



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO EM GENÉTICA

**O estado da arte dos estudos sobre os aspectos genéticos
associados ao Transtorno do Espectro Autista**

Rafael Borges Chaves

Goiânia, Goiás

Março, 2019

Rafael Borges Chaves

**O estado da arte dos estudos sobre os aspectos genéticos
associados ao Transtorno do Espectro Autista**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Mestrado em Genética – MGene, Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Genética.

Orientadora: Profa. Dra. Flávia Melo Rodrigues
Coorientador: Prof. Dr Marc Alexandre D. Gigonzac

Goiânia, Goiás

Março, 2019

C512e Chaves, Rafael Borges

O estado da arte dos estudos sobre os aspectos genéticos associados ao transtorno do espectro autista / Rafael Borges Chaves.-- 2019.

78 f.: il.

Texto em português, com resumo em inglês

Dissertação (mestrado) -- Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Escola de Ciências Agrárias e Biológicas, Goiânia, 2019

Inclui referências: f. 40-46

1. Polimorfismo (Genética). 2. Transtorno do espectro autista. 3. Pesquisa. 4. Autismo. 5. Genes. I.Rodrigues, Flávia Melo. II.Gigonzac, Marc Alexandre Duarte. III.Pontifícia Universidade Católica de Goiás - Programa de Pós-Graduação em Genética - 2019. IV. Título.

CDU: Ed. 2007 -- 575(043)

ATA COMPLEMENTAR Nº 149/2019

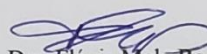
MESTRADO EM GENÉTICA DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

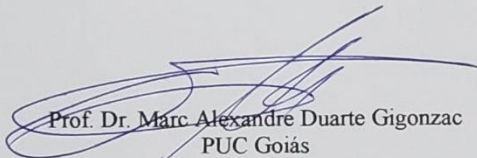
DISCENTE: RAFAEL BORGES CHAVES

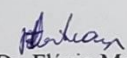
DEFENDIDA EM 27 DE MARÇO DE 2019 e Aprovado **COM CONCEITO** A

O título foi alterado () não sim O estado da arte dos estudos sobre os aspectos genéticos dos Transtornos do Espectro Autista

BANCA EXAMINADORA


Prof. Dra. Flávia Melo Rodrigues
Presidente – PUC Goiás


Prof. Dr. Marc Alexandre Duarte Gigonzac
PUC Goiás


Prof. Dr. Flávio Monteiro Ayres
UEG

Agradecimentos

Quero agradecer a Deus antes de tudo. Agradecer pela vida que me foi dada, pelas oportunidades postas diante de mim, pelas forças e o sustento para superar os momentos e as situações mais difíceis que já vivenciei em minha vida ao longo desta jornada de 2 anos.

Gostaria de agradecer a minha família aqui de Goiânia por ter me acolhido, mas principalmente aos meus pais, Regina e Roberto, por sempre estarem por perto mesmo estando tão longe. Por sempre terem uma mão amiga estendida para mim, uma palavra de conforto cirurgicamente dita em situações de tristeza, mas principalmente, por simplesmente existirem.

Também gostaria de agradecer as pessoas que fizeram parte da minha vida no decorrer destes 2 anos de mestrado. Pessoas que viram em mim a oportunidade de ser um amigo, não somente mais um em meio de tantos. Pessoas como meus colegas de turma Fábio e Mayara, que sempre estavam dispostos a me ajudar sempre que precisava. Agradecer também ao Nicolas, Tiago, Lucas e Walber simplesmente por serem bons amigos.

Por último, mas não menos importante, gostaria de agradecer a minha orientadora, professora Dra. Flávia Melo Rodrigues, sempre identificando meus erros, explicando, ajudando e conversando e principalmente por ter sido paciente diante de minhas dificuldades e sempre me impulsionando e me motivando a fazer mais.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG), pela concessão da bolsa de estudos.

Resumo

O objetivo deste estudo foi caracterizar e quantificar artigos publicados sobre polimorfismos genéticos associados ao Transtorno do Espectro Autista (TEA), por meio de uma análise cienciométrica. Foi realizado um levantamento dos artigos por meio do banco de dados *Scopus* utilizando as palavras-chave: “*Autism* Spectrum Disorder and gene*”. Em 17 anos, 1040 artigos publicaram sobre polimorfismos genéticos relacionados ao TEA. Houve um crescimento no número dessas publicações ao longo do tempo ($p < 0,0001$). Em média, o fator de impacto das revistas foi igual a 5,76 com 10,84 colaboradores por artigo e citados 37,24 vezes. O Fator de impacto tende a aumentar com o número de citações ($p < 0,0001$) e com o número de colaboradores ($p = 0,0014$). Já o número de citações tende a aumentar em estudos com mais colaboradores ($p < 0,0001$) e diminuir em artigos mais recentes ($p < 0,0001$). Medicina foi área do conhecimento que se destacou nas publicações e o Brasil encontra-se na 17^a posição no *ranking* dos países que mais publicaram sobre polimorfismos genéticos relacionados o TEA. Um total de 717 genes polimórficos relacionados ao TEA foram identificados e destes, 15 genes que foram estudados em 30 ou mais artigos. Portanto, percebe-se que a comunidade científica tem demonstrado interesse em desenvolver pesquisas relacionadas a polimorfismos genéticos associados ao TEA.

Palavras-chave: Autismo, Cienciométrica, Genes, Produção Científica.

Abstract

The objective of this study was to characterize and quantify published articles on genetic polymorphisms associated with Autistic Spectrum Disorder (ASD), through a scientometric analysis. A survey of the articles was done through the Scopus database using the keywords: "Autism * Spectrum Disorder and gene". In 17 years, 1040 articles published on genetic polymorphisms related to ASD. There was an increase in the number of these publications over time ($p < 0.0001$). On average, the impact factor of the journals was 5.76 with 10.84 collaborators per article and cited 37.24 times. The impact factor tends to increase with the number of citations ($p < 0.0001$) and with the number of collaborators ($p = 0.0014$). The number of citations tends to increase in studies with more employees ($p < 0.0001$) and decrease in more recent articles ($p < 0.0001$). Medicine was an area of knowledge that stood out in the publications and Brazil ranks 17th in the ranking of the countries that published the most on genetic polymorphisms related to ASD. A total of 717 TEA-related polymorphic genes were identified and of these 15 genes were studied in 30 or more articles. Therefore, it is noticed that the scientific community has shown interest in developing research related to genetic polymorphisms associated with ASD.

Keywords: Autism, Scientometry, Genes, Scientific Production.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Periódicos que publicaram 20 ou mais artigos sobre polimorfismos genéticos associados ao TEA no período de 2000-2017.	24
Figura 2 - Relação entre o fator de impacto e ano das publicações sobre polimorfismos genéticos associados ao TEA no período de 2000-2017 ($r= 0,0278$ $p= 0,3809$).....	27
Figura 3 - Relação entre o fator de impacto e quantidade de citações dos artigos sobre os polimorfismos genéticos associados ao TEA no período de 2000-2017 ($r= 0,3324$ $p= < 0,0001$).....	27
Figura 4 - Relação entre o fator de impacto e número de colaboradores dos artigos sobre os polimorfismos genéticos associados ao TEA no período de 2000-2017 ($r= 0,1030$ $p= 0,0014$).	28
Figura 5 - Quantidade de publicações de artigos científicos por ano relacionados aos polimorfismos genéticos associados ao TEA no período de 2000-2017 ($r= 0,9451$, $p= <0,0001$).....	29
Figura 6 - - Relação entre a quantidade de artigos de revisão e artigos originais relacionados aos polimorfismos genéticos associados ao TEA publicados no período de 2000- 2017.	29
Figura 7 - Países que publicaram 20 ou mais artigos sobre polimorfismos genéticos associados ao TEA no período de 2000-2017.	31
Figura 8 - Autores que publicaram 20 ou mais artigos sobre polimorfismos genéticos associados ao TEA no período de 2000-2017.	32
Figura 9 - Relação entre a número de colaboradores presentes nas publicações e a quantidade de citações realizadas nos artigos sobre os polimorfismos genéticos associados ao TEA no período de 2000-2017 ($r=0,2169$, $p = <0,0001$).	33
Figura 10 - Relação entre o número de colaboradores presentes em artigos sobre polimorfismos genéticos associados ao TEA e o ano das publicações no período de 2000-2017 ($r= 0.0299$, $p = 0.3475$).....	33
Figura 11 - Relação entre o número de citações de artigos sobre polimorfismos genéticos associados ao TEA e o ano de sua publicação no período de 2000-2017 ($r= -0,3802$, $p= <0,0001$).....	34
Figura 12 – Relação dos genes polimórficos associados ao TEA citados em 30 ou mais artigos no período de 2000 -2017.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Relação entre citações, colaboradores e o fator de impacto referentes aos 1040 artigos	27
Tabela 2 - Instituições que mais publicaram artigos sobre polimorfismos genéticos associados ao TEA no período de 2000-2017.	36
Tabela 3– Publicações em revistas científicas de diferentes áreas do conhecimento	37

Sumário

1- INTRODUÇÃO	11
2 – OBJETIVOS	13
2.1- Objetivo Geral:	13
2.2- Objetivos Específicos:	13
3 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
3.1 – Transtorno do Espectro Autista	14
3.2 – Bases genéticas do Transtorno do Espectro Autista	16
3.3 – CIENCIOMETRIA	18
4 – METODOLOGIA.....	21
5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
6 – CONCLUSÕES	40
7 - REFERÊNCIAS	42
APÊNDICES	49

1- INTRODUÇÃO

O diagnóstico para o quadro de autismo foi descrito pela primeira vez no ano de 1943 por um psiquiatra austríaco chamado Leo Kanner, um dos fundadores da psiquiatria infantil e primeiro professor nos Estados Unidos sobre o tema (na Escola de Medicina Johns Hopkins) como um transtorno de desenvolvimento neurológico (PEREIRA; RIESGO; WAGNER, 2008). Ele chamou a síndrome de “autismo infantil” porque a falta de interação social das crianças se assemelhava ao critério que o Eugene Bleuler usava para a esquizofrenia, o que indica perda de interesse social. Um ano depois, Hans Asperger, na Alemanha, descreveu pacientes semelhantes e chamou a condição de “psicopatia autista”. A razão sexual para a ocorrência da doença é consistentemente estimada em 4:1 de homem para mulher, e a prevalência, usando os critérios de Kanner, é de 2 a 5 em 10.000. O relatório original de Kanner sobre o autismo da primeira infância citava ainda características como comunicação, juntamente com comportamentos restritos e estereotipados. Sua descrição clássica gradualmente evoluiu para o transtorno do espectro do autismo mais amplo, que inclui fenótipos autistas mais leves, com muito maior variabilidade do desenvolvimento neurológico (GRAF et al., 2017).

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana (DSM-5), rompeu com o modelo multiaxial introduzido na terceira edição do manual. Os Transtornos Globais do Desenvolvimento, que incluíam o Autismo, Transtorno Desintegrativo da Infância e as Síndromes de Asperger e Rett foram absorvidos por um único diagnóstico, Transtornos do Espectro Autista (TEA). A mudança refletiu para a visão científica de que aqueles transtornos são na verdade uma mesma condição com gradações em dois grupos de sintomas: déficit na comunicação e interação social; padrão de comportamentos, interesses e atividades restritos e repetitivos (ARAÚJO; LOTUFO NETO, 2014)

O transtorno do espectro do autismo (TEA) apresentou um aumento em sua prevalência nas últimas três décadas. Estudos anteriores estimaram um forte herdabilidade do autismo entre irmãos gêmeos (até aproximadamente 90%). As causas de diferentes tipos de autismo tendem a ser muito complexas, incluindo fatores ambientais, genéticos e biológicos (WAYE; CHENG, 2017). Foi observado que o TEA afeta de 4 a 5 vezes mais indivíduos do sexo masculino do que do sexo feminino. Este viés tem sido atribuído ao “efeito protetor específico do sexo feminino”, assim, as meninas precisam apresentar mais fatores etiológicos do que os meninos para atingir as características mínimas para serem diagnosticadas (LAI et

al., 2011; DWORZYNSKI et al., 2012; SZATMARI et al., 2012; JACQUEMONT et al., 2014; LAI; LOMBARDO; BARON-COHEN, 2014). Das possíveis variações genéticas que contribuem para a etiologia das condições neuropsiquiátricas, a evidência mais convincente e clinicamente relevante do suporte as raras variações nos números de cópias (CNVs), especialmente aquelas subjacentes às desordens genômicas. Este é particularmente o caso para as condições consideradas de origem “neurodesenvolvimental” como: atraso global do desenvolvimento/deficiência intelectual, transtorno do espectro do autismo (TEA) e esquizofrenia.

Os distúrbios genômicos são condições que resultam da perda (deleção) ou ganho (duplicação) de material genético, e são recorrentes em indivíduos não relacionados devido à estrutura inerente do genoma humano (LOWTHER et al., 2017). Com mais e mais CNVs sendo detectadas no genoma humano, há uma crescente apreciação por estudar seu papel na etiologia de muitas condições e doenças, e entender que a relação pode contribuir com importantes *insights* sobre a etiologia genética subjacente, podendo ainda levar a meios eficazes de prevenção e tratamento. (ZHAN et al., 2016). A contribuição genética para transtornos psiquiátricos foi claramente estabelecida e os estudos em associação genômica agora fornecem a localização de genes e variantes genéticas associadas ao risco. No entanto, o mecanismo pelo qual esses genes e suas variações contribuem para transtornos psiquiátricos é na sua maioria indeterminado (REBLE; DINEEN; BARR, 2017).

Os polimorfismos são variações genéticas herdadas, presentes em todas as células com prevalência variável em diferentes populações (GOMES et al., 2006). Os polimorfismos são elementos-chave para o estudo da genética humana e médica. A capacidade de distinguir diferentes formas de herança de um gene ou diferentes segmentos do genoma fornece ferramentas essenciais para uma vasta gama de aplicações, tanto na pesquisa quanto na prática clínica (NUSSBAUM et al., 2008). Tendo isso em mente, a cienciometria foi o método selecionado para podermos identificar os principais polimorfismos que estão envolvidos com o Transtorno do Espectro Autista.

De acordo com Vanti (2011), a cienciometria é o estudo dos aspectos quantitativos da ciência enquanto uma disciplina ou atividade econômica. A cienciometria é um segmento da sociologia da ciência, sendo aplicada no desenvolvimento de políticas científicas. Sua importância se deve ao fato de sua capacidade de analisar os aspectos quantitativos referentes à geração, propagação e utilização de informações científicas de um país, de uma comunidade científica, ou de uma instituição (GROESSER, 2012; GUPTA, 2012).

2 – OBJETIVOS

2.1- Objetivo Geral:

O objetivo desse trabalho foi caracterizar os trabalhos publicados sobre polimorfismos genéticos associados ao Transtorno do Espectro Autista (TEA) por meio de uma análise cienciométrica.

2.2- Objetivos Específicos:

- I. Quantificar os trabalhos publicados por ano sobre polimorfismos genéticos associados ao TEA;
- II. Listar os periódicos científicos que mais publicaram sobre o tema estudado;
- III. Avaliar e verificar possíveis associações entre os o Fator de Impacto (FI) das revistas; o número de citações e o número de colaboradores dos artigos levantados;
- IV. Classificar as publicações em artigos de pesquisa ou revisão;
- V. Identificar os países que mais publicaram sobre o tema;
- VI. Identificar as áreas do conhecimento que mais publicaram sobre o tema;
- VII. Avaliar os autores, as instituições e o países que se destacam na pesquisa;
- VIII. Verificar se há associações entre o número de citações, número de colaboradores e o ano das publicações selecionadas;
- IX. Identificar e quantificar os principais polimorfismos genéticos associados com o TEA descritos nos estudos.

3 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 – Transtorno do Espectro Autista

Em 1943, Leo Kanner escreveu o artigo seminal “Distúrbios Autistas de Contato Afetivo”, descrevendo de forma sistemática 11 crianças com características peculiares que ele denominou de autismo infantil precoce. Kanner supôs que o transtorno tivesse uma origem biológica e concluiu que as crianças nasciam com “uma inabilidade inata” para estabelecer contato com outras pessoas (FADDA; CURY, 2016). O autismo é classificado como um transtorno invasivo do desenvolvimento e seu quadro comportamental é composto basicamente de quatro manifestações: 1) déficits qualitativos na interação social, 2) déficits na comunicação, 3) padrões de comportamento que envolvem movimentos repetitivos e estereotipados, 4) repertório restrito de interesses e atividades. Somando-se aos sintomas principais, crianças autistas frequentemente apresentam distúrbios comportamentais graves, como automutilação e agressividade em resposta às exigências do ambiente, além de sensibilidade anormal a estímulos sensoriais (PEREIRA; RIESGO; WAGNER, 2008).

Anormalidades no código genético podem resultar em mecanismos anormais para o desenvolvimento do cérebro, levando, por sua vez, a anormalidades cerebrais estruturais e funcionais, anormalidades cognitivas e neurobiológicas e comportamentos sintomáticos (WILLIAMS, 2012). O polimorfismo genético é uma diferença na sequência de DNA entre indivíduos, grupos ou populações. Os polimorfismos genéticos podem ser o resultado de processos aleatórios ou podem ter sido induzidos por agentes externos, como vírus ou radiação. Entretanto, mudanças na sequência de DNA que foram confirmadas como sendo causadas por agentes externos também são geralmente chamadas de “mutações” em vez de “polimorfismos” (ISMAIL; ESSAWI, 2012). A epigenética é classicamente definida como as alterações nos mecanismos reguladores da expressão gênica, sem alterações na sequência de DNA subjacente. As alterações epigenéticas incluem alterações na metilação do DNA, modificação de histonas e RNAs não-codificantes (ZHANG, 2019). Tal componente chave da arquitetura genética é o espectro alélico que influencia a variabilidade das características. Para o transtorno do espectro do autismo, a natureza do espectro alélico é incerta, já que genes associados a riscos individuais foram identificados a partir de variações raras, especialmente mutações *de novo* (GAUGLER et al., 2014). Segundo Huguet, Benabou e Bourgeron (2016) foram realizados estudos neurobiológicos utilizando modelos celulares e animais, onde foram

identificados mecanismos de vias biológicas associadas ao TEA, dos quais os quatro principais são: remodelação da cromatina, síntese de proteína, degradação de proteínas e funções sinápticas. Outros fatores moduladores incluem uma interação entre disfunção imune e predisposição genética, como é evidente a partir dos relatos de influências mediadas por citocinas sobre o desenvolvimento neuronal e ligações entre genes que codificam proteínas relacionadas a imunidade e o TEA (IVANOV et al., 2015).

Enquanto a maioria dos casos de TEA apresenta uma etiologia que permanece desconhecida, novas tecnologias e grandes estudos de base populacional forneceram novos *insights* sobre a arquitetura de risco da TEA e o possível papel dos fatores ambientais pré e pós-natais, como: fatores dietéticos, exposição a drogas e substâncias tóxicas ambientais (MODABBERNIA; VELTHORST; REICHENBERG, 2017; (LANDRIGAN, LAMBERTINI, BIRNBAUM, 2012). No entanto, esforços para compreender a etiologia do TEA como um distúrbio baseado na genética têm sido amplamente centrados em três abordagens: 1) varredura completa do genoma prevendo a localização cromossômica do transtorno através da pesquisa em famílias com mais de um membro afetado, especialmente estudos com gêmeos; 2) estudos citogenéticos e moleculares que procuraram anomalias cromossômicas *de novo* e mutações hereditárias, incluindo variações no número de cópias (CNVs) dos genes; e 3) estudos de genes candidatos que examinam a relação entre os genes que se sabe estarem associados com o desenvolvimento cerebral anormal e o fenótipo do quadro (SHAW, SHETH, LI, TOMLJENOVIC, 2014). Sendo que, entende-se que polimorfismo é uma linha de evidências de doenças Mendelianas tem se apresentando associadas ao TEA, mostrando que genes únicos podem aumentar muito o risco para o transtorno do espectro autista. Estas incluem mutações em *FMRI* (síndrome do X frágil), *MECP2* (síndrome de Rett), *TSC1 / TSC2* (complexo de esclerose tuberosa) e *CACNA1C* (síndrome de Timothy), bem como anomalias cromossômicas, como duplicações 15q11–13 herdadas pela mãe (síndrome dup15q) e muitos outros, que podem coletivamente responder por 10 a 20% de todos os casos de TEA (CHEN et al., 2015). Duplicações na região 15q11-q13 do cromossomo 15 e eliminações no cromossomo 16p11 também mostraram estar associadas ao TEA, distúrbio intelectual e outras deficiências de desenvolvimento (SHAW, SHETH, LI, TOMLJENOVIC, 2014).

3.2 – Bases genéticas do Transtorno do Espectro Autista

Muitas variantes comuns e raras podem contribuir aditivamente na hereditariedade do TEA. Indivíduos autistas apresentam mutações sem sentido em excesso, que incluem, genes que codificam proteínas para a formação sináptica, regulação transcricional e vias de remodelação da cromatina (WAYE; CHENG, 2017). A prevalência do autismo é de 4 em 10.000 nascidos, ocupando o terceiro lugar entre os distúrbios do desenvolvimento infantil a frente das malformações congênitas e da síndrome de Down. Em todos os estudos com gêmeos realizados até o momento sobre o TEA, os gêmeos monozigóticos têm maiores taxas de concordância para TEA (variando de 60% a 90%) e os gêmeos dizigóticos têm de 0% a 30%. (PEREIRA; RIESGO; WAGNER, 2008; SCHAEFER, MENDELSON, 2008; BOURGERON, 2015).

O transtorno do espectro autista pode ser dividido de duas formas. O TEA que se apresenta juntamente com algum quadro sindrômico, denominado autismo sindrômico, e o TEA que se manifesta sozinho, denominado não sindrômico. O conceito de “autismo sindrômico” ou “autismo complexo” (autismo associado a distúrbios genéticos / síndromes genéticas) que qualifica indivíduos com pelo menos uma característica dismórfica / malformação ou baixo desenvolvimento intelectual, opõe-se ao conceito de “autismo não-sindrômico”, ou autismo “simplex” / “puro” / idiopático (autismo isolado) que qualifica indivíduos com capacidade intelectual moderada para o funcionamento cognitivo normal e nenhum outro sinal ou sintoma associado (exceto a presença de convulsões) (ARTIGAS, GABAU E GUITART, 2005; ROBERT et al., 2017). A mutação do gene único mais comum do TEA é do *FMRI* (~60% dos quadros). O número de genes responsáveis por formas "monogênicas" do TEA (por exemplo, aqueles causados por uma mutação deletéria *de novo*) é estimado em mais de 400, e essas formas do distúrbio respondem por 10-20% de todos os casos de TEA (BOURGERON, 2015). Transtornos conhecidos por sua alta comorbidade com TEA incluem síndrome de deleção 22q13/mutações *SHANK3* (Phelan-Mcdermid), duplicações 15q11-q13 maternas, síndrome de Rett (*MECP2*), esclerose tuberosa (*TSC1*, *TSC2*), deficiência de adenilosuccinato liase (*ADSL*) Síndrome de Timothy (*CACNA1C*), Síndrome de epilepsia focal por displasia cortical (*CNTNAP2*) e síndrome de Smith-Lemli-Opitz (*DHCR7*) (BETANCUR, 2011). Em casos de TEA não sindrômica, aproximadamente 10-30% dos casos está relacionado a alguma alteração genética, que podem ser variações de

nucleotídeo único (SNP), alterações cromossômicas, inserções, duplicações ou variações no número de cópias (CNV) (BOURGERON, 2015), sendo que, as CNVs podem ter diferentes tamanhos (pequenas a grandes deleções ou duplicações) e, portanto, dizem respeito a um número variável de genes de acordo com seu tamanho (ROBERT et al., 2017). No geral, 5% a 15% dos indivíduos com TEA carregam uma nova CNV, contra 1% a 2% na população geral. Curiosamente, em alguns casos, tanto as deleções quanto as duplicações do mesmo locus podem aumentar o risco de TEA, ilustrando a importância da dosagem de genes no TEA. (SANDERS et al., 2011; GLESSNER et al., 2009; BOURGERON, 2015).

3.3 – CIENCIOMETRIA

Vanti (2011) considera que as técnicas quantitativas de avaliação podem ser divididas em bibliometria, cienciometria, informetria e mais recentemente, webometria. Todas têm funções similares e cada uma delas propõe medir a propagação do conhecimento científico e o fluxo da informação sob enfoques diversos. As abordagens informétricas, bibliométricas e cienciométricas, pelas quais a ciência pode ser retratada através dos resultados que alcançam, têm por base na noção de que a essência da pesquisa científica é a produção de conhecimento e que a literatura científica é um componente desse conhecimento (MACIAS-CHAPULA, 1998).

A análise bibliométrica, que se refere à combinação de diferentes estruturas, ferramentas e métodos para estudar e analisar citações de publicações acadêmicas, levou ao desenvolvimento de diferentes métricas para obter *insights* sobre a estrutura intelectual de uma ampla disciplina acadêmica e avaliar o impacto de revistas científicas, estudos e pesquisadores (PONCE E LOZANO, 2010). Inicialmente voltado para mensurar livros (quantidade de edições e exemplares, quantidade de palavras contidas nos livros, estatísticas relativas à indústria do livro), aos poucos foi se voltando para o estudo de outros formatos de produção bibliográfica, tais como artigos de periódicos e outros tipos de documentos, para depois ocupar-se, também, da produtividade de autores e do estudo de citações (ARAÚJO, 2006).

Informetria é definida por Tague-sutcliffe (1992) como “o estudo dos aspectos quantitativos da informação em qualquer forma, não apenas registros ou bibliografias, e em qualquer grupo social, não apenas cientistas, podendo incorporar, utilizar e estender os estudos sobre a medição de informações que estão fora dos limites da bibliometria e da cienciometria.”

A webometria – termo cunhado por Almind e Ingwersen (1997) – trata dos aspectos quantitativos tanto da construção, quanto do uso da *Web*. Compreende quatro áreas de pesquisa no campo: análise de conteúdo das páginas web; análise da estrutura dos links; análise do uso da Web; e análise de tecnologias da *Web* (THELWALL; VAUGHAN; BJÖRNEBORN, 2005),

No que diz respeito à cienciometria, este termo surgiu na antiga URSS e Europa Oriental. As primeiras definições consideravam a cienciometria como “a medição do processo informático”, onde o termo “informático” significava “a disciplina do conhecimento que estuda a estrutura e as propriedades da informação científica e as leis do processo de

comunicação” (VANTI, 2011). Spinak (1998), diz que “A cienciometria aplica técnicas bibliométricas à ciência, porém, a cienciometria ultrapassa as técnicas bibliométricas por também ser considerada como uma disciplina ou atividade econômica. Podendo estabelecer comparações entre políticas de pesquisa entre países, analisando seus aspectos econômicos e sociais”.

Entre os anos de 1981 e 2000, mais que quadruplicou o número de artigos científicos brasileiros em periódicos internacionais indexados ao ISI (*Institut of Scientific Information*), passando de 2,6 mil para 12 mil artigos por ano, o que corresponde a 1,5% da produção científica mundial. Com isso, o aumento no volume de publicações brasileiras foi um dos grandes responsáveis pelo salto numérico da ciência latino-americana (Marques, 2004). A avaliação quantitativa da ciência, juntamente com a comparação inter e intra de atividades científicas, incluindo sua produtividade e progresso, pode ser de grande ajuda para os administradores de ciências no planejamento de qual a forma mais econômica de se usar os recursos financeiros e recursos humanos, para melhorar estrutura socioeconômica de um país (SENGUPTA, 1992). Atualmente, as agências de fomento nacionais, tais como CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e FAPs (Fundações de Amparo à Pesquisa) nos diversos Estados, avaliam o pesquisador e as equipes de pesquisa através dos índices bibliométricos, dando peso maior às publicações em periódicos internacionais de grande impacto (DE MEIS, 2003 E LUIZ, 2003). Em contrapartida, as reduções das verbas têm criado um ambiente de trabalho estressante, levando o pesquisador à síndrome de esgotamento e ao sofrimento mental (DE MEIS, 2003).

De acordo com Favato e Godinho (2005), o advento da informática fez ressurgir o interesse em como os indivíduos buscam e usam a informação. A informação passa a ser a palavra-chave de uma nova era que se estabelece, a era quaternária, ou a era da informação, que se caracteriza pela utilização dos meios de comunicação de massa, o telefone, a televisão e os computadores. Esses meios, com enorme poder de penetração na sociedade, caracterizados pela instantaneidade e rapidez operacional, foram rapidamente incorporados pelos serviços de informação, cuja missão é coletar, processar, recuperar e difundir os fatos, a fim de propiciar o desenvolvimento científico, tecnológico e cultural. Tais mudanças também foram impulsionadas pelo aumento da disponibilidade de informações, simbolizado pela proliferação das bases de dados comerciais acessíveis pela internet, que permitiu o refinamento dos modelos de decisão (ZANGOUEINEZHAD; MOSHABAKI, 2009). Sendo assim, a avaliação da performance científica de uma região ou país pode ser feita em termos

de trabalhos publicados, por meio da observação dos seus índices bibliométricos (HARQIE YUHUA, 1997).

Embora pareça provável que o impacto esteja correlacionado com a reputação dos canais de publicação, há uma falta de esclarecimento sobre quais fatores afetam o alto impacto científico no nível do autor e do artigo. Especificamente, ainda sabemos pouco sobre até que ponto a expertise do domínio, a colaboração do autor e a solicitação de *feedback* conceitual dão suporte aos autores para alcançar um impacto maior (WAGNER et al., 2016).

4 – METODOLOGIA

Para a obtenção dos dados para análise, foram utilizadas técnicas de pesquisa descritiva, exploratória e explicativa. Na qual, análises descritivas consistem na identificação, registro e análise das características, fatores ou variáveis que se relacionam com o fenômeno ou processo. Análise exploratória, onde se estabelecem critérios, métodos e técnicas para a elaboração da pesquisa e visa oferecer informações sobre o objeto desta e orientar a formulação de hipóteses, e técnicas de pesquisa explicativa, onde se registra fatos, analisa-os, interpreta-os e identifica suas causas.

Para a análise quantitativa da produção científica sobre polimorfismos genéticos associados ao TEA foram utilizadas produções bibliográficas como indicadores dos resultados obtidos nos últimos 17 anos. Foi realizado um levantamento dos artigos por meio do banco de dados publicado no sítio do Scopus, utilizando as palavras-chave: “*Autism* Spectrum Disorder*” AND “*gene*”, o uso do asterisco indica que qualquer terminação da palavra pode ser aceita, garantindo a busca de palavras no singular e no plural. Foi utilizado o Scopus devido a sua abrangência quanto ao número de publicações e qualidade das revistas indexadas.

O Scopus é o maior banco de dados de resumos e citações da literatura revisada por pares - periódicos científicos, livros e anais de congressos. Com uma visão abrangente dos resultados da pesquisa mundial nos campos da ciência, tecnologia, medicina, ciências sociais e artes, e humanidades, a Scopus apresenta ferramentas inteligentes para rastrear, analisar e visualizar pesquisas. De pesquisadores que buscam descobertas científicas a instituições acadêmicas e agências governamentais que avaliam pesquisas, o Scopus é o banco de dados abstrato e de indexação de excelência. Abrange cerca de 19,5 mil títulos de mais de 5.000 editoras internacionais, incluindo a cobertura de 16.500 revistas científicas, técnico, e de ciências médicas e sociais (SCOPUS, 2018).

O Fator de Impacto (FI) dos artigos utilizados nas análises foi obtido a partir do *Journal Citation Reports* (JCR) para o ano mais recente citado (IMPACT FACTOR SEARCH, 2014). O FI é um indicador utilizado para calcular o número médio de citações recebidas por uma revista científica e é obtido por meio da relação entre o número de vezes que a revista foi citada e o número de artigos que ela publicou num determinado período de tempo, normalmente dois anos. A finalidade da utilização deste indicador é descobrir o impacto dos periódicos na comunidade científica (GROESSER, 2012; THOMAZ et al, 2011).

Para se obter dos dados necessários para desempenhar a análise, foram utilizados artigos científicos presentes na plataforma SCOPUS com resultados que abordavam transtorno do espectro autista e genes em geral. Em seguida, foram selecionados os resultados que estavam disponíveis na subárea Bioquímica, Genética e Biologia Molecular, reduzindo a quantidade total de artigos, porém, destacando de forma mais concisa o material relacionado ao tema entre o período de 2000 a 2017. Com os resultados da primeira filtragem disponíveis, uma nova seleção dos artigos situados nas subáreas foi realizada com a intenção de descartar artigos que não se enquadravam no tema da pesquisa por não apresentarem estudos sobre genes polimórficos associados ao TEA, viabilizando somente artigos científicos relevantes para o desenvolvimento da pesquisa que foram exportados e organizados em uma planilha do Excel. A partir das publicações selecionadas, foram levantadas as seguintes informações: (I) principais periódicos que disponibilizaram os artigos, (II) o FI de cada periódico, (III) o ano da publicação de cada artigo, (IV) tipo de publicação (artigo original ou artigo de revisão), (V) quais países que realizaram publicações sobre o tema, (VI) o nome do primeiro autor de cada artigo, (VII) a quantidade de colaboradores presentes em cada publicação, (VIII) instituição à qual os autores estavam filiados, e (IX) a área de conhecimento das publicações e, (X) os principais genes polimórficos associados ao TEA.

Os dados obtidos por meio da leitura e análise dos dados dos artigos foram organizados em uma planilha de Excel de acordo com cada variável. Em seguida, esses dados foram submetidos a análises estatísticas descritivas. Com o intuito de verificar associações entre algumas variáveis tais como: ano, quantidade de publicações, Fator de Impacto, número de colaboradores e citações, foi utilizado o coeficiente de correlação de *Spearman*. Nestas análises foi adotado um nível de significância igual ou menor que 0,05 ($p \leq 0,05$). O programa Bioestat 5.3 (AYRES et al, 2007) foi utilizado para fazer as análises estatísticas.

5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com a pesquisa realizada, foram encontrados 6.906 trabalhos publicados no período entre os anos 2000 a 2017 utilizando como palavras-chave “*Autism* Spectrum Disorder*” AND “*gene*” na plataforma SCOPUS. Com o intuito de obter a maior quantidade de dados relevantes ao tema concentramos nossas buscas na subárea Bioquímica, Genética e Biologia Molecular, o que nos proporcionou 1808 artigos, que posteriormente foram analisados de maneira individual, reduzindo o total de artigos para 1040. Sendo que, no ano 2000, houve a publicação de um único artigo, esse que seria o *start* para as publicações relacionados ao tema.

No decorrer da análise dos últimos 17 anos de publicações, foi possível identificar quais periódicos que realizaram mais publicações a respeito do tema abordado (apêndice 4). Dentre os periódicos adquiridos durante a pesquisa destacamos 9 revistas que publicaram 20 ou mais artigos relacionados ao polimorfismos genéticos associados ao TEA, que foram: *Molecular Autism* publicando um total de 101 artigos (9,7%), *Plos One* com 90 publicações (8,6%), *Molecular Psychiatry* com 67 publicações(6,4%), *American Journal of Medical Genetics, Part A* com 52 publicações (5%), *Human Molecular Genetics* 49 publicações (4,7%), *American Journal of Human Genetics* com 38 artigos publicados (3,6%), *European Journal of Human Genetics* com 36 artigos (3,4%), *Psychiatric Genetics* com 21 publicações (2%) e a *Journal of Medical Genetics* com 20 publicações (1,9%), totalizando 474 artigos publicados (45,6%) correspondendo a quase metade dos 1040 artigos obtidos (Figura 1).

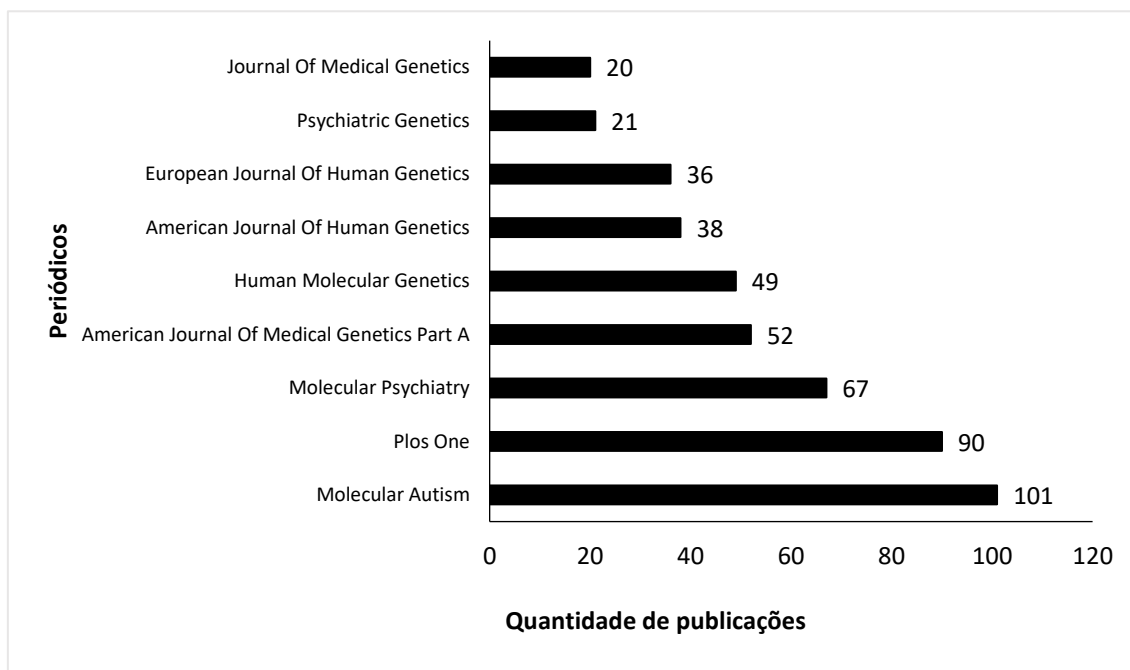


Figura 1 - Periódicos que publicaram 20 ou mais artigos sobre polimorfismos genéticos associados ao TEA no período de 2000-2017.

Dentre essas 9 revistas, destacamos a *Molecular Autism*, por ser uma revista que tem como foco principal as condições do espectro do autismo (incluindo a síndrome de Asperger), porém possui um escopo abrangente que aborda pesquisas moleculares sobre condições relacionadas ao neurodesenvolvimento, como comprometimento específico da linguagem, dispraxia e atrasos de desenvolvimento específicos ou gerais; e em síndromes médicas relacionadas, como a síndrome do X-frágil, a esclerose tuberosa e a síndrome de Rett (*MOLECULAR AUTISM*, 2019) E a *PLOS ONE*, por ser o primeiro jornal multidisciplinar de acesso aberto do mundo apresenta relatórios de pesquisas originais de ciências naturais, pesquisa médica, engenharia, bem como ciências sociais e ciências humanas relacionadas, que contribuirão para a base do conhecimento científico (*PLOS ONE*, 2019).

Proposto por Eugene Garfield, em 1955, o fator de impacto (FI) começou a ser utilizado como instrumento de avaliação da qualidade das publicações a partir dos anos sessenta (THOMAZ; ASSAD; MOREIRA, 2011). O fator de impacto (FI) é um índice baseado na frequência com que os artigos de uma revista são citados em publicações científicas, é um marcador putativo da qualidade da revista (SAHA et al. 2003), entretanto, somente periódicos indexados ao *Internation Scientific Indexing* (ISI) são considerados para o cálculo do fator de impacto internacional (MARZIALE; MENDES, 2002). Para uma melhor compreensão de como é feito o cálculo do FI de uma revista, PINTO; ANDRADE (1999)

utilizam como exemplo a revista *Chemical Society Reviews*, da área Química, e demonstram que 46 artigos foram publicados no biênio 1991-1992, onde foram citados 283 vezes em 1993. Desta forma, o fator de impacto no ano de 1993 do periódico *Chemical Society Reviews* foi $283/46 = 6,152$.

Todos os estudos de citações devem ser ajustados para considerar variáveis como especialidade, densidade de citação e meia-vida. (KUMAR, 2018). Como pode ser visualizado na figura 2, não houve associação significativa entre o fator de impacto e o ano das publicações a respeito do polimorfismo genético associado ao TEA, demonstrando que a medida que os anos avançam os periódicos que publicam a respeito do assunto não possuem um maior ou menor fator de impacto ($p = 0,3809$). Entretanto, quando se avalia a associação entre o fator de impacto e quantidade de citações dos artigos sobre polimorfismos genéticos associados ao TEA, como pode ser observado na figura 3, existe uma associação significativa positiva, demonstrando que artigos científicos em revistas com maior FI apresentaram maior número de citações a respeito do tema ($p = < 0,0001$). A hipótese de que o trabalho colaborativo de equipes produz pesquisas com maior impacto do que autores individuais, foi confirmada repetidamente em diferentes campos e gêneros de pesquisa. Ela inclui a divisão do trabalho, melhor acesso a apoio financeiro, a oportunidade de alavancar habilidades distintas de diferentes autores, a “capacidade de explorar diversas fontes de conhecimento” e a capacidade de abordar tópicos interdisciplinares (WAGNER et al.,2016). O impacto da citação é frequentemente considerado como uma das melhores ferramentas que temos para medir a qualidade dos artigos (GARFIELD, 2006) e, portanto, comumente utilizado como medida avaliativa para analisar a qualidade da pesquisa (WAGNER et al.,2016). Mas seu crescimento e qualidade exigem que se trabalhe em todas as direções para que áreas importantes do conhecimento não se atrofiem (PINTO; ANDRADE; 1999).

O aumento da co-autoria é um fenômeno que ocorre tanto na área clínica quanto na experimental. Este fato acontece paralelamente ao grande avanço científico e tecnológico da Medicina a partir da década de sessenta, evidenciando que a “inflação da co-autoria” é um processo necessário em função do progresso da Medicina, tendo com este uma possível relação de causa e efeito (GOLDENBERG, 2001). Em concordância com tal afirmação, verifica-se que existe uma associação positiva entre a relação do fator de impacto da revista e número de colaboradores presentes nos artigos ($p = 0,0014$) (Figura 4). O que pode ser justificado pelo alto nível de complexidade das pesquisas, que, por apresentar um grande

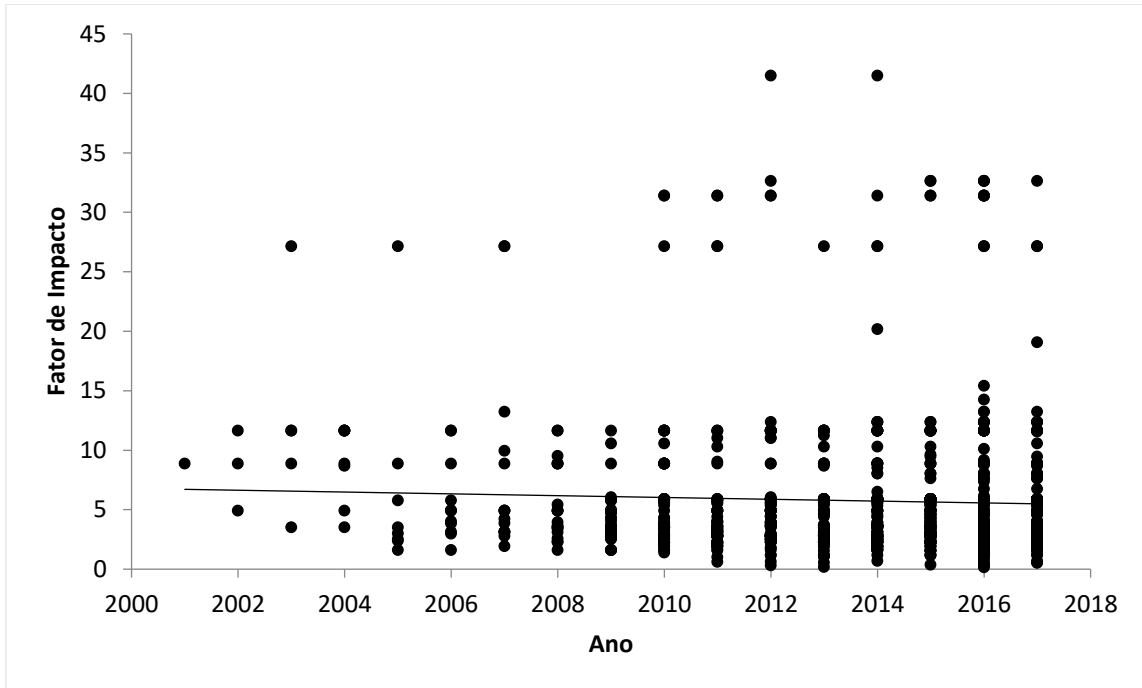
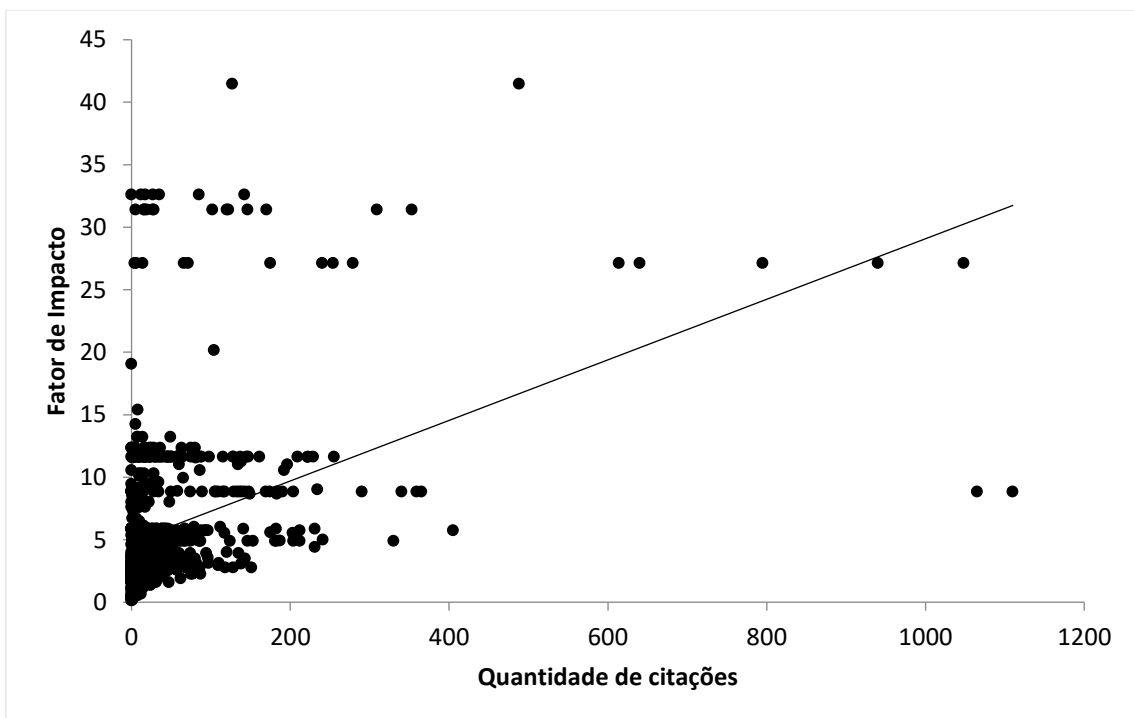
corpo de colaboradores, proporciona uma probabilidade mais elevada de que o artigo em questão seja citado e referenciado no meio científico com maior frequência.

Com os dados dos 1040 artigos, foi possível realizar a verificação dos fatores de impacto de cada revista para se avaliar qual o nível de expressividade que esses periódicos possuem no meio científico, assim como, avaliar a quantidade de citações que foram realizadas e a quantidade de colaboradores presentes nos projetos. No decorrer da pesquisa, foi possível verificar uma média de citações dos artigos de 37,24, apresentando uma variação de 0 a 1110 citações. Em relação aos colaboradores, a média foi de 10,84 colaboradores por artigo com uma variação de 1 a 187 profissionais e o fator de impacto entre os artigos selecionados foi em média de 5,76, apresentando uma variação de 0,15 – 41,47 (Tabela 1). A pesquisa colaborativa tem se tornado uma norma, e a colaboração através das fronteiras nacionais têm aumentado cada vez mais, como pode ser verificado refletido em coautorias internacionais em artigos de pesquisa (NATIONAL SCIENCE BOARD 2012).

A análise da produção científica contribui para se possa identificar e visualizar o comportamento das comunidades científicas, instituições, disciplinas, áreas do conhecimento, países, frente de pesquisa, temáticas mais vigorosas, assim como as ligações dentro e entre estas instâncias (ALMEIDA; GRACIO, 2019). Com destaque para as revistas *Molecular Psychiatry* e *American Journal of Human Genetics* que estão entre as revistas que publicaram 20 ou mais artigos sobre o polimorfismo associado ao TEA, e possuem um FI bem acima da média, sendo respectivamente 11,64 e 8,85. A *Molecular Psychiatry* publica trabalhos destinados a elucidar os mecanismos biológicos subjacentes aos transtornos psiquiátricos e seu tratamento. Dando ênfase em pesquisas pré-clínicas e clínicas, incluindo estudos nos níveis celular, molecular, integrativo, clínico, imagiológico e psicofarmacológico (NATURE, 2019). E a *American Journal of Human Genetics* aborda os campos da ciência e da tecnologia, além de incluem genética comportamental, genética bioquímica, genética clínica, citogenética, dismorfologia, terapia genética, aconselhamento genético, epidemiologia genética, genômica, imunogenética, genética molecular, neurogenética e genética populacional (CELL, 2019). Tendo em vista o quão amplo é o escopo dos periódicos em destaque, e o quão criterioso é seu método avaliativo de seleção aos pares imposto aos artigos submetidos, torna-se claro o grau de confiabilidade dos resultados das pesquisas publicadas, aumentando a credibilidade dos autores e colaboradores, e promovendo a disseminação da informação, o que impulsiona um maior número de citações relacionadas a revista, que consequentemente influenciará no número no valor final do FI.

Tabela 1 - Relação entre citações, colaboradores e o fator de impacto referentes aos 1040 artigos

Parâmetros	Citações	Colaboradores	Fator de Impacto
Média	37,24	10,84	5,76
Desvio padrão	89,50	14,95	5,63
Varição	0 - 1110	1 - 187	0,15 - 41,47

Figura 2 - Relação entre o fator de impacto e ano das publicações sobre polimorfismos genéticos associados ao TEA no período de 2000-2017 ($r = 0,0278$ $p = 0,3809$).Figura 3 - Relação entre o fator de impacto e quantidade de citações dos artigos sobre os polimorfismos genéticos associados ao TEA no período de 2000-2017 ($r = 0,3324$ $p < 0,0001$).

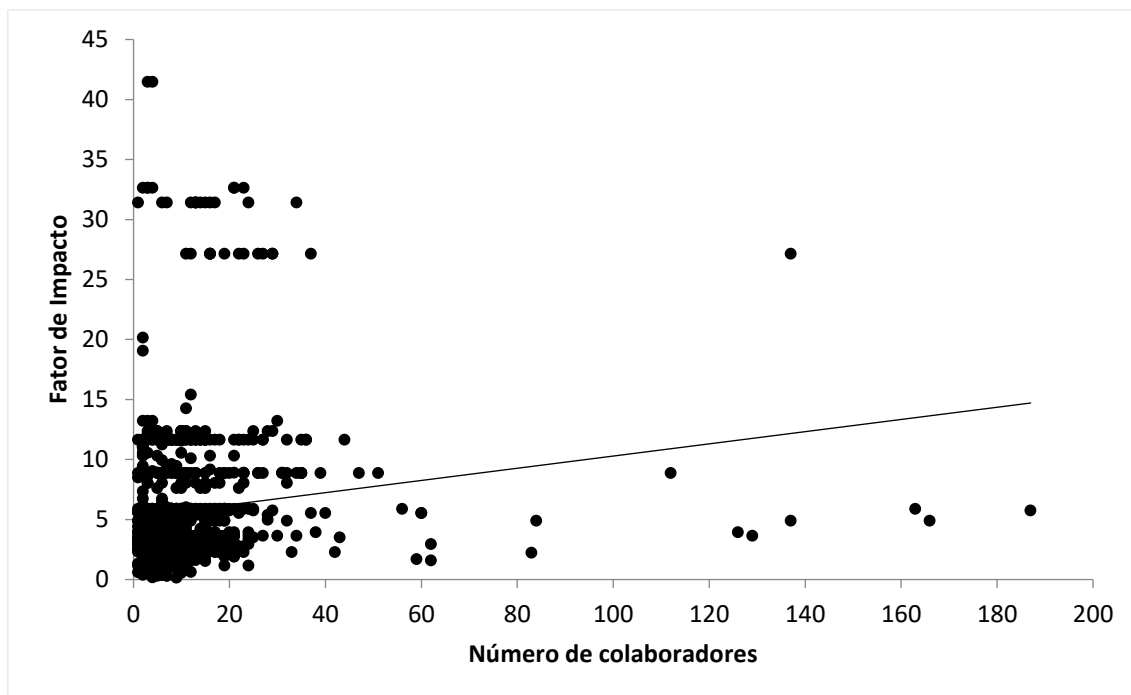


Figura 4 - Relação entre o fator de impacto e número de colaboradores dos artigos sobre os polimorfismos genéticos associados ao TEA no período de 2000-2017 ($r= 0,1030$ $p= 0,0014$).

A primeira publicação sobre o TEA encontrada em durante esta pesquisa ocorreu no ano 2000, número de publicação que passaria a crescer ano após ano. O que pode ser constatado como uma associação significativa positiva (Figura 5) ($p= <0,0001$), pois há uma tendência de aumento na quantidade de publicações de artigos a respeito do tema com o passar dos anos, experienciando somente uma leve queda no número de publicações nos anos de 2013 e 2017. Correspondendo com o que VERBEEK et al. (2002) expõe quando relata que o crescimento progressivo do conhecimento científico está relacionado positivamente com o aumento do número dos artigos, sendo que o número de publicações é utilizado como medida para quantificar o progresso e evolução da ciência. Entretanto, tal aumento na quantidade de publicações pode ser justificado pela atual situação na qual o quadro da desordem se encontra. Como relatado por Graf et al. (2017) no artigo *The autism "epidemic"*, onde juntamente com sua equipe, discorrem a respeito da "epidemia" de autismo que tem surgido nos últimos anos, que pode ser explicada pela expansão do diagnóstico, reclassificação e a inclusão de diferenças mais brandas no neurodesenvolvimento, assim como, prevenir o autismo com a busca de variações genéticas e soluções biomédicas pode ser menos útil do que reconhecer a complexidade do neurodesenvolvimento e fornece os serviços educacionais e de apoio mais eficazes que fazem as maiores diferenças na vida das pessoas autistas desde a infância até a idade adulta.

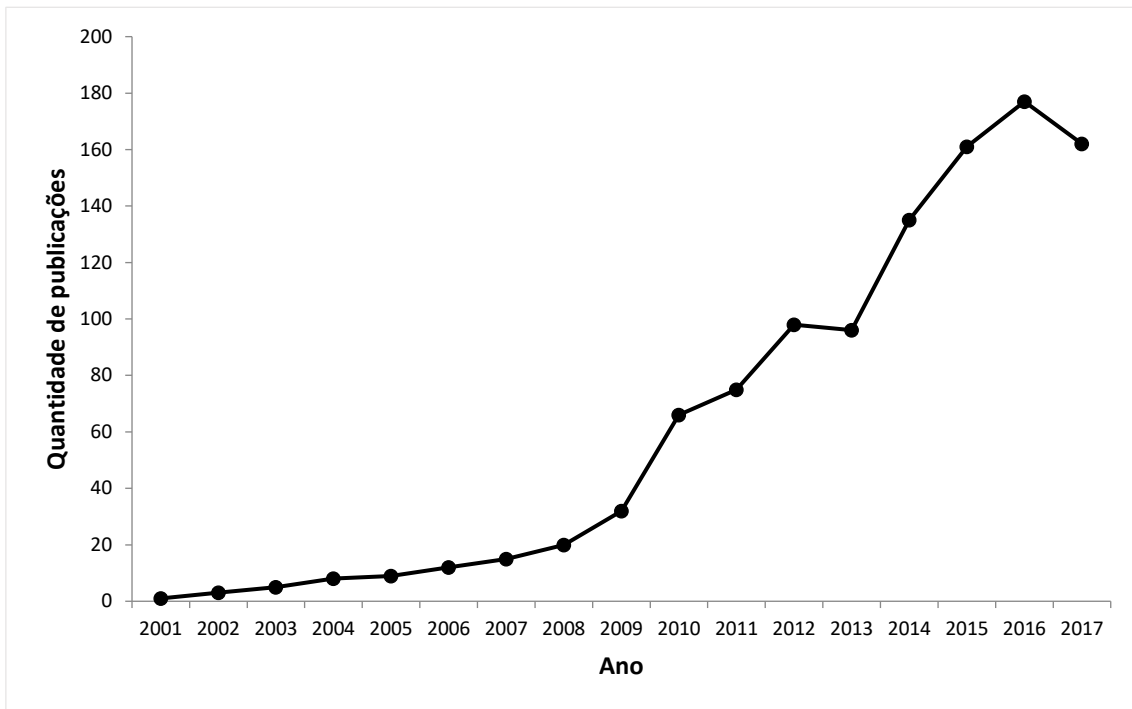


Figura 5 - Quantidade de publicações de artigos científicos por ano relacionados aos polimorfismos genéticos associados ao TEA no período de 2000-2017 ($r = 0,9451$, $p = <0,0001$).

A partir do total de 1040 artigos publicados sobre Transtorno do Espectro Autista, pode-se apurar que 147 artigos (14%) eram artigos de revisão bibliográfica e 893 artigos (86%) eram artigos originais (Figura 6). Trabalhos em diferentes áreas demonstram que estudos de revisão tem menor frequência que estudos experimentais ou descritivos. Entretanto, apesar da baixa frequência de artigos de revisão esses são frequentemente os artigos com maior número de citações (QUIXABEIRA, 2010; CARNEIRO, 2008).

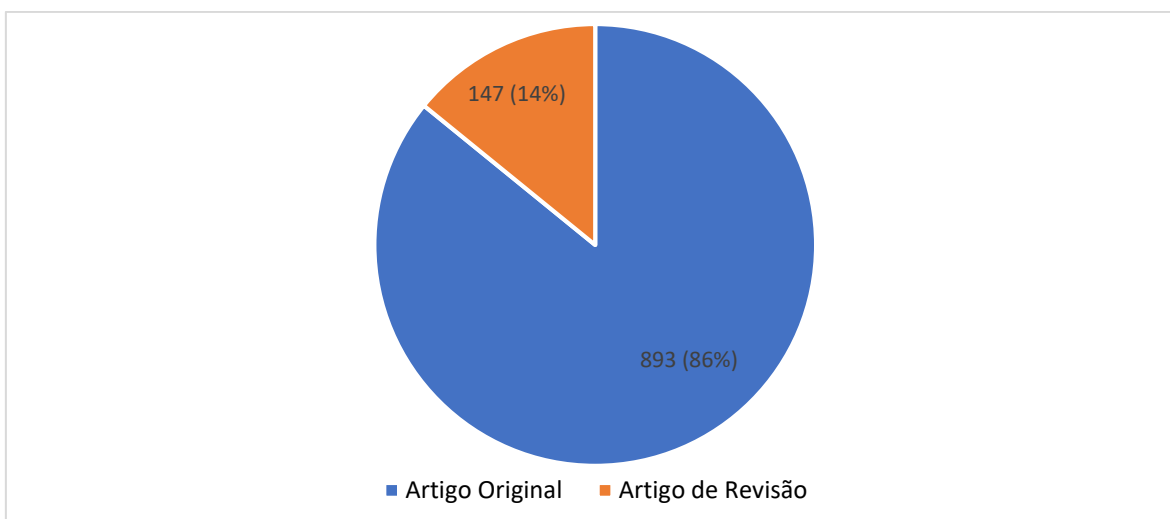


Figura 6 - - Relação entre a quantidade de artigos de revisão e artigos originais relacionados aos polimorfismos genéticos associados ao TEA publicados no período de 2000- 2017.

De acordo com a pesquisa, os Estados Unidos é o país com maior número de publicações sobre polimorfismos genéticos associados ao TEA, 581 artigos publicados (55,8%), seguido pelo Reino Unido que publicou um total de 123 artigos (11,8%) e do Canadá que se apresenta como o terceiro país que possui mais publicações relacionadas ao tema com 114 artigos publicados (10,9%) (Figura 7, Apêndice 3). O Brasil encontra-se como o 17º país que mais faz publicações relacionadas ao tema, com um total de 21 publicações (2%). Em concordância com a pesquisa de Méric Gertler relatada para a Revista Pesquisa (2015) da Fapesp, onde compilou dados da produção científica em aglomerados regionais, extraídos da base Web of Science, em que São Paulo apresentou um aumento em sua produção científica de mais de 400% entre 1996 e 2013. Assim como Csomós (2018), que explana em seu artigo que São Paulo é a única cidade brasileira presente entre as 100 metrópoles com maior produção científica no mundo. Ocupando a 19ª posição nesse ranking, com 190.171 artigos publicados entre 1986 e 2015. Sendo detentor da maior porcentagem de artigos disponíveis gratuitamente e sem entraves via internet (GUIMARÃES, 2018)

Segundo Leta, Glänzel & Thijs (2006), “o desenvolvimento da infraestrutura científica e tecnológica e a formação e expansão da comunidade acadêmica brasileira” começaram na década de 1960. Essas ações tiveram como alvo principal a cidade mais industrializada do país, São Paulo, que também abriga as principais universidades brasileiras (ALMEIDA; GUIMARÃES, 2013). Na primeira década do período do estudo realizado por CSOMÓS, (2018), 28,1% da produção científica do Brasil veio de São Paulo, que aumentou para 35,6% no período de 2006-2015, demonstrando que a posição de São Paulo na ciência brasileira se fortaleceu significativamente. A capital paulista é única cidade brasileira que aparece entre as 100 maiores cidades com maior produção científica no mundo, ocupando a 19ª posição nesse ranking, com 190.171 artigos publicados entre 1986 e 2015, ficando à frente, por exemplo, de Berlim, na Alemanha; Montreal, no Canadá; e Kyoto, no Japão (REVISTA PESQUISA, 2018).

Em 2017, o governo dos Estados Unidos investiu US\$ 118,3 bilhões em pesquisa e desenvolvimento, um aumento de 2,3% em relação a 2016, quando foram destinados US\$ 115 bilhões ao setor. Apresentando um crescimento de 23,6% no aporte para infraestrutura de pesquisa e 7,2% para projetos de desenvolvimento tecnológico, segundo relatório da *National Science Foundation*, a principal agência de apoio à pesquisa do país. Tais recursos foram destinados para universidades, organizações não governamentais e o setor industrial, sendo que, a maior parte (48%) do dinheiro foi destinada às ciências da vida, quase US\$ 32 bilhões

em 2017, justificando totalmente a primeira colocação como o país que realiza mais publicações científicas no mundo (REVISTA PESQUISA, 2018).

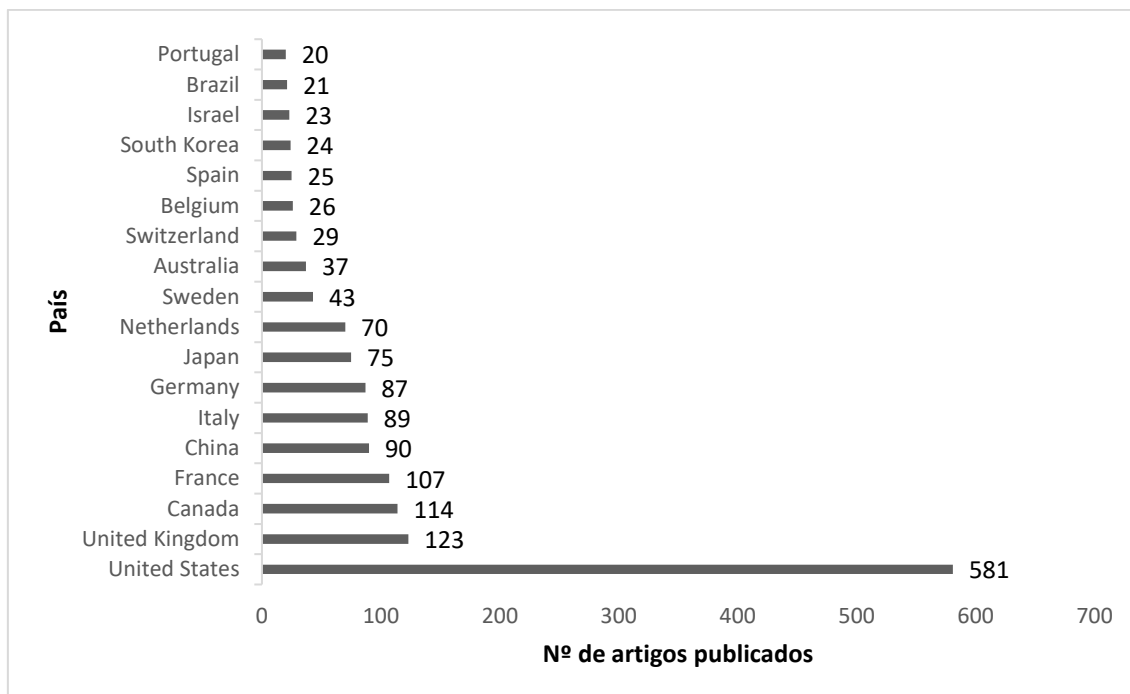


Figura 7 - Países que publicaram 20 ou mais artigos sobre polimorfismos genéticos associados ao TEA no período de 2000-2017.

Dentre os 1040 artigos selecionados no decorrer da pesquisa, enfatizamos 12 autores que publicaram 20 ou mais artigos relacionados ao polimorfismo do TEA no período de 2000 – 2017 (Figura 8, Apêndice 1). Entretanto, o cientista canadense Stephen Wayne Scherer destaca-se por atuar como coautor em 48 publicações e como autor principal no artigo científico intitulado “*Risk Factors For Autism: Translating Genomic Discoveries Into Diagnostics*” publicado em 2011. Com sua colaboração acadêmica, transformou a compreensão da variação genética humana e seu papel em distúrbios como o autismo. Sua equipe fez várias descobertas, documentadas em mais de 375 publicações e patentes citadas mais de 40.000 vezes, posicionando-o como um dos cientistas mais prolíficos de sua geração. Ele fundou o banco de dados de variantes genômicas, que facilita centenas de milhares de diagnósticos clínicos a cada ano. Atualmente, atua como diretor tanto do *Centre for Applied Genomics* (TCAG) quanto do *McLaughlin Center*, uma iniciativa em medicina genômica na Universidade de Toronto, Faculdade de Medicina (THE CENTRE OF APPLIED GENOMICS, 2019).

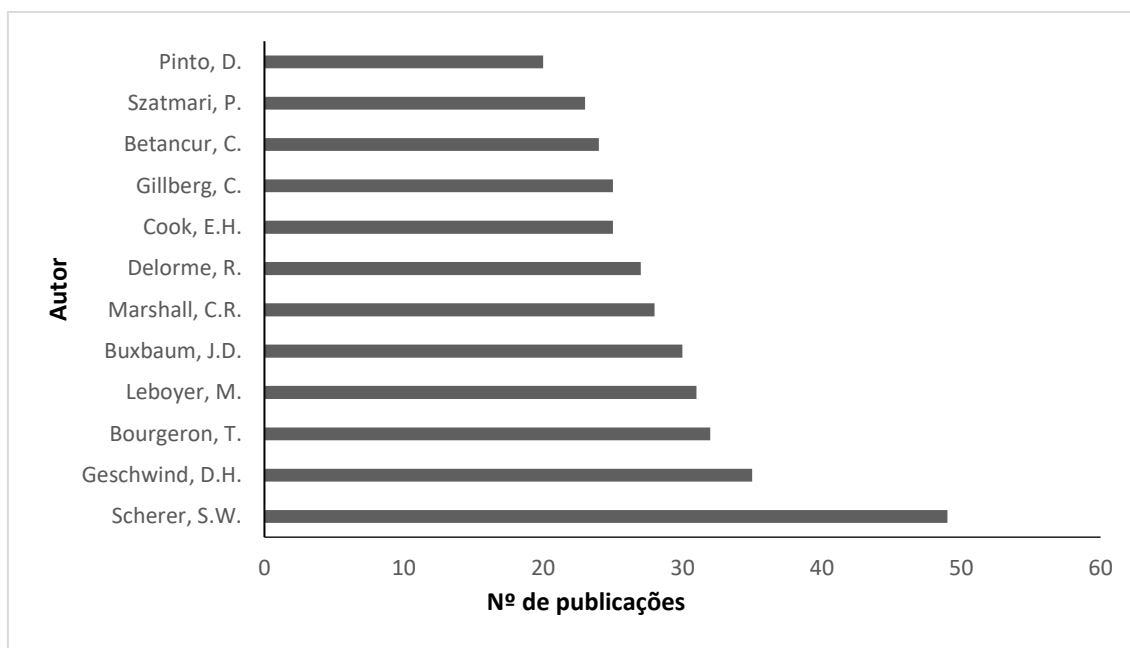


Figura 8 - Autores que publicaram 20 ou mais artigos sobre polimorfismos genéticos associados ao TEA no período de 2000-2017.

Em decorrência da enorme colaboração entre vários autores ao redor do mundo, a pesquisa realizada demonstrou que há uma tendência de que quanto maior o número de colaboradores, maior será a quantidade de citações ($p < 0,0001$) (Figura 9). Entretanto, a relação entre a quantidade de colaboradores presentes nos artigos e o ano que as publicações ocorreram, não apresenta uma associação significativa ($p = 0.3475$) (Figura 10). O que pode estar relacionado com o surgimento de autores hiperprolíficos, que têm surgido com o passar dos anos participando e publicando artigos em uma velocidade recorde, o que levou Loannidis, Klavans e Boyack (2018) a questionarem o nível de engajamento de tais cientistas com artigo “*The scientists who publish a paper every five days*”, onde relatam que foi observado que alguns autores pareciam tornar-se hiperprolíficos ao se tornarem professores titulares, chefes de departamento ou ambos porém, o Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas não considera supervisão, tutoria ou obtenção de fundos suficientes para a autoria.

No decorrer da pesquisa, pode-se verificar que a relação entre o número de citações e o ano em que os artigos foram publicados apresentam uma associação significativa negativa ($p < 0,0001$), pois demonstra que existe uma tendência de que quanto mais antigos os artigos, mais citações existirão (Figura 11). Os primeiros artigos abordando o tema dos genes polimórficos relacionados ao TEA foram publicados no ano 2000, passando, então, a ser pioneiros na abordagem do tema, abrindo os olhos *de novos* cientistas e ampliando horizontes

para pesquisas. Devido ao aumento exponencial da produção científica, as citações se tornam mais prováveis de ano para ano. Além disso, foi demonstrado que quanto mais frequente uma publicação é citada, mais frequentemente ela será citada no futuro (BORNMANN; DANIEL, 2008).

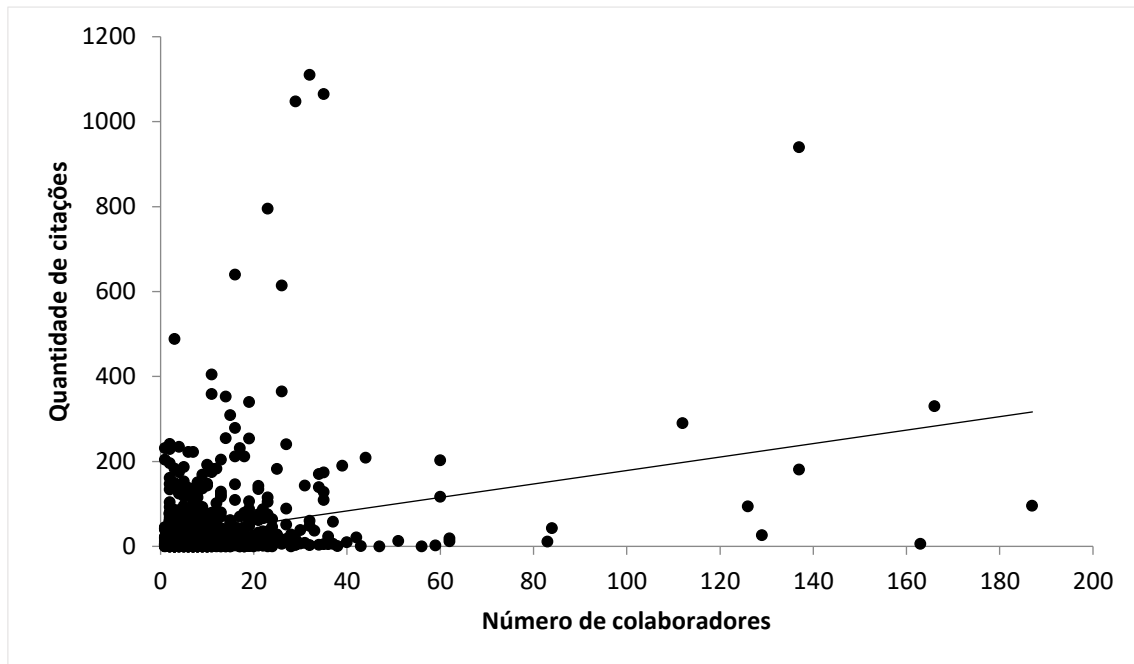


Figura 9 - Relação entre a número de colaboradores presentes nas publicações e a quantidade de citações realizadas nos artigos sobre os polimorfismos genéticos associados ao TEA no período de 2000-2017 ($r=0,2169$, $p = <0,0001$).

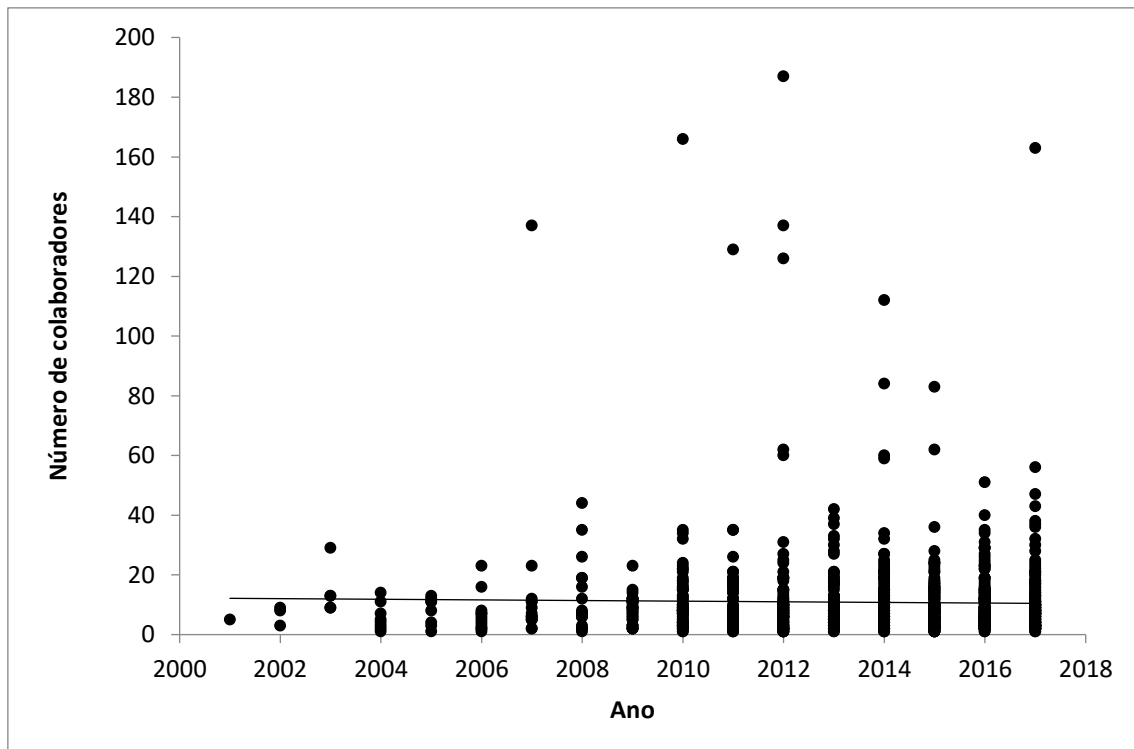


Figura 10 - Relação entre o número de colaboradores presentes em artigos sobre polimorfismos genéticos associados ao TEA e o ano das publicações no período de 2000-2017 ($r= 0.0299$, $p = 0.3475$).

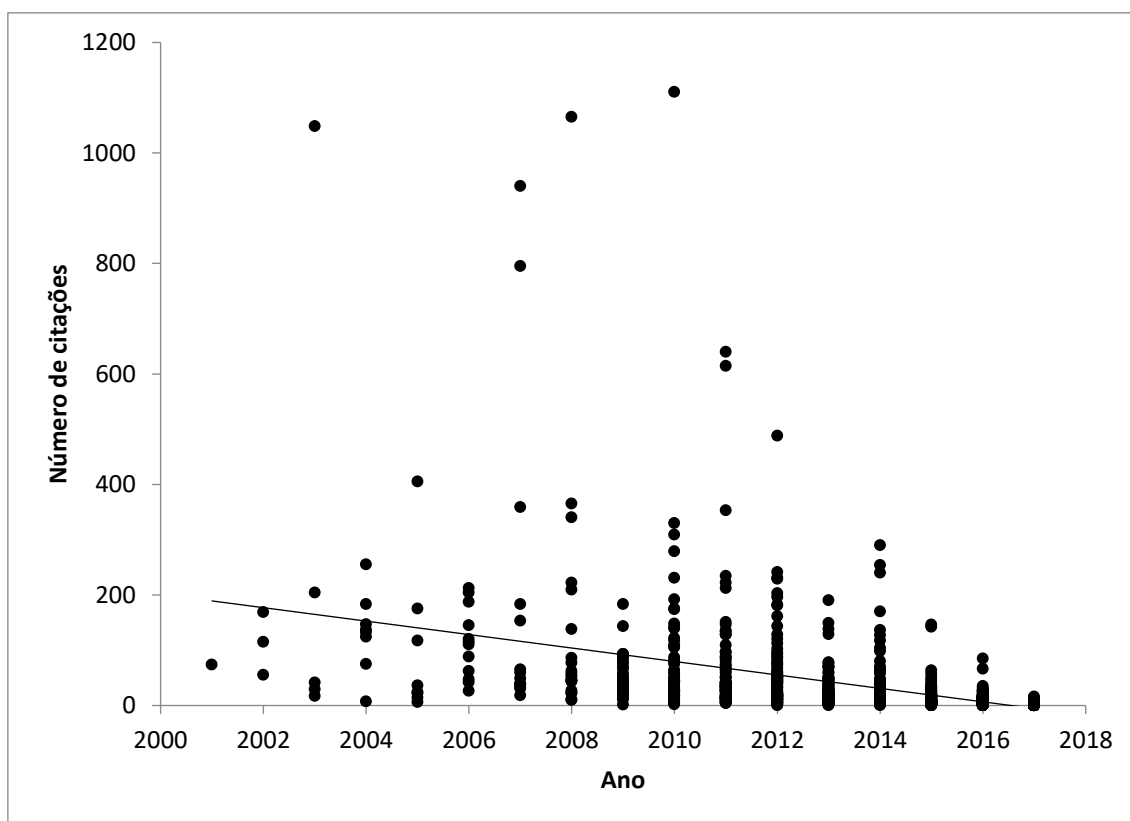


Figura 11 - Relação entre o número de citações de artigos sobre polimorfismos genéticos associados ao TEA e o ano de sua publicação no período de 2000-2017 ($r = -0,3802$, $p = <0,0001$).

Por mais que os Estados Unidos seja o país responsável pela maior quantidade de publicações de artigos científicos no mundo, o Canadá se destaca como sendo o país que mais tem se dedicado em estudar o polimorfismo genético associado ao TEA. O Canadá possui duas das instituições que mais publicaram sobre o tema, sendo elas, a *University of Toronto* com 68 artigos publicados (2,48%) está em primeiro lugar, seguida do *Hospital for Sick Children*, com 62 publicações (2,26%), e a terceira instituição que mais publicou artigos relacionados ao polimorfismos genéticos associados ao TEA foi a francesa, *Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale)*, com 61 artigos (2,2%). O Brasil se encontra na 107ª posição, com a Universidade de São Paulo (USP) como a instituição que mais publicou artigos relacionados ao tema no país, com 10 publicações (0,36%) (Tabela 2, Apêndice 2). A maneira com a qual as universidades do Canadá abordam assuntos relacionados ao autismo justifica a colocação das suas instituições entre as primeiras colocadas como as que mais publicam artigos sobre o tema, pois estimula seus alunos a se dedicar a crianças e adultos portadores do quadro. Além possuir vínculo com Stephen Wayne Scherer, o pesquisador com maior número de publicações relacionadas ao TEA, que está

responsável pela direção do centro de iniciativa em medicina genômica *McLaughlin Center*, a *University of Toronto* a ainda possui centros de apoio e cuidado para pacientes que se enquadram dentro do espectro autista. A *University of Toronto Autism Alliance* (UTAA), uma organização administrada por estudantes na *University of Toronto*, serve para apoiar pessoas afetadas com transtorno do espectro autista, assim como, a *Autism Without Limits* (AWL), uma organização que dissemina informações sobre o autismo e como isso pode afetar a vida do aluno, ao mesmo tempo em que informa os alunos e funcionários da universidade sobre como interagir (UNIVERSITY OF TORONTO, 2019).

Tabela 2 - Instituições que publicaram 30 ou mais artigos sobre polimorfismos genéticos associados ao TEA no período de 2000-2017.

Instituição / País	n	%
University of Toronto / Canadá	68	2,48
Hospital for Sick Children / Canadá	62	2,26
Inserm / França	61	2,22
Harvard Medical School / EUA	50	1,82
University of California, Los Angeles / EUA	48	1,75
David Geffen School of Medicine at UCLA / EUA	46	1,68
CNRS Centre National de la Recherche Scientifique / França	46	1,68
Icahn School of Medicine at Mount Sinai / EUA	45	1,64
Baylor College of Medicine / EUA	43	1,57
Vanderbilt University / EUA	42	1,53
University of California / EUA	39	1,42
University of Washington / EUA	36	1,31
AP-HP Assistance Publique - Hopitaux de Paris / França	36	1,31
The Centre for Applied Genomics University of Toronto / Canadá	36	1,31
Institut Pasteur / França	34	1,24
Howard Hughes Medical Institute / EUA	33	1,20
Universite Paris Diderot / França	32	1,17
Goteborgs Universitet / Suécia	31	1,13
Hôpital Universitaire Robert-Debré / França	30	1,09
Universidade de São Paulo / Brasil	10	0,36
Total	829	30,17

Com o advento da internet, as publicações científicas mudaram profundamente no decorrer dos últimos vinte anos, o que pode ser verificado na maneira como a qual ocorre o diálogo entre a comunidade de pesquisadores de diferentes áreas de conhecimento ao redor do mundo, e suas respectivas instituições de pesquisa (BREUGELMANS et al., 2018). Os parceiros contribuem com seus conhecimentos e compartilham responsabilidades e propriedades para aumentar a compreensão de um dado fenômeno e incorporar o conhecimento adquirido com ações para melhorar a saúde e o bem-estar dos membros da comunidade (ISRAEL et al., 1998). Em concordância com CSOMÓS (2018), o site Scopus

classifica publicações científicas em 27 disciplinas (áreas temáticas), sendo, o maior número de publicações, incluindo artigos de revistas, pertence ao campo da medicina, o que significa que a medicina é a disciplina mais produtiva do mundo. Mediante a tal informação, a área da medicina corresponde a 52,3% dos resultados de artigos relacionados ao TEA, seguida por revistas que tinham como foco a Neurociência (27,2%) e periódicos que abordam Ciências Agrárias e Biológicas (10,8%), como pode ser verificado na tabela 3.

Tabela 3– Publicações em revistas científicas de diferentes áreas do conhecimento

Área do Conhecimento	n	%
Medicina	624	52,3
Neurociência	325	27,2
Ciências Agrárias e Biológicas	129	10,8
Farmacologia, Toxicologia e Farmacêutica	23	1,9
Química	18	1,5
Imunologia e Microbiologia	18	1,5
Física e Astronomia	16	1,3
Matemática	12	1,0
Ciência Computacional	10	0,8
Ciência do Meio Ambiente	10	0,8
Outros	9	0,8
Total	1194	100,0

Utilizando artigos disponíveis no banco de dados do sitio SCOPUS foi possível identificar e quantificar os principais estudos com genes polimórficos associados ao TEA no período de 2000 – 2017. Identificou-se um total de 717 genes polimórficos nos artigos selecionados. Destacam-se 15 genes que foram citados em 30 estudos ou mais (Figura 12, apêndice 5). O gene *SHANK3*, com 196 citações (6,27%), foi o mais citado, seguido do gene *MECP2*, com um total de 127 citações (4,07%) e do *FMRI*, com 113 citações (3,62%). Além de apresentarem um número de citações maior do que a média dos demais genes presentes no *ranking*, os genes em evidenciados são responsáveis, respectivamente, pelas síndromes de Phelan-McDermid, síndrome de Rett e síndrome do X-Frágil.

O gene *FMRI*, responsável pela síndrome do X-frágil (SXF), uma forma de atraso motor ligada ao X (BAGNI E GREENOUGH, 2005) que se manifesta na região 5' não traduzida (5'-UTR), onde ocorre uma repetição CGG polimórfica que é dividida em uma "mutação completa", quando apresenta 200 ou mais repetições e como uma "pré-mutação" instável com 55 ou mais repetições (BELMONTE; BOURGERON, 2006), resultando na hipermetilação do promotor e no silenciamento do gene *FMRI*. (PERSICO; BOURGERON, 2006). O produto do gene *FMRI*, a proteína de retardamento mental do X frágil (FMRP), liga-se a mRNAs específicos e reprime sua tradução (KELLEHER; BEAR, 2008). O gene *MECP2* é responsável pela síndrome Rett, que afeta cerca de 1 em 10.000 nascimentos vivos do sexo feminino, sendo um distúrbio grave de desenvolvimento ligado ao X. (ZAPPELLA et al., 2003). Sabe-se que o gene *MECP2* possui quatro exons que são traduzidos em duas isoformas, E1 e E2. A isoforma E1 tem 498 aminoácidos e é codificada pelos éxons 1, 3 e 4, enquanto a isoforma E2 tem 486 aminoácidos, sendo codificada pelos éxons 2, 3 e 4. *MECP2* é uma proteína que se liga ao DNA metilado, que possui uma maior alta afinidade e especificidade pelo CpG metilado do que outros membros da família de ligação a metil-DNA. A consequência da ligação da proteína *MECP2* ao domínio de ligação metilada (MBD) é o recrutamento de HDAC, que induz a formação de heterocromatina e, finalmente, supressão gênica (ALESAEIDI et al 2015). O gene *SHANK3*, é expresso predominantemente no córtex cerebral e no cerebelo (MOESSNER et al., 2007). É uma proteína de andaime encontrada em sinapses excitatórias diretamente opostas à zona ativa pré-sináptica, tendo como uma de suas funções a formação de sinapses e na maturação da espinha dendrítica (BOECKERS et al., 2002).

Segundo Sanders et al. (2012) mutações *de novo* com perda de função (LoF), variações de nucleotídeos únicos (SNVs) ou variantes de inserção/deleção são encontradas em 6,7% mais indivíduos TEA. Os genes das moléculas de adesão celular neuronais, são críticos no desenvolvimento do sistema nervoso, contribuindo para a orientação axonal, formação sináptica, plasticidade e interações neuronais (GLESSNER et al., 2009). Sendo assim, de acordo com Rubeis (2014), os estudos que fazem uso do sequenciamento do exoma se provam excelentes por poderem quantificar variações de risco, especialmente por quantificar mutações *de novo* em genes ligados ao TEA.

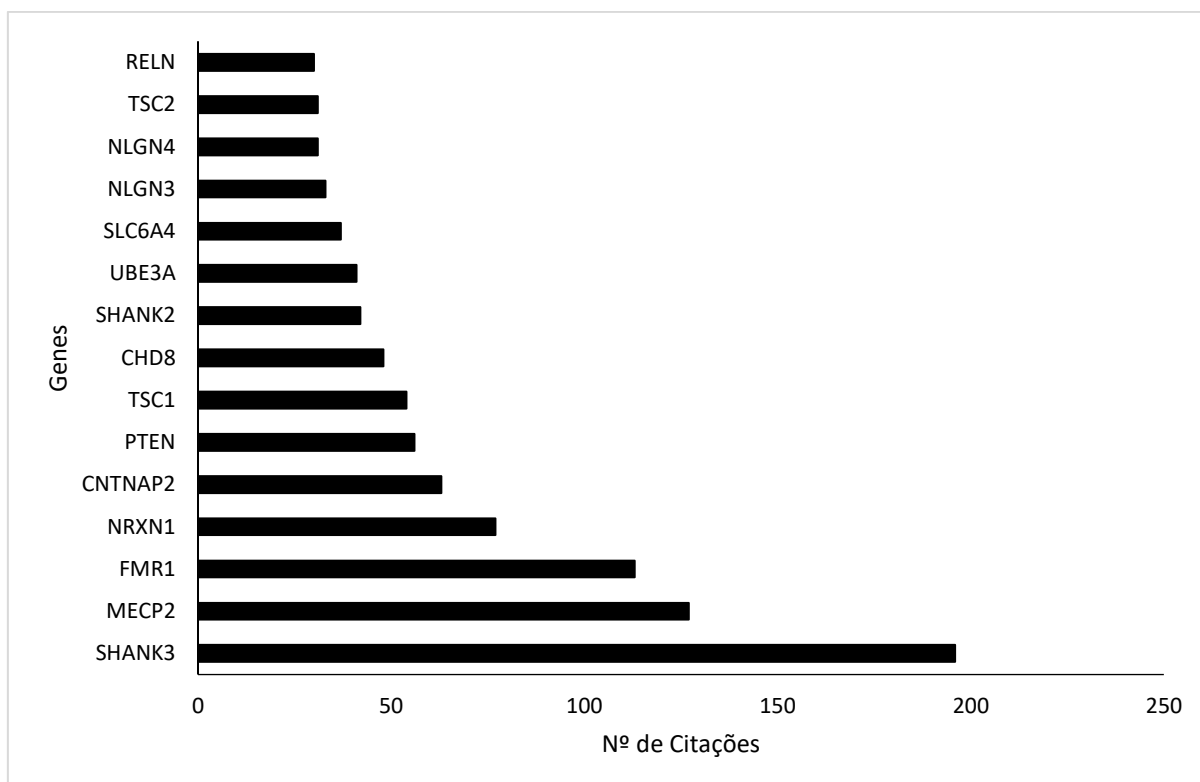


Figura 12 – Relação dos genes polimórficos associados ao TEA citados em 30 ou mais artigos no período de 2000 -2017.

Em geral, os métodos de avaliação consistem em quantificar os níveis de consolidação das pesquisas e dos produtos finais. Os resultados podem ser interpretados como frutos de um caminho trilhado pela pesquisa básica, posteriormente pela pesquisa aplicada, seguido de demonstrações e pilotos e recaindo sobre a entrada no mercado consumidor e da expansão mercadológica (MASSAMBANI, 2017).

No Brasil, segundo Turchi e Morais (2017), os investimentos e as iniciativas em apoio à educação, à ciência, à tecnologia e à inovação são fundamentais para subsidiar políticas de superação da estagnação da produtividade dos fatores de produção nacionais e, ademais, para promover o desenvolvimento econômico e social de longo prazo. Tais iniciativas podem compreender ações que permitam proporcionar condições de subsistência ao desenvolvimento das pesquisas, por exemplo, o apoio das agências de fomento no tocante às ações de promoção ao desenvolvimento científico, tecnológico e de inovação; o apoio aos processos de transferência de tecnologia e as parcerias entre empresas e Instituições de Ciência e Tecnologia (ICT) (FINEP, 2018; GESTIC, 2017). Dessa forma, tendo em vista o relevante papel das ICTs como agentes de inovação se faz necessário fortalecer a cultura da interação universidade-empresa-governo nos países com intuito de aumentar o nível de maturidade das tecnologias desenvolvidas no âmbito das ICTs (GHESTI et al, 2019).

6 – CONCLUSÕES

Apesar de serem estudos relativamente novos, foram identificados 1808 artigos relacionados ao TEA, entretanto, 1040 artigos pesquisaram sobre polimórficos genéticos relacionados ao TEA. Há um crescimento no número destas publicações ao longo do tempo. Os periódicos, *Molecular Autism* e *Plos One*, se destacaram em número de publicações sobre o tema. Em média, os artigos sobre polimórficos genéticos associados ao TEA foram citados 37,24 vezes com 10,84 colaboradores por artigo e um fator de impacto de 5,76. O Fator de impacto tende a aumentar com o número de citações e com o número de colaboradores.

Apurou-se que 147 artigos (14%) eram de revisão bibliográfica e 893 artigos (86%) eram artigos originais, entretanto, artigos de revisão foram os tipos de artigos mais citados durante a pesquisa. Os Estados Unidos foi o país que mais publicou artigos, já o Brasil encontra-se na 17ª posição, porém, o Canadá foi o país que mais realizou publicações sobre polimorfismos genéticos associados ao TEA. A área do conhecimento que se destacou foi a Medicina e a maioria dos artigos publicados sobre o assunto estudado são originais.

O autor que mais publicou sobre o tema foi o cientista canadense Stephen Wayne Scherer, com 48 publicações relacionados ao polimorfismo do TEA nos últimos 17 anos, e com 581 artigos, a University of Toronto, do Canadá, é a primeira no *ranking* de publicações sobre polimórficos genéticos associados ao TEA, sendo a instituição que mais publicou sobre o tema, assim como, o Canadá foi o país que mais publicou sobre o polimorfismo associado ao TEA.

Pode-se verificar que a relação entre o número de citações e o ano em que os artigos foram publicados apresenta uma associação significativa negativa ($p < 0,0001$), pois demonstra que existe uma tendência de que quanto mais antigos os artigos, mais citações existirão, além de existir uma tendência de que quanto maior o número de colaboradores, maior será a quantidade de citações ($p < 0,0001$). Entretanto, a relação entre a quantidade de colaboradores presentes nos artigos e o ano que as publicações ocorreram, não apresenta uma associação significativa ($p = 0.3475$), demonstrando que não existe uma tendência de aumento no número de colaboradores com o passar dos anos.

Um total de 717 polimorfismos genéticos relacionados ao TEA foram identificados nos estudos selecionados. Destes, destacamos três genes pela frequência na qual foram citados. O *shank3*, com 196 citações (6,27%), responsável pela Síndromes de Phelan-

McDermid, foi o gene mais citados durante a pesquisa, seguido dos genes *mecp2*, com 127 citações (4,07%) responsável pela Síndrome de Rett e o *FMRI*, com 113 citações (3,62%), sendo este o responsável pela Síndrome do X-Frágil.

Desta maneira, é correto afirmar que a comunidade científica tem interesse em desenvolver mais pesquisas relacionadas ao polimorfismo genético associado ao TEA, e em paralelo a tudo isso, existe um ávido desejo dos pesquisadores brasileiros em aperfeiçoar suas técnicas de pesquisa, uma vez que, mesmo enfrentando tantas dificuldades de financiamento de pesquisa, o Brasil ainda se mantém entre os 20 países que mais publicam artigos científicos sobre polimorfismos genéticos associados ao Transtorno do Espectro Autista.

7 - REFERÊNCIAS

- ABEKHOUKH, S.; BARDONI, B. 2014. **CYFIP family proteins between autism and intellectual disability: links with Fragile X syndrome.** *Frontiers In Cellular Neuroscience*, v. 8, p.1-9, 27.
- AKHAVAN, P. et al. 2016. **Major trends in knowledge management research: a bibliometric study.** *Scientometrics*, v. 107, n. 3, p.1249-1264.
- ALESAEIDI, S. et al. 2015. **Methyl-CpG-Binding Protein 2 (MECP2) Polymorphism in Iranian Patients with Systemic Lupus Erythematosus.** *Inflammation*. v. 38, n.6, p. 2185 - 2190.
- ALMEIDA, C. C.; GRACIO, M. C. C. 2019. **Produção científica brasileira sobre o indicador “Fator de Impacto”: um estudo nas bases SciELO, Scopus e Web of Science.** *Encontros Bibli: revista eletrônica de biblioteconomia e ciência da informação*, v. 24, n. 54, p.62-77.
- ALMEIDA, E. C. E.; GUIMARÃES, J. A. 2013. **Brazil’s growing production of scientific articles—how are we doing with review articles and other qualitative indicators?.** *Scientometrics*, v. 97, n. 2, p.287-315.
- ARAÚJO, A.C.; NETO, F. L. 2014. **A nova classificação Americana para os Transtornos Mentais: o DSM-5.** *Rev. bras. ter. comport. cogn.*, v. 16, n. 1, p. 67-82.
- ARAÚJO, C. A. 2006. **Bibliometria: evolução histórica e questões atuais.** *Em Questão*, v. 12, n. 1, p. 11-32.
- ARTIGAS, P; GABAU, V, E; GUITART F, M. 2005. **El autismo síndrómico: I. Aspectos generales,** *REVISTA DE NEUROLOGÍA*, v. 40, Supl. 1, p. 143-149.
- AYRES, M., AYRES Jr, M., AYRES, D. L., SANTOS, A. A. S. 2007. **Bioestat 5.0 aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas.** Belém: IDSM.
- BAGNI, C; GREENOUGH, W. T. 2005. **From mRNP trafficking to spine dysmorphogenesis: the roots of fragile X syndrome.** *Nature Reviews Neuroscience*, v. 6, n. 5, p.376-387.
- BERNIER, R. et al. 2014. **Disruptive CHD8 Mutations Define a Subtype of Autism Early in Development.** *Cell*, v. 158, n. 2, p.263-276.
- BETANCUR, C.; COLEMAN, M. 2013. **Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: More than 100 genetic and genomic disorders and still counting.** *Brain Research*, v. 1380, p.42-77.
- BORNEMANN, L; DANIEL, H. 2008. **What do citation counts measure? A review of studies on citing behavior.** *Journal Of Documentation*, v. 64, n. 1, p.45-80.
- BOURGERON, T. 2015. **From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder.** *Nature Reviews Neuroscience*, v. 16, n. 9, p.551-563.
- BREUGELMANS, J. Gabrielle et al. 2018. **Scientific impact increases when researchers publish in open access and international collaboration: A bibliometric analysis on poverty-related disease papers.** *Plos One*, v. 13, n. 9, p.1-20.

CARNEIRO, F. M.; NABOUT, J.C.; BINI, L.M. 2008. **Trends in the scientific literature on phytoplankton.** *Limnology*, v. 9, p. 153-158.

CARVALHEIRA, G; VERGANI, N; BRUNONI, D. 2004. **Genética do autismo.** *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 26, n. 4, p.270-272.

Cell. 2019. Disponível em < <https://www.cell.com/ajhg/aims/> > Acesso em: 01 de fevereiro de 2019

CHAHROUR, M. et al. 2008. **MeCP2, a Key Contributor to Neurological Disease, Activates and Represses Transcription.** *Science*, v. 320, n. 5880, p.1224-1229.

CHEN, J. A. et al. 2015. **The Emerging Picture of Autism Spectrum Disorder: Genetics and Pathology.** *Annual Review Of Pathology: Mechanisms of Disease*, v. 10, n. 1, p.111-144.

CSOMÓS, G. 2018. **A spatial scientometric analysis of the publication output of cities worldwide.** *Journal Of Informetrics*, v. 12, n. 2, p.547-566.

DEVLIN, B.; SCHERER, S. W. 2012. **Genetic architecture in autism spectrum disorder.** *Current Opinion In Genetics & Development*, v. 22, n. 3, p.229-237.

DWORZYNSKI, K. et al. 2012. **How Different Are Girls and Boys Above and Below the Diagnostic Threshold for Autism Spectrum Disorders?** *Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry*, v. 51, n. 8, p.788-797.

ELSABBAGH, M. et al. 2012. **Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders.** *Autism Research*, v. 5, n. 3, p.160-179.

FADDA, G. M.; CURY, V. E. 2016. **O ENIGMA DO AUTISMO: CONTRIBUIÇÕES SOBRE A ETIOLOGIA DO TRANSTORNO.** *Psicologia em Estudo*, v. 21, n. 3, p.411-423.

FAVATO, V. A. M.; GODINHO, P.H. 2005 **Aspectos da cienciometria aplicados a um estudo de caso: área de Letras.** *Transinformação*, v. 17, n. 3, p.285-292.

FINEP – EMPRESA BRASILEIRA DE INOVAÇÃO E PESQUISA. 2018. Disponível em: <<http://www.finep.gov.br/apoio-e-financiamento-externa/programas-e-linhas/finep-startup>>. Acesso em: 1 mai. 2019.

GARFIELD, E. 2006. **The History and Meaning of the Journal Impact Factor.** *Jama*, v. 295, n. 1, p.90-93.

GARRIDO, R.G.; RODRIGUES, F.S. 2005. **Os rumos da Ciência brasileira sob a ótica dos índices cienciométricos.** *Revista do Biomédico*, v. 12 n. 66.

GAUGLER, T. et al.2014. **Most genetic risk for autism resides with common variation.** *Nature Genetics*, v. 46, n. 8, p.881-885.

GESTIC, P. L. **Patentes de universidade mais atrativas para empresas.** 2017. Disponível em: <<https://www.inova.unicamp.br/noticia/patentes-de-universidade-mais-atrativas-para-empresas/>>. Acesso em: 01 mai. 2019.

GHESTI et al. 2019. **Desenvolvimento Tecnológico e a Maturidade das Pesquisas no Âmbito das Instituições de Pesquisa Científica e Tecnológica (ITC) no Brasil.** *CADERNOS DE PROSPECÇÃO*. v. 12, n. 1, p. 31-47, março, 2019

GLESSNER, J. T. et al. 2009. **Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes.** *Nature*, v. 459, n. 7246, p.569-573.

GOLDENBERG S. 2007. **Publicação do trabalho científico: compromisso ético.** Disponível em: < http://www.metodologia.org/saul_etica > Acesso em: 11 dez. 2018

GOMES, M. T. V. et al. 2006. **Relação entre polimorfismo do gene do receptor de progesterona, raça, paridade e ocorrência de leiomioma uterino.** *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 28, n. 5, p.278-284.

GRAF, W. D. et al. 2017. **The autism “epidemic”.** *Neurology*, v. 88, n. 14, p.1371-1380.

GROESSER, S. 2012. **Dynamics of journal impact factors.** *Systems Research and Behavioral Science*, v. 29, p. 624-644.

GUIMARÃES, M. 2018. **Brasil é o país com mais publicação científica em acesso aberto.** Disponível em: <http://revistapesquisa.fapesp.br/2018/01/21/brasil-e-o-pais-com-mais-publicacao-cientifica-em-acesso-aberto/> Acesso em: 12 de dezembro de 2018

HAIQI, Z.; YUHUA, Z. 2018. **Scientometric study on research performance in China.** *Information Processing & Management*, v. 33, n. 1, p.81-89.

HUGUET, G.; BENABOU, M.; BOURGERON, T. 2016. **The Genetics of Autism Spectrum Disorders.** *Research And Perspectives In Endocrine Interactions*, p.101-129.

IMPACT FACTOR SEARCH. 2018. Disponível em: < <http://www.bioxbio.com/if/> > Acesso em: 20 de outubro de 2018.

IOANNIDIS, J. P. A.; KLAVANS, R.; BOYACK, K. W. 2018. **Thousands of scientists publish a paper every five days.** *Nature*, v. 561, n. 7722, p.167-169.

ISMAIL, S.; ESSAWI, M. 2012. **Genetic polymorphism studies in humans.** *Middle East Journal Of Medical Genetics*, v. 1, n. 2, p.57-63.

ISRAEL et al., 1998. **Review of community-based research: assessing partnership approaches to improve public health.** *Annu Rev Public Health*. v.19 p. 173-202.

ISRAEL, B.A. et al. 2001. **Community-based Participatory Research: Policy Recommendations for Promoting a Partnership Approach in Health Research.** *Education For Health: Change in Learning & Practice*, v. 14, n. 2, p.182-197.

IVANOV, H. Y. et al. 2015. **Autism Spectrum Disorder - A Complex Genetic Disorder.** *Folia Medica*, v. 57, n. 1, p.19-28.

JACQUEMONT, S. et al. 2014. **A Higher Mutational Burden in Females Supports a “Female Protective Model” in Neurodevelopmental Disorders.** *The American Journal Of Human Genetics*, v. 94, n. 3, p.415-425.

KELLEHER, R. J.; BEAR, M. F. 2008. **The Autistic Neuron: Troubled Translation?.** *Cell*, v. 135, n. 3, p.401-406.

KUMAR, A. 2018. **Is “Impact” the “Factor” that matters...? (Part I).** *Journal Of Indian Society Of Periodontology*, v. 22, n. 2, p.95-96.

KUMAR, R. A. et al. 2007. **Recurrent 16p11.2 microdeletions in autism.** *Human Molecular Genetics*, v. 17, n. 4, p.628-638.

- LAI, M-C. et al. 2011. **A Behavioral Comparison of Male and Female Adults with High Functioning Autism Spectrum Conditions.** *PLoS ONE*, v. 6, n. 6, p.123-341.
- LAI, M-C; LOMBARDO, M. V.; BARON-COHEN, S. 2014. **Autism.** *The Lancet*, v. 383, n. 9920, p.896-910.
- LAM, C.-W. 2000. **Spectrum of mutations in the MECP2 gene in patients with infantile autism and Rett syndrome.** *Journal Of Medical Genetics*, v. 37, n. 12, p.1-4.
- LAMMERT, D. B.; HOWELL, B. W. 2016. **RELN Mutations in Autism Spectrum Disorder.** *Frontiers In Cellular Neuroscience*, v. 10, p.1-9.
- LANDRIGAN, P. J., LAMBERTINI, L., BIRNBAUM, L. S. 2012. **A research strategy to discover the environmental causes of autism and neurodevelopmental disabilities.** *Environmental Health Perspectives*, v. 120, n. 7, p. 258–260
- LETA, J.; GLÄNZEL, W.; THUIS, B. 2006. **Science in Brazil. Part 2: Sectoral and institutional research profiles.** *Scientometrics*, v. 67, n. 1, p.87-105.
- LOWTHER, C. et al. 2017. **Genomic Disorders in Psychiatry—What Does the Clinician Need to Know?.** *Current Psychiatry Reports*, v. 19, n. 11, p.1-10.
- LUIZ, A. J. B. 2003. **Importância de Textos em Português para a Apropriação do Conhecimento em Ciência e Tecnologia no Brasil,** *Cadernos de Ciência & Tecnologia*, v. 20, pp. 543-554.
- MACIAS-CHAPULA, C. A. 1998. **O papel da informetria e da cienciometria e sua perspectiva nacional e internacional.** *Ciência da Informação*, v. 27, n. 2, p. 134-140.
- MARQUES, F. 2004. **Uma prova de qualidade: Ciência e Tecnologia no Brasil.** *Pesquisa FAPESP*, n°102, pp. 24-27.
- MARZIALE, M. H. P.; MENDES, I. A. C. 2002. **O fator de impacto das publicações científicas.** *Revista Latino-americana de Enfermagem*, v. 10, n. 4, p.466-467.
- MASSAMBANI, O. 2017. **Estratégias da FINEP e seus instrumentos de apoio à inovação.** Disponível em: <http://www.desenvolvesp.com.br/wp-content/uploads/2017/05/FINEP_MPI_2017.pdf>. Acesso em: 1 mai. 2019.
- MECCA, T. P. et al. 2011. **Rastreamento de sinais e sintomas de transtornos do espectro do autismo em irmãos.** *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, v. 33, n. 2, p.116-120.
- MEIS, L. de et al. 2003. **The growing competition in Brazilian science: rites of passage, stress and burnout.** *Brazilian Journal Of Medical And Biological Research*, v. 36, n. 9, p.1135-1141.
- MODABBERNIA, A.; VELTHORST, E.; REICHENBERG, A. 2017. **Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses.** *Molecular Autism*, v. 8, n. 1, p.1-16.
- MOESSNER, R. et al. 2007. **Contribution of SHANK3 Mutations to Autism Spectrum Disorder.** *The American Journal Of Human Genetics*, v. 81, n. 6, p.1289-1297.
- MOLECULAR AUTISM.** 2019. Disponível em <<https://molecularautism.biomedcentral.com/about/>> Acesso em: 09 de fevereiro de 2019

NATURE. 2019. Disponível em <<https://www.nature.com/mp/about/>> Acesso em: 01 de fevereiro de 2019

NUSSBAUM, Robert L. et. al. 2008. **Thompson & Thompson – Genética Médica.** 7 ed. São Paulo: Elsevier, 2008

PEREIRA, A.; RIESGO, R. S.; WAGNER, M. B. 2008. **Autismo infantil: tradução e validação da Childhood Autism Rating Scale para uso no Brasil.** *Jornal de Pediatria*, v. 84, n. 6, p.487-494.

PERSICO, A.M.; BOURGERON, T. 2006. **Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues.** *Trends In Neurosciences*, v. 29, n. 7, p.349-358.

PINTO, A. C.; ANDRADE, J. B. 1999. **Fator de impacto de revistas científicas: qual o significado deste parâmetro?.** *Química Nova*, v. 22, n. 3, p.448-453.

PLOS ONE. 2019. Disponível em <<https://journals.plos.org/plosone/s/journal-information#loc-about-plos-journals/>> Acesso em: 09 de fevereiro de 2019

QUIXABEIRA, V. B.; NABOUT, J.C.; RODRIGUES, F. M. 2010. **Trends in genetic literature with the use of flow cytometry.** *Cytometry Part A*, v. 77A, pp. 207-210.

REBLE, E.; DINEEN, A.; BARR, C. L. 2017. **The Contribution of Alternative Splicing to Genetic Risk for Psychiatric Disorders.** *Genes, Brain And Behavior*, v. 17, n. 3, p.1-36.

REVISTA PESQUISA. FAPESP. 2018. **Investimento em pesquisa nos EUA sobe em 2017.** Disponível em: <<http://revistapesquisa.fapesp.br/2018/09/18/investimento-em-pesquisa-nos-eua-sobe-em-2017/>> Acesso em: 09 de fevereiro de 2019

RICCERI, L.; MICHETTI, C.; SCATTONI, M. L. 2016. **Mouse Behavior and Models for Autism Spectrum Disorders.** *Neuronal And Synaptic Dysfunction In Autism Spectrum Disorder And Intellectual Disability*, p.269-293.

RO, M. et al. 2013. **Association of theFGAandSLC6A4Genes with Autistic Spectrum Disorder in a Korean Population.** *Neuropsychobiology*, v. 68, n. 4, p.212-220.

ROBERT, C. et al. 2017. **Role of Genetics in the Etiology of Autistic Spectrum Disorder: Towards a Hierarchical Diagnostic Strategy.** *International Journal Of Molecular Sciences*, v. 18, n. 3, p.1-30.

ROCHA, A. P. da et al. 2007. **Polimorfismos genéticos: implicações na patogênese do carcinoma medular de tireóide,** *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 51, n. 5, p.723-730

RONALD, Angelica; HOEKSTRA, Rosa A.. Autism spectrum disorders and autistic traits: A decade of new twin studies. **American Journal Of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, [s.l.], v. 156, n. 3, p.255-274, 13 jan. 2011.

ROSSET, C.; NETTO, C. B. O.; ASHTON-PROLLA, P. 2017. **TSC1 and TSC2 gene mutations and their implications for treatment in Tuberous Sclerosis Complex: a review.** *Genetics And Molecular Biology*, v. 40, n. 1, p.69-79.

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

SAHA, S.; SAINT, S.; CHRISTAKIS, D. 2003. **Impact factor: A valid measure of journal quality?.** *Journal of the Medical Library Association* v. 91. P. 42-46

SAMPATH, S. et al. 2013. **Defining the Contribution of CNTNAP2 to Autism Susceptibility.** *Plos One*, v. 8, n. 10, p.1-13.

SANDERS, S. J. et al. 2011. **Multiple Recurrent *De Novo* CNVs, Including Duplications of the 7q11.23 Williams Syndrome Region, Are Strongly Associated with Autism.** *Neuron*, v. 70, n. 5, p.863-885.

SANDERS, S. J. et al. 2012. ***De novo* mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism.** *Nature*, v. 485, n. 7397, p.237-241.

SANTOS, R.N.M. et al. 2006. **Análise cienciométrica de produção científica por meio de dissertações e teses: uma experiência brasileira.** *INTERNATIONAL CONFERENCE ON MULTIDISCIPLINARY INFORMATION SCIENCES AND TECHNOLOGIES*, v.1. p. 1-13.

SCHAEFER, G. B.; MENDELSON, N. J. 2008. **Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders.** *Genetics In Medicine*, v. 10, n. 1, p.4-12.

SCOPUS. 2018. Disponível em <<http://www.scopus.com>> Acesso em: 15 de janeiro de 2019

SEBAT, J. et al. 2007. **Strong Association of *De Novo* Copy Number Mutations with Autism.** *Science*, v. 316, n. 5823, p.445-449.

SENGUPTA, I. N. 1992. **Bibliometrics, informetrics, scientometrics and librametrics: an overview.** *Libri*, v. 42, n. 2, p. 99-135.

SHAW, C.A; SHETH, S.; Li, D.; TOMLJENOVIC L. 2011. **Etiology of autism spectrum disorders: Genes, environment, or both?.** *OA Autism*, v. 11, p, 1-16.

SPINAK, E. 1998. **Indicadores cienciométricos.** *Ciência da informação*, v. 27, n. 2.

SPINELLI, L. et al. 2014. **Functionally distinct groups of inherited PTEN mutations in autism and tumour syndromes.** *Journal Of Medical Genetics*, v. 52, n. 2, p.128-134.

SZATMARI, P. et al. 2011. **Sex differences in repetitive stereotyped behaviors in autism: Implications for genetic liability.** *American Journal Of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, v. 159, n. 1, p.5-12.

TAGUE-SUTCLIFFE, J. 1992. **An introduction to informetrics.** *Information Processing & Management*, v. 28, n. 1, p.1-3.

The Centre Of Applied Genomics. 2019. Disponível em: <<http://www.tcag.ca/profile/>> Acesso em: 09 de fevereiro de 2019

THELWALL, M.; VAUGHAN, L.; BJÖRNEBORN, L. 2005. **Webometrics.** *Annual Review of Information Science and Technology*, v. 39, n. 1, p.81-135.

THOMAZ, P.G.; ASSAD, R.S.; MOREIRA, L.F.P. 2011. **Uso do Fator de Impacto e do Índice H para Avaliar Pesquisadores e Publicações.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 96, n.2, p.90-93.

TURCHI, L. MORAIS, J. M. de. 2017. **Políticas de apoio à inovação tecnológica no Brasil: Avanços recentes, limitações e propostas de ações.** Disponível em: <http://www.ipea.gov.br/agencia/images/stories/PDFs/livros/livros/171103_politicas_de_apoi_o_a_inovacao.pdf>. Acesso em: 01 mai. 2019

University of Toronto. 2019. Disponível em: <<https://ulife.utoronto.ca/organizations/view/id/127795/>> Acesso em: 09 de fevereiro de 2019.

- VANTI, N.A.P. 2002. **Da bibliotecometria à Webmotria: uma exploração conceitual dos mecanismos utilizados para medir o registro da informação e a difusão do conhecimento.** *Ciência da informação*, v. 31, n. 2, p. 152-162.
- VANZ, S. A. de S.; STUMPF, I. R. C. 2010. **Colaboração científica: revisão teóricoconceitual,** *Perspectivas em Ciência da Informação*, v.15, n.2, p.42-55
- VERBEEK, A. et al. 2002. **Measuring progress and evolution in science and technology - I: The multiple uses of bibliometric indicators.** *Int. J. Manag. Rev.*, v. 4, n. 2, p. 179-211.
- WAGNER, G. et al. 2016. **Factors Affecting the Scientific Impact of Literature Reviews: A Scientometric Study.** *International Conference on Information Systems*, v. 11, p. 1-24.
- WAYE, M. M. Y.; CHENG, H. Y. 2017. **Genetics and epigenetics of autism: A Review.** *Psychiatry And Clinical Neurosciences*, v. 72, n. 4, p.228-244.
- WESSELING, H.; ELGERSMA, Y.; BAHN, S. 2017. **A brain proteomic investigation of rapamycin effects in the Tsc1 +/- mouse model.** *Molecular Autism*, v. 8, n. 1, p.1-12.
- Williams, D. 2012. **Neurological basis for autism: Implications for speech-language pathologists.** Miniseminar presented at the Ohio Speech-Language-Hearing Association, Columbus, OH.
- WON, H. et al. 2012. **Autistic-like social behaviour in Shank2-mutant mice improved by restoring NMDA receptor function.** *Nature*, v. 486, n. 7402, p.261-265.
- YI, J. J. 2015. et al. **An Autism-Linked Mutation Disables Phosphorylation Control of UBE3A.** *Cell*, v. 162, n. 4, p.795-807.
- ZANGOUEINEZHAD, A.; MOSHABAKI, A. 2009. **The role of structural capital on competitive intelligence.** *Industrial Management & Data Systems*, v. 109, n. 2, p.262-280.
- ZAPPELLA, M. et al. 2003. **Study of MECP2 gene in Rett syndrome variants and autistic girls.** *American Journal Of Medical Genetics*, v. 119, n. 1, p.102-107.
- ZHAN, X. et al. 2016. **A novel copy number variants kernel association test with application to autism spectrum disorders studies.** *Bioinformatic*, v. 1 p. 3603-3610.
- ZHANG, M. et al. 2019. **Epigenetic Mechanisms Underlying the Aging of Articular Cartilage and Osteoarthritis.** *International Journal of Experimental, Clinical, Behavioural and Technological Gerontology*. p. 1-10

APÊNDICE 1

AUTORES QUE PUBLICARAM SOBRE O POLIMORFISMO GENÉTICO ASSOCIADO AO TEA NO PERÍODO DE 2000-2017

Autor	N
Scherer, S.W.	49
Geschwind, D.H.	35
Bourgeron, T.	32
Leboyer, M.	31
Buxbaum, J.D.	30
Marshall, C.R.	28
Delorme, R.	27
Cook, E.H.	25
Gillberg, C.	25
Betancur, C.	24
Szatmari, P.	23
Pinto, D.	20
Devlin, B.	18
Roberts, W.	17
Coon, H.	16
Haines, J.L.	16
Maestrini, E.	16
Cantor, R.M.	15
Fernandez, B.A.	15
Fombonne, E.	15
Hakonarson, H.	15
Lionel, A.C.	15
Monaco, A.P.	15
Nygren, G.	15
Pericak-Vance, M.A.	15
Roeder, K.	15
Sanders, S.J.	15
Cuccaro, M.L.	14
Zwaigenbaum, L.	14
Anckarsäter, H.	13
Bacchelli, E.	13
Chaste, P.	13
Poustka, F.	13
Rosenfeld, J.A.	13
Schellenberg, G.D.	13
Sutcliffe, J.S.	13
Walker, S.	13

Battaglia, A.	12
Gallagher, L.	12
Klauck, S.M.	12
Kolevzon, A.	12
Stavropoulos, D.J.	12
Andrieux, J.	11
Bernier, R.	11
Eichler, E.E.	11
Freitag, C.M.	11
Holt, R.	11
Klei, L.	11
Pagnamenta, A.T.	11
Bolton, P.F.	10
Dawson, G.	10
Huguet, G.	10
Lord, C.	10
Sousa, I.	10
State, M.W.	10
Vincent, J.B.	10
Wijsman, E.M.	10
Cheung, S.W.	9
Duketis, E.	9
Gau, S.S.F.	9
Gilbert, J.R.	9
Glessner, J.T.	9
Hallmayer, J.	9
Kleefstra, T.	9
Lachman, H.M.	9
Lowe, J.K.	9
Millonig, J.H.	9
Parr, J.R.	9
Pedrosa, E.	9
Rastam, M.	9
Rouleau, G.A.	9
Schaaf, C.P.	9
Soorya, L.	9
Sutcliffe, J.S.	9
Tancredi, R.	9
Vicente, A.M.	9
Vieland, V.J.	9
Weiss, L.A.	9
Zheng, D.	9
Bailey, A.J.	8
Baird, G.	8
Beaudet, A.L.	8

Coe, B.P.	8
Crawley, J.N.	8
Daly, M.J.	8
Duque, F.	8
Eng, C.	8
Gauthier, J.	8
Holden, J.J.A.	8
Howe, J.L.	8
Hrabovsky, A.	8
Hu, V.W.	8
Jacob, S.	8
Jiang, Y.H.	8
Kim, C.	8
Ledbetter, D.H.	8
Lin, M.	8
Melke, J.	8
Merico, D.	8
Miller, J.	8
Momoi, M.Y.	8
Momoi, T.	8
Nurnberger, J.I.	8
Oliveira, G.	8
Shen, Y.	8
Stankiewicz, P.	8
Vorstman, J.A.S.	8
Weksberg, R.	8
Whitehead, P.L.	8
Willemsen, M.H.	8
Abrahams, B.S.	7
Almeida, J.	7
Boeckers, T.M.	7
Bolshakova, N.	7
Broadie, K.	7
Bölte, S.	7
Cai, G.	7
Elsea, S.H.	7
Ennis, S.	7
Fichera, M.	7
Gill, M.	7
Green, J.	7
Gusella, J.F.	7
Guter, S.J.	7
Hamdan, F.F.	7
Lamb, J.A.	7
Martin, C.L.	7

McMahon, W.M.	7
Munson, J.	7
Nelson, S.F.	7
Noor, A.	7
O'Roak, B.J.	7
Oliveira, G.	7
Paterson, A.D.	7
Rajcan-Separovic, E.	7
Rappold, G.A.	7
Sanlerville, D.	7
Shaffer, L.G.	7
Talkowski, M.E.	7
Thiruvahindrapuram, B.	7
Thompson, A.	7
Uddin, M.	7
Wallace, S.	7
Wittmeyer, K.	7
Wu, Y.Y.	7
Yuen, R.K.C.	7
Amsellem, F.	6
Anney, R.	6
Brennan, S.	6
Brice, A.	6
Chen, C.H.	6
Chiu, Y.N.	6
Chrysler, C.	6
Coleman, M.	6
Corsello, C.	6
Ebstein, R.P.	6
Elia, M.	6
Folstein, S.E.	6
Gecz, J.	6
Gibbs, R.A.	6

APÊNDICE 2

**INSTITUIÇÕES QUE PUBLICARAM SOBRE O POLIMORFISMO GENÉTICO
ASSOCIADO AO TEA NO PERÍODO DE 2000-2017**

Instituição	N
<i>University of Toronto</i>	68
<i>Hospital for Sick Children University of Toronto</i>	62
<i>Inserm</i>	61
<i>Harvard Medical School</i>	50
<i>University of California, Los Angeles</i>	48
<i>David Geffen School of Medicine at UCLA</i>	46
<i>CNRS Centre National de la Recherche Scientifique</i>	46
<i>Icahn School of Medicine at Mount Sinai</i>	45
<i>Baylor College of Medicine</i>	43
<i>Vanderbilt University</i>	42
<i>University of California, San Francisco</i>	39
<i>University of Washington, Seattle</i>	36
<i>AP-HP Assistance Publique - Hopitaux de Paris</i>	36
<i>The Centre for Applied Genomics University of Toronto</i>	36
<i>Institut Pasteur, Paris</i>	34
<i>Howard Hughes Medical Institute</i>	33
<i>Universite Paris 7- Denis Diderot</i>	32
<i>Goteborgs Universitet</i>	31
<i>Hopital Robert-Debre AP-HP</i>	30
<i>Massachusetts General Hospital</i>	29
<i>Sorbonne Universite</i>	28
<i>King's College London</i>	28
<i>University of California, Davis</i>	28
<i>McMaster University</i>	27
<i>Jane & Terry Semel Institute for Neuroscience & Human Behavior</i>	26
<i>University of Pennsylvania</i>	25
<i>University of Illinois at Chicago</i>	25
<i>Children's Hospital Boston</i>	25
<i>Institut Mondor de Recherche Biomedicale</i>	25
<i>Broad Institute</i>	24
<i>University of Oxford</i>	24
<i>The Children's Hospital of Philadelphia</i>	24
<i>University Medical Center Utrecht</i>	24
<i>McGill University</i>	22
<i>National Institutes of Health, Bethesda</i>	22
<i>Centre for Addiction and Mental Health</i>	22
<i>Hopital Henri Mondor</i>	22
<i>McMaster University, Faculty of Health Sciences</i>	22

<i>Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University</i>	21
<i>University of Utah</i>	21
<i>Wellcome Trust Centre for Human Genetics</i>	21
<i>Fudan University</i>	20
<i>Karolinska Institutet</i>	20
<i>University of Miami</i>	20
<i>University of Chicago</i>	20
<i>University of California, San Diego</i>	20
<i>Radboud University Nijmegen Medical Centre</i>	19
<i>National Institute of Mental Health</i>	19
<i>Yale University School of Medicine</i>	19
<i>Alma Mater Studiorum Universita di Bologna</i>	19
<i>The University of British Columbia</i>	18
<i>University of Miami Leonard M. Miller School of Medicine</i>	18
<i>Yale University</i>	17
<i>Goethe-Universitat Frankfurt am Main</i>	17
<i>Columbia University in the City of New York</i>	17
<i>Yale Child Study Center</i>	16
<i>Memorial University of Newfoundland</i>	16
<i>Centro Hospitalar e Universitario de Coimbra</i>	16
<i>The University of North Carolina at Chapel Hill</i>	16
<i>Universite Paris Descartes</i>	16
<i>Ohio State University</i>	15
<i>Texas Children's Hospital Houston</i>	15
<i>Chinese Academy of Sciences</i>	15
<i>UCL</i>	15
<i>Carnegie Mellon University</i>	15
<i>University of Alberta</i>	15
<i>Oasi Research Institute-IRCCS</i>	15
<i>Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust</i>	14
<i>University of Montreal</i>	14
<i>German Cancer Research Center</i>	14
<i>Massachusetts Institute of Technology</i>	14
<i>University of Michigan, Ann Arbor</i>	14
<i>UT Southwestern Medical Center</i>	14
<i>IRCCS Fondazione Stella Maris</i>	14
<i>Emory University</i>	13
<i>University of Pittsburgh School of Medicine</i>	13
<i>University of Manchester</i>	13
<i>University of Groningen, University Medical Center Groningen</i>	13
<i>University of Pittsburgh</i>	13
<i>Hopital Universitaire Pitie Salpetriere</i>	13
<i>Instituto Gulbenkian de Ciencia</i>	13
<i>Universite Paris 12 Val de Marne</i>	13
<i>Nationwide</i>	12

<i>The Johns Hopkins School of Medicine</i>	12
<i>Mayo Clinic</i>	12
<i>Newcastle University, United Kingdom</i>	12
<i>Instituto Nacional de Saude Dr. Ricardo Jorge</i>	12
<i>Trinity College Dublin</i>	12
<i>Consiglio Nazionale delle Ricerche</i>	12
<i>KU Leuven</i>	12
<i>University of Washington School of Medicine</i>	12
<i>Rutgers Robert Wood Johnson Medical School</i>	12
<i>Stanford University School of Medicine</i>	12
<i>Faculdade de Ciencias, Universidade de Lisboa</i>	11
<i>Hebrew University of Jerusalem</i>	11
<i>UCL Institute of Child Health</i>	11
<i>Stanford University</i>	11
<i>Centre Hospitalier Regional Universitaire de Lille</i>	11
<i>PerkinElmer, Inc.</i>	11
<i>University of Edinburgh</i>	11
<i>Universita degli Studi di Milano</i>	11
<i>University of Cambridge</i>	11
<i>Children's Hospital Columbus</i>	10
<i>Duke University School of Medicine</i>	10
<i>The University of Hong Kong</i>	10
<i>Greenwood Genetics Center</i>	10
<i>Universidade de Sao Paulo - USP</i>	10
<i>Peking University</i>	10
<i>Cardiff University</i>	10
<i>Rutgers, The State University of New Jersey</i>	10
<i>Erasmus University Medical Center</i>	10
<i>National Taiwan University Hospital</i>	10
<i>Shanghai Children's Medical Center</i>	10
<i>Universite Paris-Est</i>	10
<i>Jichi Medical University</i>	10
<i>New York State Institute for Basic Research in Developmental Disabilities</i>	9
<i>Warneford Hospital</i>	9
<i>Kyung Hee University</i>	9
<i>Helsingin Yliopisto</i>	9
<i>University College Dublin</i>	9
<i>National Taiwan University</i>	9
<i>Universitat Bonn</i>	9
<i>Center for Advanced Biotechnology and Medicine</i>	9
<i>Oregon Health and Science University</i>	9
<i>Central South University China</i>	9
<i>Riken Brain Science Institute</i>	9
<i>Universidade de Coimbra</i>	9

<i>Indiana University School of Medicine Indianapolis</i>	9
<i>National Institute of Neuroscience, Kodaira</i>	9
<i>Centre universitaire de sante McGill, Hopital de Montreal Pour Enfants</i>	9
<i>Universita degli Studi di Roma Tor Vergata</i>	9
<i>Lunds Universitet</i>	9
<i>Universitats-Klinikum Bonn und Medizinische Fakultat</i>	9
<i>KU Leuven– University Hospital Leuven</i>	9
<i>Chang Gung Memorial Hospital</i>	9
<i>Universitat Lausanne Schweiz</i>	8
<i>Nagoya University</i>	8
<i>University of Pennsylvania, School of Medicine</i>	8
<i>Wellcome Trust Sanger Institute</i>	8
<i>CHU Sainte-Justine - Le centre hospitalier universitaire mere-enfant</i>	8
<i>Mount Sinai Hospital of University of Toronto</i>	8
<i>Duke University</i>	8
<i>The University of Adelaide</i>	8
<i>University of Manitoba</i>	8
<i>Harvard University</i>	8
<i>Japan Science and Technology Agency</i>	8
<i>Medical Research Council</i>	8
<i>Queen's University, Kingston</i>	8
<i>Radboud University Nijmegen</i>	8
<i>Universitat Heidelberg</i>	8
<i>Cleveland Clinic Foundation</i>	8
<i>Battelle</i>	8
<i>St George's University of London</i>	8
<i>Max Planck Institute for Molecular Genetics</i>	8
<i>Vanderbilt University Medical Center</i>	8
<i>Kobenhavns Universitet</i>	8
<i>Azienda Ospedaliera Universitaria Senese</i>	8
<i>IRCCS Foundation Rome</i>	8
<i>GeneDX, Inc.</i>	8
<i>Emory University School of Medicine</i>	7

APÊNDICE 3

**PAÍSES QUE PUBLICARAM SOBRE O POLIMORFISMO GENÉTICO
ASSOCIADO AO TEA NO PERÍODO DE 2000-2017**

Pais	N
Estados Unidos	3665
Reino Unido	811
Canadá	527
Itália	417
Holanda	357
França	346
Alemanha	344
Austrália	343
Japão	288
China	266
Suécia	265
Indefinido	216
Espanha	153
Bélgica	125
Suíça	123
Korea do Sul	118
Israel	107
Dinamarca	88
Taiwan	78
Noruega	75
Turquia	67
Brasil	66
Irlanda	64
Índia	60
Polônia	57
Finlândia	48
Nova Zelândia	46
Arábia Saudita	43
Singapura	43
Portugal	41
Áustria	40
Irã	39
Rússia	38
Grécia	32
Egito	24
Tailândia	19
Argentina	17
África do Sul	16

Chile	14
República Tcheca	14
Hungria	13
Romênia	13
Bulgária	12
Croácia	12
México	12
Emirados Árabes	12
Chipre	11
Islândia	11
Líbano	11
Malásia	11
Qatar	11
Jamaica	9
Tunísia	9
Eslováquia	8
Costa Rica	7
Paquistão	7
Servia	7
Indonésia	6
Kuwait	6
Omã	6
Eslovênia	6
Venezuela	6
Colômbia	5
Estônia	5
Ucrânia	5
Georgia	4
Nigéria	4
Iraq	3
Macedônia	3
Puerto Rico	3
Cuba	2
Jordan	2
Quênia	2
Líbia	2
Macau	2
Malta	2
Filipinas	2
Sri Lanka	2
Tanzânia	2
Albânia	1
Armênia	1
Ilhas Feroe	1
Guiana	1
Cazaquistão	1

Letónia	1
Luxemburgo	1
Nepal	1
Palestina	1
Síria	1
Vietnam	1

APÊNDICE 4

**REVISTAS QUE PUBLICARAM SOBRE O POLIMORFISMO GENÉTICO
ASSOCIADO AO TEA NO PERÍODO DE 2000-2017**

Nome do Periódico	N
<i>Molecular Autism</i>	101
<i>Plos One</i>	90
<i>Molecular Psychiatry</i>	67
<i>American Journal Of Medical Genetics Part A</i>	52
<i>Human Molecular Genetics</i>	49
<i>American Journal Of Human Genetics</i>	38
<i>European Journal Of Human Genetics</i>	36
<i>Psychiatric Genetics</i>	21
<i>Journal Of Medical Genetics</i>	20
<i>Plos Genetics</i>	19
<i>Genes Brain And Behavior</i>	18
<i>Clinical Genetics</i>	17
<i>Human Genetics</i>	16
<i>Nature Communications</i>	16
<i>BMC Medical Genetics</i>	15
<i>Nature Genetics</i>	14
<i>Brain Research</i>	13
<i>Cell</i>	13
<i>Gene</i>	13
<i>Cell Reports</i>	11
<i>Journal Of Neurochemistry</i>	11
<i>Molecular Cytogenetics</i>	11
<i>Genome Medicine</i>	9
<i>Human Mutation</i>	9
<i>Journal Of Biological Chemistry</i>	9
<i>Biochemical And Biophysical Research Communications</i>	8
<i>Neurogenetics</i>	8
<i>Neuroscience Bulletin</i>	8
<i>International Journal Of Developmental Neuroscience</i>	7
<i>Journal Of Human Genetics</i>	7
<i>Molecular And Cellular Neuroscience</i>	7
<i>Nature Medicine</i>	7
<i>Science China Life Sciences</i>	7
<i>Elife</i>	6
<i>Metabolic Brain Disease</i>	6
<i>Neuromolecular Medicine</i>	6
<i>Disease Markers</i>	5

<i>Dmm Disease Models And Mechanisms</i>	5
<i>Molecular Brain</i>	5
<i>Molecular Medicine Reports</i>	5
<i>Neurochemistry International</i>	5
<i>American Journal Of Medical Genetics Part C Seminars In Medical Genetics</i>	4
<i>BMC Bioinformatics</i>	4
<i>Biochemistry</i>	4
<i>EMBO Molecular Medicine</i>	4
<i>Epigenomics</i>	4
<i>G3 Genes Genomes Genetics</i>	4
<i>Genome Biology</i>	4
<i>Hormones And Behavior</i>	4
<i>Psychoneuroendocrinology</i>	4
<i>Stem Cells</i>	4
<i>Annual Review Of Genomics And Human Genetics</i>	3
<i>BMC Genomics</i>	3
<i>Balkan Journal Of Medical Genetics</i>	3
<i>Current Genomics</i>	3
<i>Current Opinion In Genetics And Development</i>	3
<i>Journal Of Cellular And Molecular Medicine</i>	3
<i>Journal Of Physiology</i>	3
<i>Pharmacogenomics</i>	3
<i>Trends In Genetics</i>	3
<i>Trends In Molecular Medicine</i>	3
<i>ACS Chemical Neuroscience</i>	2
<i>American Journal Of Physiology Cell Physiology</i>	2
<i>Annals Of Human Genetics</i>	2
<i>Annals Of The New York Academy Of Sciences</i>	2
<i>Application Of Clinical Genetics</i>	2
<i>BMC Medical Genomics</i>	2
<i>BMC Systems Biology</i>	2
<i>Behavior Genetics</i>	2
<i>Biochemical Pharmacology</i>	2
<i>Biochemical Society Transactions</i>	2
<i>Biochimica Et Biophysica Acta General Subjects</i>	2
<i>Biochimie</i>	2
<i>Bioinformatics</i>	2
<i>Biomarkers In Medicine</i>	2
<i>Biomolecules And Therapeutics</i>	2
<i>Cellular And Molecular Life Sciences</i>	2
<i>Cellular And Molecular Neurobiology</i>	2
<i>Clinica Chimica Acta</i>	2
<i>Current Molecular Medicine</i>	2
<i>Cytogenetic And Genome Research</i>	2

<i>EMBO Reports</i>	2
<i>Epigenetics</i>	2
<i>Epigenetics And Chromatin</i>	2
<i>Expert Opinion On Therapeutic Targets</i>	2
<i>Expert Review Of Molecular Diagnostics</i>	2
<i>FASEB Journal</i>	2
<i>FEBS Letters</i>	2
<i>Free Radical Biology And Medicine</i>	2
<i>Genes And Development</i>	2
<i>Genomics Proteomics And Bioinformatics</i>	2
<i>Journal Of Neurogenetics</i>	2
<i>Molecular And Cellular Probes</i>	2
<i>Molecular Pain</i>	2
<i>Nature Reviews Genetics</i>	2
<i>Nucleic Acids Research</i>	2
<i>Pharmacogenomics Journal</i>	2
<i>Pharmacology Biochemistry And Behavior</i>	2
<i>Acta Naturae</i>	1
<i>Advances In Experimental Medicine And Biology</i>	1
<i>American Journal Of Medical Genetics Seminars In Medical Genetics</i>	1
<i>Amino Acids</i>	1
<i>Anatomical Record</i>	1
<i>Annals Of Laboratory Medicine</i>	1
<i>Annual Review Of Biochemistry</i>	1
<i>Annual Review Of Cell And Developmental Biology</i>	1
<i>Archives Italiennes De Biologie</i>	1
<i>BMC Research Notes</i>	1
<i>Biochemical Journal</i>	1
<i>Biological Chemistry</i>	1
<i>Biomed Research International</i>	1
<i>Biomedica</i>	1
<i>Bioscience Reports</i>	1
<i>Cancer Genetics</i>	1
<i>Cell Adhesion And Migration</i>	1
<i>Cell Biology International</i>	1
<i>Cell Communication And Signaling</i>	1
<i>Cell Death And Disease</i>	1
<i>Cell Research</i>	1
<i>Cell Stress And Chaperones</i>	1
<i>Cellular And Molecular Biology</i>	1
<i>Chromosoma</i>	1
<i>Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine</i>	1
<i>Comparative Biochemistry And Physiology C Toxicology And Pharmacology</i>	1

<i>Comptes Rendus Biologies</i>	1
<i>Critical Reviews In Clinical Laboratory Sciences</i>	1
<i>Current Bioinformatics</i>	1
<i>Current Protocols In Human Genetics</i>	1
<i>Cytokine</i>	1
<i>Development</i>	1
<i>Development Genes And Evolution</i>	1
<i>Development Growth And Differentiation</i>	1
<i>Developmental Biology</i>	1
<i>Developmental Cell</i>	1
<i>Developmental Psychobiology</i>	1
<i>Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America</i>	1
<i>Experimental And Molecular Medicine</i>	1
<i>Experimental Animals</i>	1
<i>Experimental Biology And Medicine</i>	1
<i>Expert Reviews In Molecular Medicine</i>	1
<i>Familial Cancer</i>	1
<i>Genes And Genomics</i>	1
<i>Genes To Cells</i>	1
<i>Genetics And Molecular Research</i>	1
<i>Genetics In Medicine</i>	1
<i>Genetics Research</i>	1
<i>Genome Research</i>	1
<i>Genomics</i>	1
<i>Human Heredity</i>	1
<i>IUBMB Life</i>	1
<i>International Journal Of Biochemistry And Cell Biology</i>	1
<i>International Journal Of Human Genetics</i>	1
<i>International Journal Of Molecular Medicine</i>	1
<i>International Review Of Neurobiology</i>	1
<i>Journal Of Anatomy</i>	1
<i>Journal Of Bioinformatics And Computational Biology</i>	1
<i>Journal Of Cellular Biochemistry</i>	1
<i>Journal Of Huazhong University Of Science And Technology Medical Science</i>	1
<i>Journal Of International Medical Research</i>	1
<i>Journal Of Molecular And Cellular Cardiology</i>	1

APÊNDICE 5

**PRINCIPAIS GENES ASSOCIADOS AO POLIMORFISMO GENÉTICO DO
TEA ENCONTRADOS EM PUBLICAÇÕES NO PERÍODO DE 2000-2017**

Genes	N	%
<i>SHANK3</i>	196	6,27%
<i>MECP2</i>	127	4,07%
<i>FMR1</i>	113	3,62%
<i>NRXN1</i>	77	2,46%
<i>CNTNAP2</i>	63	2,02%
<i>PTEN</i>	56	1,79%
<i>TSC1</i>	54	1,54%
<i>CHD8</i>	48	1,54%
<i>SHANK2</i>	42	1,34%
<i>UBE3A</i>	41	1,31%
<i>SLC6A4</i>	37	1,18%
<i>NLGN3</i>	33	1,06%
<i>NLGN4</i>	31	0,99%
<i>TSC2</i>	31	0,99%
<i>RELN</i>	30	0,96%
<i>CYFIP1</i>	26	0,83%
<i>SHANK1</i>	26	0,83%
<i>NRXN2</i>	26	0,83%
<i>RBFOX1</i>	25	0,80%
<i>SCN2A</i>	25	0,80%
<i>BDNF</i>	24	0,77%
<i>FOXP2</i>	23	0,74%
<i>GRIN2B</i>	23	0,74%
<i>EN2</i>	23	0,74%
<i>SEMA5A</i>	23	0,74%
<i>OXTR</i>	20	0,64%
<i>AUTS2</i>	19	0,61%
<i>GABRB3</i>	19	0,61%
<i>PI3K</i>	19	0,61%
<i>SYNGAP1</i>	19	0,61%
<i>TBR1</i>	19	0,61%
<i>CHRNA7</i>	18	0,58%
<i>FOXP1</i>	18	0,58%
<i>NLGN1</i>	17	0,54%
<i>NLGN4X</i>	16	0,51%
<i>NRXN3</i>	16	0,51%

<i>POGZ</i>	16	0,51%
<i>CDKL5</i>	15	0,48%
<i>MEF2C</i>	15	0,48%
<i>SCN1A</i>	15	0,48%
<i>CACNA1C</i>	14	0,45%
<i>DRD2</i>	14	0,45%
<i>RAI1</i>	14	0,45%
<i>ADNP</i>	13	0,42%
<i>CNTN4</i>	13	0,42%
<i>DDX53</i>	13	0,42%
<i>DLGAP2</i>	13	0,42%
<i>DYRK1A</i>	13	0,42%
<i>MBD5</i>	13	0,42%
<i>ANKRD11</i>	12	0,38%
<i>HOXA1</i>	12	0,38%
<i>IL1RAPL1</i>	12	0,38%
<i>NFIX</i>	12	0,38%
<i>CD99L2</i>	11	0,35%
<i>CHD2</i>	11	0,35%
<i>FOXP1</i>	11	0,35%
<i>HDAC4</i>	11	0,35%
<i>ANK3</i>	10	0,32%
<i>ARID1B</i>	10	0,32%
<i>CDH10</i>	10	0,32%
<i>EHMT1</i>	10	0,32%
<i>GRM8</i>	10	0,32%
<i>MACROD2</i>	10	0,32%
<i>NF1</i>	10	0,32%
<i>CADM1</i>	9	0,29%
<i>CDH9</i>	9	0,29%
<i>CTNNB1</i>	9	0,29%
<i>HTR2A</i>	9	0,29%
<i>MAOA</i>	9	0,29%
<i>PTCHD1</i>	9	0,29%
<i>TCF4</i>	9	0,29%
<i>CASK</i>	8	0,26%
<i>CD38</i>	8	0,26%
<i>CNTN6</i>	8	0,26%
<i>DPYD</i>	8	0,26%
<i>GABRA5</i>	8	0,26%
<i>NLGN2</i>	8	0,26%
<i>PRODH</i>	8	0,26%
<i>RORA</i>	8	0,26%
<i>SNRPN</i>	8	0,26%
<i>STXBPI</i>	8	0,26%

<i>ANK2</i>	7	0,22%
<i>CDH8</i>	7	0,22%
<i>CTNND2</i>	7	0,22%
<i>DPP6</i>	7	0,22%
<i>GPHN</i>	7	0,22%
<i>GRIN1</i>	7	0,22%
<i>HOXB1</i>	7	0,22%
<i>KATNAL2</i>	7	0,22%
<i>KIRREL3</i>	7	0,22%
<i>NLGN</i>	7	0,22%
<i>WNT2</i>	7	0,22%
<i>AFF2</i>	6	0,19%
<i>ASMT</i>	6	0,19%
<i>CACNA1H</i>	6	0,19%
<i>CDH15</i>	6	0,19%
<i>CHD7</i>	6	0,19%
<i>CREBBP</i>	6	0,19%
<i>DHCR7</i>	6	0,19%
<i>DPP10</i>	6	0,19%
<i>GRIN2A</i>	6	0,19%
<i>ITGB3</i>	6	0,19%
<i>MAPK1</i>	6	0,19%
<i>NBEA</i>	6	0,19%
<i>NIPA1</i>	6	0,19%
<i>PARK2</i>	6	0,19%
<i>SLC6A3</i>	6	0,19%
<i>TBX1</i>	6	0,19%
<i>TPH2</i>	6	0,19%
<i>TUBGCP5</i>	6	0,19%
<i>AUTS1</i>	5	0,16%
<i>CACNA1A</i>	5	0,16%
<i>CNTN5</i>	5	0,16%
<i>DOCK8</i>	5	0,16%
<i>EIF4E</i>	5	0,16%
<i>ERBB4</i>	5	0,16%
<i>GRIK2</i>	5	0,16%
<i>MAPK3</i>	5	0,16%
<i>MCPH1</i>	5	0,16%
<i>NIPA2</i>	5	0,16%
<i>NLGN4Y</i>	5	0,16%
<i>NRG1</i>	5	0,16%
<i>NSD1</i>	5	0,16%
<i>NTNG1</i>	5	0,16%
<i>PAFAH1B1</i>	5	0,16%
<i>PCDH19</i>	5	0,16%

<i>PHF8</i>	5	0,16%
<i>RAPGEF4</i>	5	0,16%
<i>SATB2</i>	5	0,16%
<i>SLC25A12</i>	5	0,16%
<i>SOX5</i>	5	0,16%
<i>ST8SIA2</i>	5	0,16%
<i>ZNF804A</i>	4	0,13%
<i>AH11</i>	4	0,13%
<i>ARX</i>	4	0,13%
<i>ASTN2</i>	4	0,13%
<i>ATP2B2</i>	4	0,13%
<i>CACNA1D</i>	4	0,13%
<i>CHRFAM7A</i>	4	0,13%
<i>CYP19A1</i>	4	0,13%
<i>DRD3</i>	4	0,13%
<i>DRD4</i>	4	0,13%
<i>ERC1</i>	4	0,13%
<i>IMMP2L</i>	4	0,13%
<i>JAKMIP1</i>	4	0,13%
<i>KCNH7</i>	4	0,13%
<i>KCTD13</i>	4	0,13%
<i>KDM5C</i>	4	0,13%
<i>KMT2C</i>	4	0,13%
<i>MAP2K2</i>	4	0,13%
<i>PCDH9</i>	4	0,13%
<i>PRKD2</i>	4	0,13%
<i>RAB39B</i>	4	0,13%
<i>RIMS1</i>	4	0,13%
<i>SCN8A</i>	4	0,13%
<i>SLC1A1</i>	4	0,13%
<i>SMARCA2</i>	4	0,13%
<i>TRIP12</i>	4	0,13%
<i>TRPM1</i>	4	0,13%
<i>VPS13B</i>	4	0,13%
<i>ALDH1A3</i>	3	0,10%
<i>ARID2</i>	3	0,10%
<i>ASH1L</i>	3	0,10%
<i>ASXL3</i>	3	0,10%
<i>ATP10A</i>	3	0,10%
<i>ATP10C</i>	3	0,10%
<i>CACNA1F</i>	3	0,10%
<i>CACNB2</i>	3	0,10%
<i>CASPR2</i>	3	0,10%
<i>CC2D1A</i>	3	0,10%
<i>CLN8</i>	3	0,10%

<i>CRKL</i>	3	0,10%
<i>CSMD1</i>	3	0,10%
<i>CTCF</i>	3	0,10%
<i>CTNNA3</i>	3	0,10%
<i>CUL3</i>	3	0,10%
<i>DISC1</i>	3	0,10%
<i>DRD5</i>	3	0,10%
<i>DSCAM</i>	3	0,10%
<i>EXT1</i>	3	0,10%
<i>FHIT</i>	3	0,10%
<i>GLRA2</i>	3	0,10%
<i>GPR155</i>	3	0,10%
<i>GRID2</i>	3	0,10%
<i>GTF2I</i>	3	0,10%
<i>HRAS</i>	3	0,10%
<i>HYDIN</i>	3	0,10%
<i>KCND2</i>	3	0,10%
<i>KDM5B</i>	3	0,10%
<i>KMT2A</i>	3	0,10%
<i>LAMC3</i>	3	0,10%
<i>MAOB</i>	3	0,10%
<i>MAPK12</i>	3	0,10%
<i>MED12</i>	3	0,10%
<i>MED13</i>	3	0,10%
<i>NIPBL</i>	3	0,10%
<i>NTRK2</i>	3	0,10%
<i>PAX6</i>	3	0,10%
<i>PCNX</i>	3	0,10%
<i>PLCB1</i>	3	0,10%
<i>PLEKHA4</i>	3	0,10%
<i>POU6F2</i>	3	0,10%
<i>PRICKLE2</i>	3	0,10%
<i>PTPRD</i>	3	0,10%
<i>SETBP1</i>	3	0,10%
<i>SETD5</i>	3	0,10%
<i>SEZ6L2</i>	3	0,10%
<i>SLC1A2</i>	3	0,10%
<i>SMARCA4</i>	3	0,10%
<i>SMC1A</i>	3	0,10%
<i>SOD1</i>	3	0,10%
<i>TCF20</i>	3	0,10%
<i>TOP3B</i>	3	0,10%
<i>TRIO</i>	3	0,10%
<i>TRPC6</i>	3	0,10%
<i>WDFY3</i>	3	0,10%

<i>XPO1</i>	3	0,10%
<i>SOX11</i>	3	0,10%
<i>TMLHE</i>	3	0,10%
<i>TUBA1A</i>	3	0,10%
<i>ZNF778</i>	3	0,10%
<i>ADORA2A</i>	2	0,06%
<i>ADSL</i>	2	0,06%
<i>AKT1</i>	2	0,06%
<i>APBA2</i>	2	0,06%
<i>ATRX</i>	2	0,06%
<i>BCL11A</i>	2	0,06%
<i>BRAF</i>	2	0,06%
<i>CACNA1G</i>	2	0,06%
<i>CNTN3</i>	2	0,06%
<i>CTTNBP2</i>	2	0,06%
<i>CUX1</i>	2	0,06%
<i>CX3CR1</i>	2	0,06%
<i>DCUN1D1</i>	2	0,06%
<i>DDX3X</i>	2	0,06%
<i>DLG1</i>	2	0,06%
<i>DLX6</i>	2	0,06%
<i>DRD1</i>	2	0,06%
<i>EP300</i>	2	0,06%
<i>FABP3</i>	2	0,06%
<i>FABP5</i>	2	0,06%
<i>FABP7</i>	2	0,06%
<i>FAT1</i>	2	0,06%
<i>FBXO40</i>	2	0,06%
<i>FMRP</i>	2	0,06%
<i>GAD1</i>	2	0,06%
<i>GAP43</i>	2	0,06%
<i>GPC4</i>	2	0,06%
<i>GPR37</i>	2	0,06%
<i>GRM1</i>	2	0,06%
<i>GRM7</i>	2	0,06%
<i>GTDC1</i>	2	0,06%
<i>HCN1</i>	2	0,06%
<i>HTR1A</i>	2	0,06%
<i>IQSEC2</i>	2	0,06%
<i>IRF2BPL</i>	2	0,06%
<i>JARID2</i>	2	0,06%
<i>KCND3</i>	2	0,06%
<i>KIAA2022</i>	2	0,06%
<i>KIF5C</i>	2	0,06%
<i>LAMB1</i>	2	0,06%

<i>LZTR1</i>	2	0,06%
<i>MAP2</i>	2	0,06%
<i>MARK1</i>	2	0,06%
<i>MTF1</i>	2	0,06%
<i>MTHFR</i>	2	0,06%
<i>NCKAP1</i>	2	0,06%
<i>NOS1</i>	2	0,06%
<i>NOS1AP</i>	2	0,06%
<i>NPAS2</i>	2	0,06%
<i>NR2F1</i>	2	0,06%
<i>NR4A2</i>	2	0,06%
<i>OTX1</i>	2	0,06%
<i>PAH</i>	2	0,06%
<i>PCDH10</i>	2	0,06%
<i>PCDH8</i>	2	0,06%
<i>PDCD1</i>	2	0,06%
<i>PER2</i>	2	0,06%
<i>PEX7</i>	2	0,06%
<i>PITX1</i>	2	0,06%
<i>POMGNT1</i>	2	0,06%
<i>PON1</i>	2	0,06%
<i>PPP2R5D</i>	2	0,06%
<i>PRICKLE1</i>	2	0,06%
<i>PRKCB</i>	2	0,06%
<i>PTPN11</i>	2	0,06%
<i>RFWD2</i>	2	0,06%
<i>RHEB</i>	2	0,06%
<i>RPL10</i>	2	0,06%
<i>RPS6KA3</i>	2	0,06%
<i>SIN3A</i>	2	0,06%
<i>SLC29A4</i>	2	0,06%
<i>SLC7A5</i>	2	0,06%
<i>SLC9A6</i>	2	0,06%
<i>SMC3</i>	2	0,06%
<i>SPAST</i>	2	0,06%
<i>TSPAN7</i>	2	0,06%
<i>UPF3B</i>	2	0,06%
<i>USH2A</i>	2	0,06%
<i>ZBTB20</i>	2	0,06%
<i>ZEB2</i>	2	0,06%
<i>ZMYND11</i>	2	0,06%
<i>ATF2</i>	2	0,06%
<i>ADRA2A</i>	2	0,06%
<i>AUTS15</i>	2	0,06%
<i>BLMH</i>	2	0,06%

<i>BTRC</i>	2	0,06%
<i>CACNA2D4</i>	2	0,06%
<i>CAMD1</i>	2	0,06%
<i>CCL2</i>	2	0,06%
<i>CDH13</i>	2	0,06%
<i>CHRM4</i>	2	0,06%
<i>COPG2</i>	2	0,06%
<i>CORO1A</i>	2	0,06%
<i>COX5B</i>	2	0,06%
<i>CPA1</i>	2	0,06%
<i>CPA5</i>	2	0,06%
<i>CTNNA2</i>	2	0,06%
<i>CYP2D6</i>	2	0,06%
<i>FAM120C</i>	2	0,06%
<i>FBX045</i>	2	0,06%
<i>FGF10</i>	2	0,06%
<i>FOXK1</i>	2	0,06%
<i>GPC3</i>	2	0,06%
<i>GPRASP2</i>	2	0,06%
<i>GRIK1</i>	2	0,06%
<i>GRM3</i>	2	0,06%
<i>GSTP1</i>	2	0,06%
<i>KANSL1</i>	2	0,06%
<i>KDM5A</i>	2	0,06%
<i>KIF1A</i>	2	0,06%
<i>IGF1R</i>	2	0,06%
<i>KMT2D</i>	2	0,06%
<i>LFNG</i>	2	0,06%
<i>LRP1B</i>	2	0,06%
<i>MEF2</i>	2	0,06%
<i>MYH10</i>	2	0,06%
<i>MYH9</i>	2	0,06%
<i>LMANL1</i>	2	0,06%
<i>NTAN1</i>	2	0,06%
<i>PCSK1N</i>	2	0,06%
<i>PDZK1</i>	2	0,06%
<i>PQBP1</i>	2	0,06%
<i>SEMA6B</i>	2	0,06%
<i>RANBP1</i>	2	0,06%
<i>RBAK</i>	2	0,06%
<i>ROBO3</i>	2	0,06%
<i>SLC6A13</i>	2	0,06%
<i>USP34</i>	2	0,06%
<i>USP9X</i>	2	0,06%
<i>AGAP1</i>	1	0,03%

<i>AHDC1</i>	1	0,03%
<i>ALDH5A1</i>	1	0,03%
<i>AP1S2</i>	1	0,03%
<i>ARNT2</i>	1	0,03%
<i>ASTN1</i>	1	0,03%
<i>ATXN1</i>	1	0,03%
<i>AUTS5</i>	1	0,03%
<i>BCL2</i>	1	0,03%
<i>BZRAP1</i>	1	0,03%
<i>C12ORF57</i>	1	0,03%
<i>C20ORF133</i>	1	0,03%
<i>CACNA1B</i>	1	0,03%
<i>CACNA1E</i>	1	0,03%
<i>CACNA1I</i>	1	0,03%
<i>CADM2</i>	1	0,03%
<i>CADPS2</i>	1	0,03%
<i>CAMK2B</i>	1	0,03%
<i>CAMK4</i>	1	0,03%
<i>CAMTA1</i>	1	0,03%
<i>CAPRIN1</i>	1	0,03%
<i>CD157</i>	1	0,03%
<i>CD44</i>	1	0,03%
<i>CD99L2</i>	1	0,03%
<i>CDC2L5</i>	1	0,03%
<i>CELF4</i>	1	0,03%
<i>CHKB</i>	1	0,03%
<i>CHL1</i>	1	0,03%
<i>CHRM3</i>	1	0,03%
<i>CIB2</i>	1	0,03%
<i>CNKS2</i>	1	0,03%
<i>CNTNAP4</i>	1	0,03%
<i>CUL7</i>	1	0,03%
<i>CXCR3</i>	1	0,03%
<i>DAPP1</i>	1	0,03%
<i>DEAF1</i>	1	0,03%
<i>DEPDC5</i>	1	0,03%
<i>DGCR6</i>	1	0,03%
<i>DIP2A</i>	1	0,03%
<i>DIP2C</i>	1	0,03%
<i>DIXDC1</i>	1	0,03%
<i>DLG2</i>	1	0,03%
<i>DLG4</i>	1	0,03%
<i>DLX1</i>	1	0,03%
<i>DLX2</i>	1	0,03%
<i>DMPK</i>	1	0,03%

<i>DNM1L</i>	1	0,03%
<i>DNMT1</i>	1	0,03%
<i>DPP4</i>	1	0,03%
<i>DPYSL2</i>	1	0,03%
<i>DYNCH1</i>	1	0,03%
<i>DYRK1</i>	1	0,03%
<i>EBF3</i>	1	0,03%
<i>EEF1A2</i>	1	0,03%
<i>EGR2</i>	1	0,03%
<i>ELP4</i>	1	0,03%
<i>EPC2</i>	1	0,03%
<i>ERAS</i>	1	0,03%
<i>ERBB2</i>	1	0,03%
<i>ESRRB</i>	1	0,03%
<i>FEZF2</i>	1	0,03%
<i>FGF1</i>	1	0,03%
<i>FMR2</i>	1	0,03%
<i>GALNT13</i>	1	0,03%
<i>GAMT</i>	1	0,03%
<i>GLO1</i>	1	0,03%
<i>GNB1L</i>	1	0,03%
<i>GPC6</i>	1	0,03%
<i>GPD2</i>	1	0,03%
<i>GRID1</i>	1	0,03%
<i>GRIP1</i>	1	0,03%
<i>GRM5</i>	1	0,03%
<i>GRPR</i>	1	0,03%
<i>GSTM1</i>	1	0,03%
<i>HCFC1</i>	1	0,03%
<i>HDAC</i>	1	0,03%
<i>HDAC6</i>	1	0,03%
<i>HUWE1</i>	1	0,03%
<i>ICA1</i>	1	0,03%
<i>ITPR1</i>	1	0,03%
<i>JARID1C</i>	1	0,03%
<i>JMJD1C</i>	1	0,03%
<i>KANK1</i>	1	0,03%
<i>KAT6A</i>	1	0,03%
<i>KCNJ10</i>	1	0,03%
<i>KCNMA1</i>	1	0,03%
<i>KCNQ2</i>	1	0,03%
<i>KCNT1</i>	1	0,03%
<i>KDM4B</i>	1	0,03%
<i>KDM6A</i>	1	0,03%
<i>KHDRBS2</i>	1	0,03%

<i>KLC2</i>	1	0,03%
<i>KMT2E</i>	1	0,03%
<i>LIN7</i>	1	0,03%
<i>LRFN5</i>	1	0,03%
<i>LRP2</i>	1	0,03%
<i>MAGEL2</i>	1	0,03%
<i>MBD1</i>	1	0,03%
<i>MCM2</i>	1	0,03%
<i>MDM2</i>	1	0,03%
<i>MIB1</i>	1	0,03%
<i>MKL2</i>	1	0,03%
<i>MYO1E</i>	1	0,03%
<i>MYO9B</i>	1	0,03%
<i>NCOR1</i>	1	0,03%
<i>NDNL2</i>	1	0,03%
<i>NFIA</i>	1	0,03%
<i>NOS2A</i>	1	0,03%
<i>NOTCH2NL</i>	1	0,03%
<i>NPAS3</i>	1	0,03%
<i>NR2F1</i>	1	0,03%
<i>NR3C2</i>	1	0,03%
<i>NRCAM</i>	1	0,03%
<i>OCRL</i>	1	0,03%
<i>OPHN1</i>	1	0,03%
<i>OXT</i>	1	0,03%
<i>PAX5</i>	1	0,03%
<i>PCDH11X</i>	1	0,03%
<i>PCDH15</i>	1	0,03%
<i>PCDHA12</i>	1	0,03%
<i>PCDHAC2</i>	1	0,03%
<i>PER1</i>	1	0,03%
<i>PHIP</i>	1	0,03%
<i>POMT1</i>	1	0,03%
<i>POU3F2</i>	1	0,03%
<i>PPP1R3F</i>	1	0,03%
<i>PREX1</i>	1	0,03%
<i>PSD95</i>	1	0,03%
<i>PSMD10</i>	1	0,03%
<i>PTBP2</i>	1	0,03%
<i>PTP4A1</i>	1	0,03%
<i>RAB11FIP5</i>	1	0,03%
<i>RAD21 L1</i>	1	0,03%
<i>RAPGEF4</i>	1	0,03%
<i>RBX1</i>	1	0,03%
<i>REEP3</i>	1	0,03%

<i>RFX3</i>	1	0,03%
<i>RNF40</i>	1	0,03%
<i>SAE1</i>	1	0,03%
<i>SCN5A</i>	1	0,03%
<i>SCN7A</i>	1	0,03%
<i>SDK1</i>	1	0,03%
<i>SERPINE1</i>	1	0,03%
<i>SGSH</i>	1	0,03%
<i>SHOX</i>	1	0,03%
<i>SLC16A3</i>	1	0,03%
<i>SLC16A7</i>	1	0,03%
<i>SLC28A3</i>	1	0,03%
<i>SLC4A10</i>	1	0,03%
<i>SLC6A8</i>	1	0,03%
<i>SLC7A3</i>	1	0,03%
<i>SLC9A9</i>	1	0,03%
<i>SLIT3</i>	1	0,03%
<i>SMAD4</i>	1	0,03%
<i>SMARCC2</i>	1	0,03%
<i>SMCX</i>	1	0,03%
<i>SMG6</i>	1	0,03%
<i>SND1</i>	1	0,03%
<i>SNURF</i>	1	0,03%
<i>SNX19</i>	1	0,03%
<i>SYN1</i>	1	0,03%
<i>TDO2</i>	1	0,03%
<i>TM4SF2</i>	1	0,03%
<i>TMEM195</i>	1	0,03%
<i>TNRC6B</i>	1	0,03%
<i>TRIM33</i>	1	0,03%
<i>TSHZ3</i>	1	0,03%
<i>UBE3C</i>	1	0,03%
<i>UPB1</i>	1	0,03%
<i>USP7</i>	1	0,03%
<i>WNK3</i>	1	0,03%
<i>WNT</i>	1	0,03%
<i>ANKUB1</i>	1	0,03%
<i>CAPS2</i>	1	0,03%
<i>CASP2</i>	1	0,03%
<i>FKBP4</i>	1	0,03%
<i>ACCN1</i>	1	0,03%
<i>ACSL4</i>	1	0,03%
<i>ADARB2</i>	1	0,03%
<i>ADRA1A</i>	1	0,03%
<i>AKAP7</i>	1	0,03%

<i>AP3B2</i>	1	0,03%
<i>APLF</i>	1	0,03%
<i>BCOR</i>	1	0,03%
<i>ASPHD1</i>	1	0,03%
<i>CI6ORF72</i>	1	0,03%
<i>CACN2D3</i>	1	0,03%
<i>CACNAD2</i>	1	0,03%
<i>CACNG2</i>	1	0,03%
<i>CACNG3</i>	1	0,03%
<i>CALM1</i>	1	0,03%
<i>CC2D2A</i>	1	0,03%
<i>CDS1</i>	1	0,03%
<i>CDX2</i>	1	0,03%
<i>CFC1B</i>	1	0,03%
<i>CHD8</i>	1	0,03%
<i>CLCN2</i>	1	0,03%
<i>CLDN12</i>	1	0,03%
<i>CLEC7A</i>	1	0,03%
<i>CNTNAP2</i>	1	0,03%
<i>COG5</i>	1	0,03%
<i>COL11A2</i>	1	0,03%
<i>COMMD1</i>	1	0,03%
<i>CPLX1</i>	1	0,03%
<i>CSMD3</i>	1	0,03%
<i>CTBP1</i>	1	0,03%
<i>CTNBP2</i>	1	0,03%
<i>CUL2</i>	1	0,03%
<i>CYP17A1</i>	1	0,03%
<i>CYP2E1</i>	1	0,03%
<i>CYTL1</i>	1	0,03%
<i>DCHS1</i>	1	0,03%
<i>DDX50</i>	1	0,03%
<i>DGCR10</i>	1	0,03%
<i>DLX3</i>	1	0,03%
<i>DMRT1</i>	1	0,03%
<i>DMRT3</i>	1	0,03%
<i>DNAJC1</i>	1	0,03%
<i>DNAJC16</i>	1	0,03%
<i>DSCAM</i>	1	0,03%
<i>ZNF81</i>	1	0,03%
<i>ZNF711</i>	1	0,03%
<i>ZNF365</i>	1	0,03%
<i>ZFPM2</i>	1	0,03%
<i>ZFP536</i>	1	0,03%
<i>VSNL1</i>	1	0,03%

<i>VCX2</i>	1	0,03%
<i>UQCRB</i>	1	0,03%
<i>UPP1</i>	1	0,03%
<i>ULK4</i>	1	0,03%
<i>TPH1</i>	1	0,03%
<i>TMEM185A</i>	1	0,03%
<i>TLE1</i>	1	0,03%
<i>SOX9</i>	1	0,03%
<i>SOX7</i>	1	0,03%
<i>SOX2</i>	1	0,03%
<i>SOD2</i>	1	0,03%
<i>SMARCE1</i>	1	0,03%
<i>SLITRK2</i>	1	0,03%
<i>SLC7A11</i>	1	0,03%
<i>SLC5A12</i>	1	0,03%
<i>SLC41A2</i>	1	0,03%
<i>SLC35C1</i>	1	0,03%
<i>SLC1A6</i>	1	0,03%
<i>SHROOM3</i>	1	0,03%
<i>SFTPD</i>	1	0,03%
<i>SC5DL</i>	1	0,03%
<i>SAMD11</i>	1	0,03%
<i>RRN3</i>	1	0,03%
<i>ROGDI</i>	1	0,03%
<i>RNF111</i>	1	0,03%
<i>RFWD</i>	1	0,03%
<i>RFC1</i>	1	0,03%
<i>RAP1B</i>	1	0,03%
<i>RANBP1</i>	1	0,03%
<i>PWRN1</i>	1	0,03%
<i>PTPRS</i>	1	0,03%
<i>PTPN13</i>	1	0,03%
<i>PTPN1</i>	1	0,03%
<i>PTH1R</i>	1	0,03%
<i>PTCHD3</i>	1	0,03%
<i>PRSS12</i>	1	0,03%
<i>PRR32</i>	1	0,03%
<i>PRKX</i>	1	0,03%
<i>PRKCZ</i>	1	0,03%
<i>PPP2R1A</i>	1	0,03%
<i>POLR3C</i>	1	0,03%
<i>POLR1A</i>	1	0,03%
<i>POG2</i>	1	0,03%
<i>PNPLA4</i>	1	0,03%
<i>PLCD3</i>	1	0,03%

<i>PIK3R</i>	1	0,03%
<i>PIK3CA</i>	1	0,03%
<i>PIGV</i>	1	0,03%
<i>PIGG</i>	1	0,03%
<i>PIGC</i>	1	0,03%
<i>PFTK1</i>	1	0,03%
<i>PFKP</i>	1	0,03%
<i>PEX5</i>	1	0,03%
<i>PEG1</i>	1	0,03%
<i>PDLIM5</i>	1	0,03%
<i>PCSK2</i>	1	0,03%
<i>PBX1</i>	1	0,03%
<i>PAX3</i>	1	0,03%
<i>P2RY2</i>	1	0,03%
<i>OR2L13</i>	1	0,03%
<i>NXPH2</i>	1	0,03%
<i>NSUN2</i>	1	0,03%
<i>NSDHL</i>	1	0,03%
<i>NPY1R</i>	1	0,03%
<i>NPAS4</i>	1	0,03%
<i>NPAS1</i>	1	0,03%
<i>NHLRC1</i>	1	0,03%
<i>NGLN3</i>	1	0,03%
<i>NGFR</i>	1	0,03%
<i>NFIB</i>	1	0,03%
<i>NEUROD2</i>	1	0,03%
<i>NEIL2</i>	1	0,03%
<i>NECAP2</i>	1	0,03%
<i>NARG2</i>	1	0,03%
<i>MYH13</i>	1	0,03%
<i>MSRA</i>	1	0,03%
<i>METTL23</i>	1	0,03%
<i>MAP1LC3B</i>	1	0,03%
<i>MAP1A</i>	1	0,03%
<i>LYPD6</i>	1	0,03%
<i>LRRC4C</i>	1	0,03%
<i>LRP4</i>	1	0,03%
<i>LHX2</i>	1	0,03%
<i>LASP1</i>	1	0,03%
<i>L1CAM</i>	1	0,03%
<i>KIAA2018</i>	1	0,03%
<i>KIAA0564</i>	1	0,03%
<i>KIAA0319</i>	1	0,03%
<i>KIAA0196</i>	1	0,03%
<i>KCTD3</i>	1	0,03%

<i>KCNMB4</i>	1	0,03%
<i>KCNH8</i>	1	0,03%
<i>KCNH1</i>	1	0,03%
<i>KCNC2</i>	1	0,03%
<i>JMJD2C</i>	1	0,03%
<i>HTR5A</i>	1	0,03%
<i>HPCAL1</i>	1	0,03%
<i>HDGFL1</i>	1	0,03%
<i>H2AFY</i>	1	0,03%
<i>GTF2IRD1</i>	1	0,03%
<i>GPR98</i>	1	0,03%
<i>GLYAT</i>	1	0,03%
<i>GLIS1</i>	1	0,03%
<i>FZD9</i>	1	0,03%
<i>FXR2</i>	1	0,03%
<i>FRAS1</i>	1	0,03%
<i>FRA2K</i>	1	0,03%
<i>FOXB1</i>	1	0,03%
<i>FOSB</i>	1	0,03%
<i>FOLR1</i>	1	0,03%
<i>FMN2</i>	1	0,03%
<i>FMN1</i>	1	0,03%
<i>FLNA</i>	1	0,03%
<i>FEZF1</i>	1	0,03%
<i>FBXO48</i>	1	0,03%
<i>FBXO36</i>	1	0,03%
<i>FBXO31</i>	1	0,03%
<i>FBXO25</i>	1	0,03%
<i>FBXL7</i>	1	0,03%
<i>FBXL14</i>	1	0,03%
<i>FBRSL1</i>	1	0,03%
<i>FAT2</i>	1	0,03%
<i>FARP2</i>	1	0,03%
<i>FAM9A</i>	1	0,03%
<i>FAM7A3</i>	1	0,03%
<i>FAM7A1</i>	1	0,03%
<i>FAM19A</i>	1	0,03%
<i>FAM174B</i>	1	0,03%
<i>FAM124B</i>	1	0,03%
<i>FAHD1</i>	1	0,03%
<i>EXPH5</i>	1	0,03%
<i>EXOC4</i>	1	0,03%
<i>EPHB2</i>	1	0,03%
<i>EPHA7</i>	1	0,03%
<i>EPHA3</i>	1	0,03%

<i>ENO3</i>	1	0,03%
<i>ENI</i>	1	0,03%
<i>ELN</i>	1	0,03%
<i>ELF5</i>	1	0,03%
<i>EHMT2</i>	1	0,03%
<i>EFNB2</i>	1	0,03%