behavior. *Genetics in Medicine.* 2021 jun 1;23(6):1028–40. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33658631/>
3. Björkenstam E, Pierce M, Björkenstam C, Dalman C, Kosidou K. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and risk for non-affective psychotic disorder: The role of ADHD medication and comorbidity, and sibling comparison. *Schizophr Res.* 2020 abr 1;218:124–30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32001080/>
4. Okyar E, Görker I. Examining the autistic traits in children and adolescents diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder and their parents. *BMC Psychiatry.* 2020 jun 5;20(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32503560/>
5. Slob EMA, Brew BK, Vijverberg SJH, Dijs T, van Beijsterveldt CEM, Koppelman GH, et al. Early-life antibiotic use and risk of attention-deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: results of a discordant twin study. *Int J Epidemiol.* 2021 maio 17;50(2):475–84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33179025/>
6. Patak J, Faraone S v., Zhang-James Y. Sodium hydrogen exchanger 9 NHE9 (SLC9A9) and its emerging roles in neuropsychiatric comorbidity. Vol. 183, *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics.* Blackwell Publishing Inc.; 2020. p. 289–305. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32400953/>
7. Sugiaman-Trapman D, Vitezic M, Jouhilahti EM, Mathelier A, Lauter G, Misra S, et al. Characterization of the human RFX transcription factor family by regulatory and target gene analysis. *BMC Genomics.* 2018 mar 6;19(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29510665/>
8. Moreau CA, Urchs SGW, Kuldeep K, Orban P, Schramm C, Dumas G, et al. Mutations associated with neuropsychiatric conditions delineate functional brain connectivity dimensions contributing to autism and schizophrenia. *Nat Commun.* 2020 dez 1;11(1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7573583/>
9. Hall LS, Pain O, O'Brien HE, Anney R, Walters JTR, Owen MJ, et al. Cis-effects on gene expression in the human prenatal brain associated with genetic risk for neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry.* 2021 jun 1;26(6):2082–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32366953/>