

Autismo no Brasil: uma revisão sobre estudos em neurogenética

Autism in Brazil: a review of studies in neurogenetics

El autismo en Brasil: una revisión de los estudios en neurogenética

Victor Gustavo Oliveira Evangelho¹, Fabrício da Mota Ramalho Costa², Helena Carla Castro³, Murilo Lamim Bello⁴, Márcia Rodrigues Amorim⁵

1.Biomédico (Genética e Biologia molecular), Doutorando no Programa de Pós-graduação em Ciências e Biotecnologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói-RJ, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0560-0115>

2.Biólogo, Doutor em Biologia Molecular (Fiocruz). Instituto Brasileiro de Medicina de Reabilitação – Laureate International Universities, Rio de Janeiro-RJ, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6757-6587>

3.Farmacêutica, Doutora em Química Biológica (UFRJ). Laboratório de Antibióticos, Bioquímica, Ensino e Modelagem Molecular, Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói-RJ, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5283-1541>

4.Farmacêutico, Doutor em Ciências Farmacêuticas (UFRJ). Laboratório de Planejamento Farmacêutico e Simulação Computacional, Departamento de Fármacos e Medicamentos, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0860-870X>

5.Bióloga, Doutora em Ciências Biológicas (Genética; UFRJ). Laboratório de Genética Humana, Instituto de Biologia. Pós-Graduação em Neurologia/Neurociências, Universidade Federal Fluminense, Niterói-RJ, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0528-0377>

Resumo

Objetivo. Identificar artigos, dissertações e teses brasileiras relacionadas a neurogenética do autismo, entre os anos de 2017 e 2020. **Método.** A triagem dos trabalhos publicados nas grandes áreas das ciências biológicas e ciências da saúde foi realizada por meio das bases de dados PUBMED, SCIELO e plataforma CAPES. **Resultados.** Foram identificados 225 trabalhos, divididos em 123 artigos científicos, indexados nas bases de dados e 102 trabalhos de pós-graduação. Os critérios de inclusão e exclusão resultaram em 14 pesquisas acerca dos fatores genéticos e neurobiológicos na população brasileira. **Conclusões.** O crescimento exponencial de casos de autismo corrobora a relevância das pesquisas voltadas para a identificação e compreensão dos fatores moleculares no autismo. Devido à complexidade da etiologia, é fundamental a realização de mais estudos em neurogenética na população brasileira, capazes de auxiliar no desenvolvimento de testes moleculares mais efetivos no diagnóstico e tratamento deste transtorno.

Unitermos. Autismo; Brasil; Neurogenética; Ciências biológicas; Ciências da saúde

Abstract

Objective. To identify Brazilian articles, dissertations and theses related to neurogenetics of autism, between 2017 and 2020. **Method.** The screening of the papers published in the broad areas of biological sciences and health sciences was performed through the databases PUBMED, SCIELO and CAPES platform. **Results.** 225 papers were identified, divided into 123 scientific articles, indexed in the databases and 102 graduate papers. The inclusion and exclusion criteria resulted in 14 studies about genetic and neurobiological factors in the Brazilian population. **Conclusions.** The exponential growth of autism cases corroborates the relevance of research aimed at identifying and understanding the molecular factors in autism. Due to the complexity of etiology, it is essential to conduct further studies in neurogenetics in the Brazilian population, capable of assisting in the development of molecular tests more effective in the diagnosis and treatment of this disorder.

Keywords. Autism; Brazil; Neurogenetics; Biological Sciences; Health Sciences

Resumen

Objetivo. Identificar artículos, disertaciones y tesis brasileñas relacionadas con la neurogenética del autismo, entre los años 2017 y 2020. **Método.** El cribado de los artículos publicados en las amplias áreas de las ciencias biológicas y de la salud se realizó a través de las bases de datos PUBMED, SCIELO y la plataforma CAPES. **Resultados.** Se identificaron 225 trabajos, divididos en 123 artículos científicos, indexados en las bases de datos y 102 trabajos de postgrado. Los criterios de inclusión y exclusión dieron como resultado 14 estudios sobre factores genéticos y neurobiológicos en la población brasileña. **Conclusiones.** El crecimiento exponencial de los casos de autismo corrobora la relevancia de la investigación dirigida a identificar y comprender los factores moleculares del autismo. Debido a la complejidad de la etiología, es esencial realizar más estudios en neurogenética en la población brasileña, capaces de ayudar en el desarrollo de pruebas moleculares más eficaces en el diagnóstico y tratamiento de este trastorno.

Palabras clave. Autismo; Brasil; Neurogenética; Ciencias Biológicas; Ciencias de la Salud

Trabalho realizado na Universidade Federal Fluminense, Niterói-RJ, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 20/07/2021

Aceito em: 30/09/2021

Endereço de correspondência: Márcia Rodrigues Amorim. Universidade Federal Fluminense, Campus Do Gragoatá, Bloco M, São Domingos, Niterói-RJ, Brasil. CEP 24201-201. Email: marciaamorim@id.uff.br

INTRODUÇÃO

O autismo é um transtorno do desenvolvimento, caracterizado por um *déficit* significativo na socialização e na comunicação. Os indivíduos com o transtorno do espectro autista (TEA) podem apresentar interesses restritos, incapacidade para compreender abstrações, comportamento estereotipado ou repetitivo e alterações no processamento sensorial¹. De acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), o autismo afeta 1 a cada 54 nascimentos, nos Estados Unidos, sendo quatro vezes mais frequente no sexo masculino².

Segundo um estudo epidemiológico que analisou dados no período de 1990 até 2016, foi estimado que 62,1 milhões de pessoas no mundo têm o transtorno do espectro autista³. No Brasil, não há uma análise no sistema público de saúde que tenha avaliado a incidência em todo o território nacional. Contudo, estima-se que existam, aproximadamente, 2,7

milhões de indivíduos com autismo (1% da população), segundo dados da Organização das Nações Unidas (ONU, 2017) e dados da *Global Burden of Disease Collaborative Network*³.

O termo autismo significa “si mesmo” e foi criado pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuler, em 1908, como uma condição subjacente a esquizofrenia, caracterizada pelo isolamento social. Historicamente, o autismo como conhecemos hoje, foi identificado pela também psiquiatra russa Grunya Sukhareva, em 1924, duas décadas antes de Leo Kanner, em 1943 e Hans Asperger, em 1944⁴.

O diagnóstico do autismo pode ser realizado antes dos três anos de idade, sendo baseado em uma análise clínica-comportamental, seguindo critérios delimitados pelo Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DMS) ou pela Classificação Internacional de Doenças (CID)⁵.

Partindo dessa abordagem, algumas políticas públicas, embora tardias, foram instituídas para garantir direitos básicos para esses indivíduos, uma delas foi a Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo⁶. E a Lei nº 12.764, que para fins legais e de acesso aos atendimentos da saúde pública, através do SUS, equipararam os indivíduos com autismo à população com deficiência, permitindo usufruir das mesmas prerrogativas. Dois grandes avanços destacam-se no inciso III, que garante o acesso ao diagnóstico precoce e ao atendimento multiprofissional, bem como o inciso IV, que viabiliza o acesso educacional, profissional, a inserção no

mercado de trabalho, o direito a previdência e assistência social.

Segundo Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo⁷, pelo Ministério da Saúde, alguns indicadores devem ser analisados na atenção básica, para verificar se a criança apresenta um desenvolvimento atípico enquadrado no espectro. Essa iniciativa emerge como uma estratégia para o diagnóstico precoce, porém, ainda se trata de um desafio no país. Contudo, é comum o diagnóstico ocorrer em fases mais tardias, pois depende critérios comportamentais, havendo dificuldade profissional, devido à grande variabilidade fenotípica⁸.

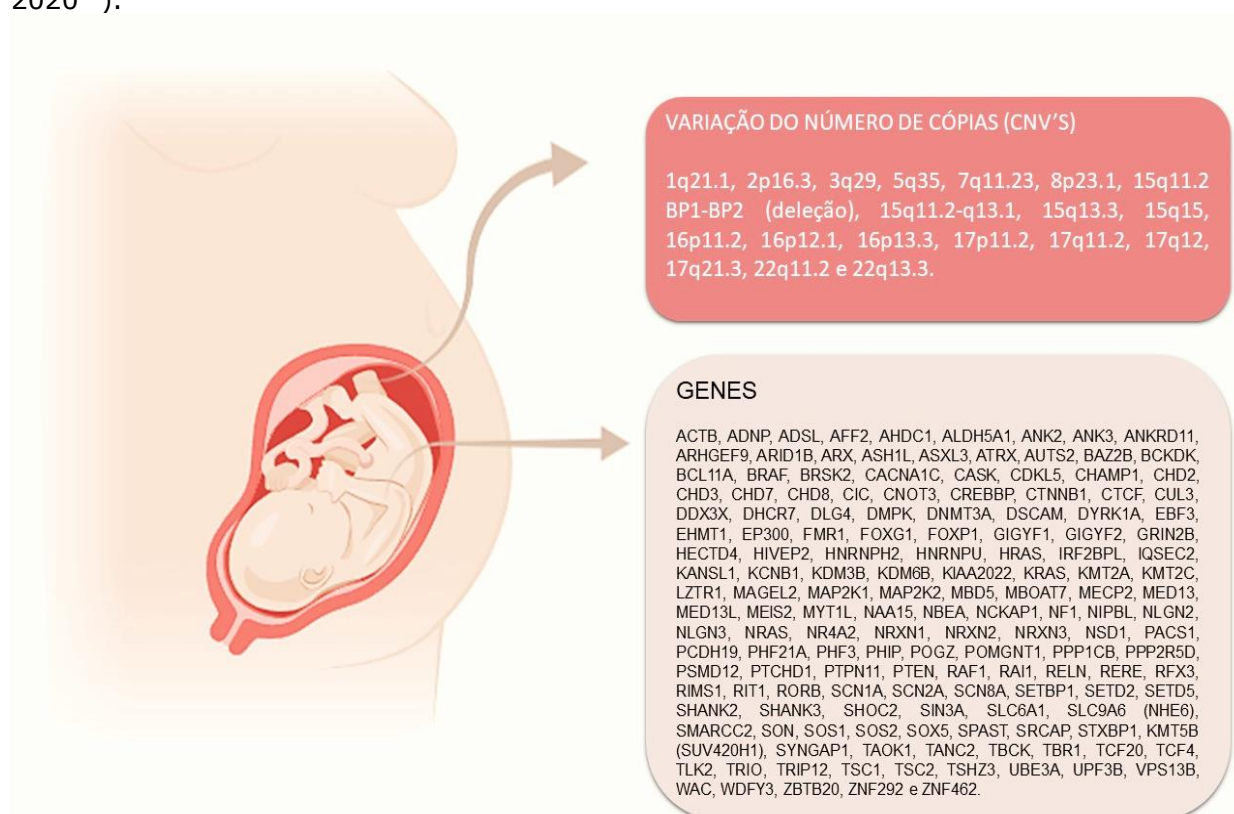
A etiologia do autismo é complexa, influenciada por um mecanismo multifatorial, que envolve fatores genéticos e ambientais^{9,10}. Em cerca de 49% dos casos, o autismo é ocasionado por variantes genéticas comuns, presentes na população, mas que sozinhas, conferem um baixo risco para o desenvolvimento do transtorno, porém, possuem um fator aditivo e conferem maior risco quando o indivíduo é portador de múltiplas variantes comuns¹¹.

Em 10% dos casos pode-se identificar mutações raras, geralmente *de novo*, e variações nos números de cópias CNV's (*copy number variations*)^{11,12}. Alterações cromossômicas são bem descritas no autismo; incluindo algumas síndromes de microdeleção/microduplicação. Cerca de 5 a 10% dos indivíduos com transtornos do espectro autista apresentam síndromes/distúrbios monogênicos¹².

Atualmente, existem três grandes biobancos que indicam quais genes estão mais relacionados com o autismo. Dentre eles, o repositório *Sfari Gene* possui mais de mil genes com potenciais implicações no autismo, que atribui pontuações de 1 a 6, indicando a força da evidência dos genes reportado por estudos científicos e a relação gene-transtorno¹³.

Outra iniciativa importante é a *Simons Foundation Powering Autism Research for Knowledge* (SPARK), uma organização de pesquisa que divulga anualmente os genes e variações do número de cópias mais relacionados com o autismo, com base em testes genéticos de voluntários e familiares de indivíduos com o transtorno (Figura 1).

Figura 1. Representação criada com a ferramenta Biorender, baseada nos dados da lista divulgada pelo projeto SPARK, contendo 156 genes, e variações do número de cópias, relacionados ao neurodesenvolvimento do autismo (Adaptado de SPARK, 2020¹⁴).



Nesse contexto multifatorial, os riscos ambientais são menos compreendidos, mas algumas pesquisas indicam que a utilização de anticonvulsivantes e estabilizador de humor, como o ácido valproico na gestação, dentre outros agentes químicos, podem, em casos raros, afetar o desenvolvimento intrauterino e predispor ao autismo¹⁵⁻¹⁷.

Dessa forma, os objetivos desse estudo foram: identificar os artigos, dissertações e teses brasileiras relacionadas a neurogenética do autismo, publicados no período de 2017 a 2020, relacionar as publicações e analisar as perspectivas das pesquisas científicas sobre o autismo no país.

MÉTODO

Por meio das bases de dados *Scielo*, *Pubmed* e da plataforma CAPES, realizou-se o levantamento de artigos, dissertações e teses relacionadas ao autismo.

Nessas bases de dados utilizou-se os descritores: "genética" e "autismo"; "prevalência" e "autismo"; "autismo"; "Transtorno do espectro autista" e "TEA"; associados a "Brasil". Esses descritores foram utilizados em inglês e português, limitando-se aos termos identificados em títulos, resumos e assuntos, quando necessário. Posteriormente, os artigos foram analisados na ferramenta Rayyan, para automatizar a escolha dos trabalhos¹⁸.

Critérios de Inclusão

Os critérios para a inclusão dos artigos, dissertações e teses foram restritos a produção científica no Brasil, no período de 2017 e 2020. Foram selecionados trabalhos da grande área de ciências biológicas e ciências da saúde em humanos ou modelos celulares derivados.

Critérios de Exclusão

Os trabalhos excluídos foram baseados na duplicidade do trabalho em diferentes bases de dados e utilização de modelo animal para o estudo. Foram descartadas também as revisões bibliográficas.

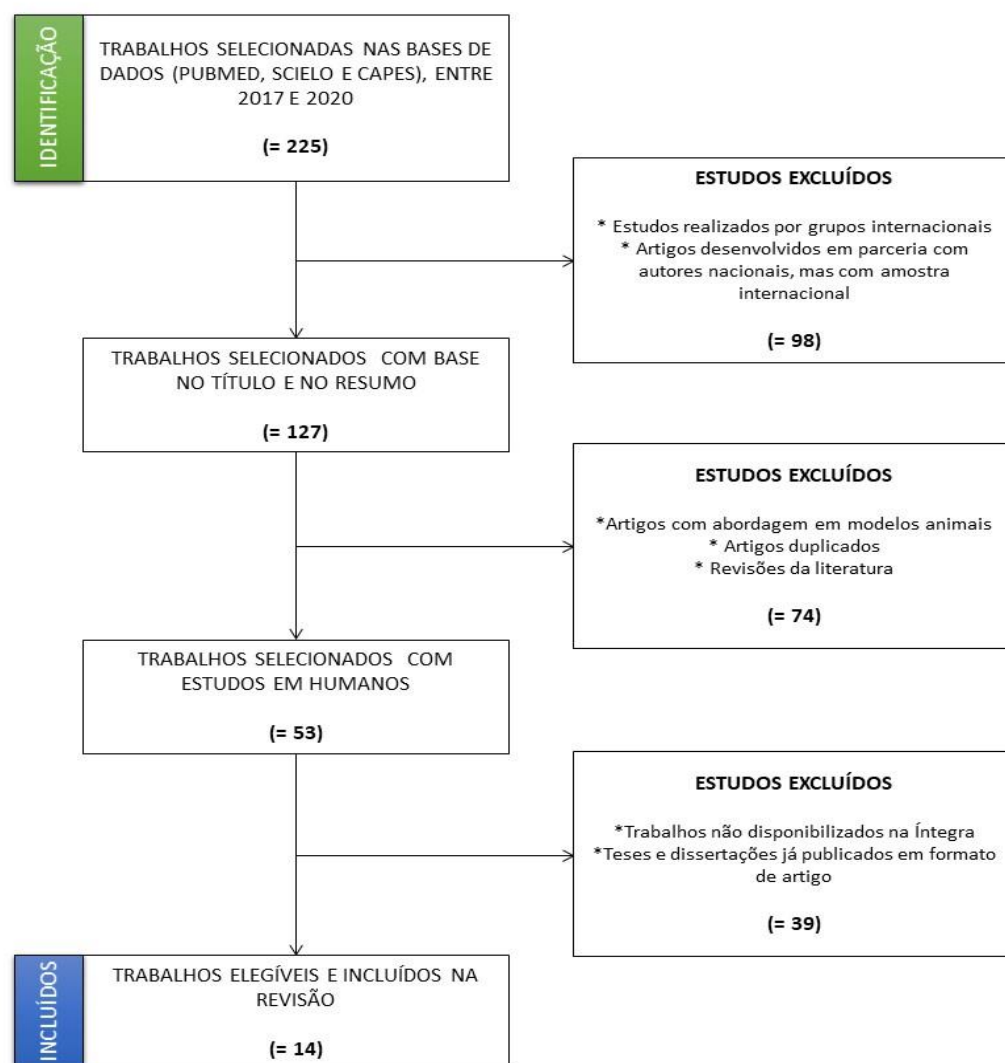
Roteiro do Processo de Seleção

Inicialmente, a seleção dos trabalhos acadêmicos resultou em 225 trabalhos identificados, divididos em 123 artigos científicos, indexados nas bases de dados *PUBMED* e *SCIELO* e 102 trabalhos de pós-graduação (teses e dissertações), depositadas na plataforma da CAPES.

Todos os artigos foram salvos no formato Bibtex e, posteriormente direcionados para a plataforma Rayyan, onde realizou-se a mineração de texto, por meio dos critérios estabelecidos. Dos 127 artigos identificados no levantamento, 74 foram excluídos por não estarem dentro dos critérios de inclusão (Figura 2). Posteriormente, dos 53 artigos selecionados com estudos em humanos, pela análise do título e resumo, apenas 12 foram elegíveis para este trabalho e incluídos na revisão.

A seleção de trabalhos de pós-graduação foi feita manualmente na plataforma da CAPES. Dentre as dissertações e teses selecionadas, 102 trabalhos de pós-graduação foram selecionados. A partir da primeira análise, 28 trabalhos foram selecionados para análise do título e do resumo. Nesse processo, trabalhos que utilizavam modelo animal, ou já publicados em formato de artigo, ou que não estavam disponíveis no site da capes, foram descartados. Por fim, 2 dissertações foram selecionadas para a inclusão na revisão.

Figura 2. Fluxograma geral das etapas realizadas na seleção dos artigos.



RESULTADOS

Ao final da aplicação dos critérios de seleção, 14 trabalhos de pesquisa no Brasil foram elegíveis. Os dados foram subdivididos em seções, constando os autores, título do estudo, objetivo da pesquisa e os principais resultados obtidos na pesquisa (Quadro 1).

Quadro 1. Dados extraídos a partir dos trabalhos de pesquisas em autismo no Brasil.

AUTORES	TIPO	TÍTULO ORIGINAL	RESULTADOS / CONCLUSÃO
Guloksuz <i>et al.</i> ¹⁹	Artigo	Elevated plasma concentrations of S100 calcium-binding protein B and tumor necrosis factor alpha in children with autism spectrum disorders	As concentrações de S100B foram maiores em crianças com autismo grave em comparação com crianças com autismo leve-moderado. Indicando a relação da proteína codificada a partir desse gene no transtorno do espectro autista.
Sánchez-Sánchez <i>et al.</i> ²⁰	Artigo	Rare RELN Variants Affect Reelin-DAB1 Signal Transduction in Autism Spectrum Disorder	As variantes identificadas são deletérias e levam à secreção diminuída da Relina e à transdução do sinal Reelin-DAB1 prejudicada. Além disso, os resultados sugerem que a superativação da via mTORC1 pode funcionar como um segundo evento de impacto contribuindo para a regulação negativa da cascata Reelin-DAB1 em NPCs derivados do paciente.
Ribeiro <i>et al.</i> ²¹	Artigo	Evidence for Association Between OXTR Gene And ASD Clinical Phenotypes	As descobertas gerais sugerem que o gene <i>OXTR</i> pode desempenhar um papel no diagnóstico de autismo e em alguns de seus fenótipos clínicos, apoiados por estudos anteriores. Além disso, na análise de base familiar, foi observada uma tendência à associação com a susceptibilidade ao TEA para o rs1042778 (alelo G) (P = 0,066). Em uma abordagem bioinformática, demonstrou-se que o alelo rs1042778 (G) é determinante para a ligação do fator de transcrição MAZ.
Guzman <i>et al.</i> ²²	Artigo	Identification of Alterations Associated with Age in The Clustering Structure of Functional Brain Networks	Identificou-se duas regiões cerebrais para as quais os agrupamentos mudam com o tempo, sendo elas, o giro temporal médio esquerdo e o putâmen esquerdo. Como o índice de adequação da rede está associado à integração e à segregação. O resultado sugere que a região cerebral identificada desempenha um papel no desenvolvimento de sistemas cerebrais.
Russo <i>et al.</i> ²³	Artigo	Modeling the Interplay Between Neurons and Astrocytes in Autism Using Human Induced Pluripotent Stem Cells	Os neurônios derivados do TEA tiveram uma diminuição significativa na expressão gênica sináptica e nos níveis de proteínas, liberação de neurotransmissores de glutamato e, consequentemente, redução na taxa de disparo espontâneo. Observou-se que os astrócitos derivados do autismo interferiam no desenvolvimento neuronal adequado. Em contraponto, os astrócitos derivados do controle resgataram o fenótipo neuronal morfológico e os defeitos da sinaptogênese.
Griesi-Oliveira <i>et al.</i> ²⁴	Artigo	Actin Cytoskeleton Dynamics in Stem Cells from Autistic Individuals	Foi observado que as células-tronco de sete indivíduos com TEA apresentaram alterações dinâmicas da reconstrução de filamentos de actina. Os resultados sugerem que, pelo menos para um subgrupo de pacientes com TEA, a dinâmica da polimerização da actina é prejudicada.

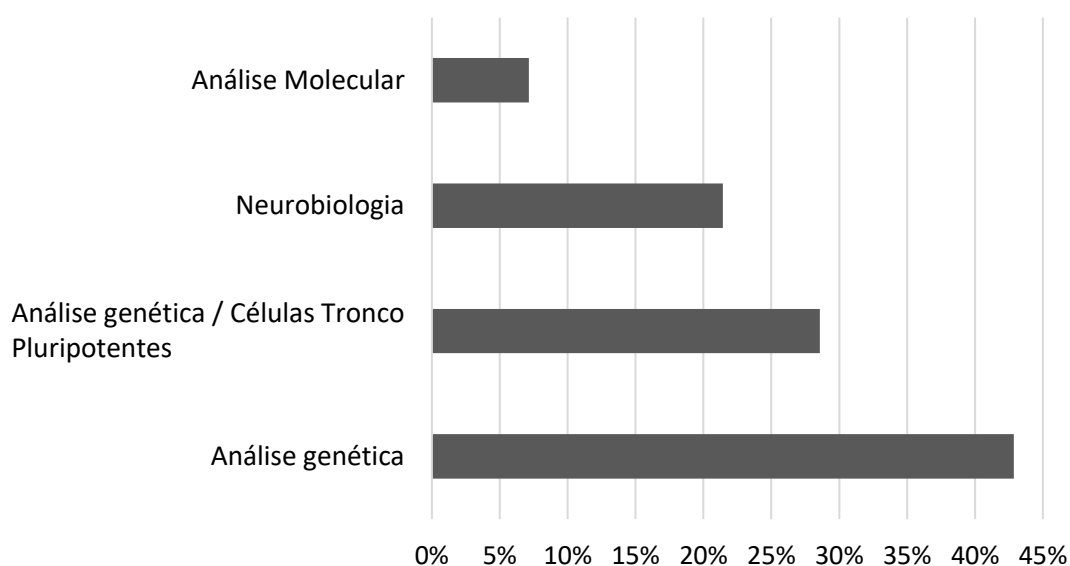
Quadro 1 (cont). Dados extraídos a partir dos trabalhos de pesquisas em autismo no Brasil.

AUTORES	TIPO	TÍTULO ORIGINAL	RESULTADOS / CONCLUSÃO
Antunes <i>et al.</i> ²⁵	Artigo	Mirror Neurons Modeled Through Spike-Timing-Dependent Plasticity Are Affected by Channelopathies Associated with Autism Spectrum Disorder.	Os resultados de simulação mostraram que correntes catiônicas ativadas por hiperpolarização prejudicada afetavam a função dos neurônios espelho entre os pares de neurônios neocorticais acoplados pela plasticidade sináptica dependente do tempo (STDP) em indivíduos autistas.
Ramos <i>et al.</i> ²⁶	Artigo	Abnormal Cortico-Cerebellar Functional Connectivity in Autism Spectrum Disorder	Descobriu-se que pessoas com autismo tiveram conectividade funcional diminuída entre o cerebelo e regiões corticais envolvidas em sistemas cognitivos que contribuem para as funções comumente afetadas no autismo.
Ferreira <i>et al.</i> ²⁷	Artigo	Screening for FMR1 Expanded Alleles in Patients with Autism Spectrum Disorders in Manaus, Northern Brazil	A frequência de expansões de CGG foram verificadas em 90 homens com autismo por análise molecular. Quatro deles tinham alelos intermediários e outros quatro apresentaram alelos pré-estratificados. Não foram encontrados alelos de mutação completa.
Sampaio <i>et al.</i> ²⁸	Artigo	Generation of An Induced Pluripotent Stem Cell Line from A Patient with Autism Spectrum Disorder and SCN2A Haploinsufficiency	A linha iPSC gerada expressa marcadores de pluripotência, apresenta um cariótipo normal e foi capaz de se diferenciar nas três camadas germinativas. Esta linha iPSC é uma ferramenta útil para modelar estudos de rastreamento de drogas e autismo.
Schuch <i>et al.</i> ²⁹	Artigo	Analysis of A Protein Network Related to Copy Number Variations In Autism Spectrum Disorder	Entre as 40 crianças analisadas, encontramos 14 CNVs potencialmente patogênicas, incluindo aquelas previamente associadas ao autismo (localizadas nas regiões 16p11.2, 15q11.2 e 7p21). A rede de autismo relacionada à CNV compreendia 90 proteínas e 754 nós e indicou a família de receptores olfativos como uma via significativa no TEA.
Chaves <i>et al.</i> ³⁰	Artigo	Long Contiguous Stretches of Homozygosity Detected by Chromosomal Microarrays (CMA) in Patients with Neurodevelopmental Disorders in The South of Brazil	Em 95% dos pacientes, pelo menos um longo trecho contíguo de homozigose (LCSH) foi detectado, um total de 1478 LCSH em 407 pacientes. Em 2,6%, os achados foram sugestivos de UPD. Por cerca de 8,5%, o LCSH sugere filhos do primeiro ao quinto ano, com maior probabilidade de ter um impacto clínico.
Nascimento ³¹	Dissertação	Análise Cromossômica Por Microarranjos Na Investigação De Alterações Genômicas Estruturais No Transtorno Do Espectro Autista - TEA	Observou-se predomínio de CNVs envolvendo os cromossomos X, 14, 15 e 22. Dentre todas as CNVs observadas neste estudo observamos predomínio de CNVs de ganhos em relação às CNVs de perdas e os genes que se destacaram foram: ST6GAL2, NUP155, WDR70, CHRNA7, TPPP, ZNF630, SSX6 e SPACA5.
Gonçalves ³²	Dissertação	Pesquisa De Alterações Genéticas Em Pacientes Com Transtorno Do Espectro Autista (TEA) Em Uma Amostra de Minas Gerais, Brasil: Uma Avaliação Genético-Molecular	Não foram detectadas alterações numéricas e estruturais ao cariótipol. Um (1,5%) de 65 pacientes apresentou Síndrome do X frágil. Dois pacientes tiveram diagnóstico molecular estabelecido com o kit SALSA MLPA P245-B1, uma deleção em 15q24, presente em uma paciente do sexo masculino, e uma outra deleção em 22q13, presente em um paciente do sexo feminino.

* CNVs: variação do número de cópias; iPSCs: Células tronco pluripotente induzidas; LCSH: Longos Trechos Contínuos De Homozigose; MLPA: Amplificação de Múltiplas Sondas Dependente de Ligação; TDAH: transtorno do déficit de atenção e hiperatividade; TEA: Transtorno do espectro autista; UPD: Dissomia uniparental.

Os estudos foram subdivididos por área, sendo possível verificar a maior e menor subárea de pesquisa, dentro do tempo definido para levantamento (Gráfico 1). A partir dos 14 trabalhos selecionados, foi possível delimitar o enquadramento da área de estudo especificada por meio da metodologia utilizada.

Gráfico 1. Percentual de artigos selecionados por tipo de análise.



DISCUSSÃO

As pesquisas elencadas na revisão analisaram a neurofisiologia do autismo por meio de variadas interfaces, dentre elas, as análises celulares, genéticas e neurofisiológicas. Nesse contexto, cabe ressaltar a variabilidade da etiologia genética que está subjacente ao transtorno em indivíduos não relacionados. As análises genéticas e a manipulação de células humanas realizadas no Brasil indicaram variações no número de cópias (CNVs) e

dezenas de genes relacionados a predisposição para o desenvolvimento de autismo.

Alguns genes estudados corroboram com os achados presentes na literatura internacional, ao identificarem alteração da expressão do gene *Reelina (RELN)*, via RhoA e via mTOR^{20,24}. A Reelina é fundamental para a laminação do sistema nervoso central (SNC), a via mTOR está implicada na poda neural e no neurodesenvolvimento e a via RhoA é fundamental para que ocorra a migração celular e a motilidade do citoesqueleto no SNC³³⁻³⁵.

Conforme identificando no estudo do gene *OXTR*, que codifica o receptor de ocitocina, os resultados gerais indicam alguns polimorfismos implicados na predisposição ao autismo, no fenótipo observado, na interação social e outros processos neurobiológicos^{21,29,31}.

Contudo, estudos moleculares voltados para a identificação da sobreposição genética entre o autismo e outros transtornos e síndromes são limitados no Brasil. Internacionalmente, algumas síndromes frequentemente observadas no autismo sindrômico são bem estudadas, como a síndrome de Rett e síndrome do X-frágil. No Brasil, os testes genéticos para essas duas síndromes são comumente solicitados na prática clínica, quando além de outros aspectos clínicos, há suspeita do transtorno em meninas e meninos, respectivamente²⁴.

O autismo pode estar presente em outras condições monogênicas ou alterações cromossômicas, como: Síndrome de Cohen, Síndrome de Cornelia de Lange, Esclerose

Tuberosa, Síndrome de Angelman, Síndrome De CHARGE, Neurofibromatose Tipo 1, Síndrome de Down, Síndrome de Noonan, Síndrome de Williams, Síndrome de Deleção 22q11.2, Síndrome de Joubert, Phelan-McDermid e outras³⁶, sendo relevante o estudo mais amplo do autismo sindrômico e seus mecanismos subjacentes.

A heterogeneidade desta neuroatipicidade é influenciada por múltiplos genes. Mutações raras, algumas ainda não identificadas na literatura, são um grande desafio no diagnóstico clínico, muitas vezes inviabilizando dissociar os indicadores primários dessas síndromes, das características do autismo que aparecem de forma secundária.

Na complementaridade das pesquisas genéticas, novas plataformas de mimetização de transtornos surgiram nos últimos tempos. Essa metodologia é realizada por meio da reprogramação de células somáticas, provenientes de indivíduos com a condição desejada para estudo e auxiliam nas análises que necessitariam de estudos invasivos ao longo do desenvolvimento embrionário^{24,28}.

A utilização de células somáticas é importante para a compreensão da diferenciação e migração de progenitores neuronais, por meio da indução dessas plataformas celulares em progenitores neurais²³.

Os estudos que abordaram a neuromorfofisiologia indicaram alterações na conectividade entre o cerebelo e as regiões corticais em indivíduos com autismo, bem como, alterações nos neurônios espelho^{22,25,26}. Contudo, diversas

regiões estão relacionadas ao comportamento autista, o que torna o mapeamento dessas modificações morfológicas um desafio para o diagnóstico³⁷.

Além desses achados, as alterações em neurotransmissores são descritas em estudos internacionais e se sobrepõe em outros transtornos. Como por exemplo, a sinapse GABAérgica, importante neurotransmissor inibitório, influenciando na sinalização do ácido gamma-aminobutírico (GABA) e relacionando-se com a sinalização em diferentes partes do cérebro. Os receptores GABA parecem ter um papel central na ansiedade e perturbações nestes alvos moleculares podem originar epilepsia, comumente presente em indivíduos com TEA³⁸. Dados recentes reforçam as alterações na sinalização GABAérgica e glutamatérgica em minicérebros derivados de indivíduos com autismo, o que contribui para as alterações fenótípicas observadas nesses indivíduos³⁹.

As alterações neurofisiológicas estão intrinsicamente relacionadas a alterações psiquiátricas para além do autismo. Embora pouco explorado nas pesquisas brasileiras, as alterações genéticas identificadas no TEA também estão sobrepostas a outras condições neuropsiquiátricas associadas, como: esquizofrenia, o transtorno bipolar, TDAH, Epilepsia, Transtorno de ansiedade, Transtorno depressivo e outros⁴⁰. Acredita-se que até 88% dos autistas apresentem alterações no processamento sensorial⁴¹. Cerca de 27% dos autistas possuem transtorno bipolar⁴² e até 35% desses indivíduos sofrem com esquizofrenia^{43,44}. A epilepsia,

condição comumente relacionada ao autismo, afeta até 46% desses indivíduos. Além disso, cerca de 10% das pessoas identificadas com autismo entre 40 e 60 anos desenvolvem Alzheimer⁴⁵.

Mesmo com todas as limitações no fomento da pesquisa no país, há pesquisas brasileiras nas áreas da saúde e ciências biológicas com resultados relevantes e que corroboram dados internacionais. Com relação aos artigos selecionados, poucos estudos em neurogenética humana foram selecionados, utilizando o intervalo entre os anos de 2017 e 2020. Esse fato pode ser justificado, em parte, devido aos processos e normas estabelecidas para a realização de pesquisas científicas utilizando seres humanos. Tendo em vista que os projetos experimentais ou observacionais em humanos devem ser aprovados por comitês de ética em pesquisa, sendo necessário cumprir exigências que garantam a proteção, segurança e dignidade dos participantes dessas pesquisas. Dessa forma, a pesquisa experimental em animais acaba sendo mais viável em muitos casos, mas a variação no organismo modelo pode não mimetizar as mesmas respostas observadas em humanos.

CONCLUSÃO

Embora muitos estudos estejam direcionados a compreensão das bases neurogenéticas do autismo, ainda se compreende pouco da sua etiologia. Nesse contexto, o crescimento exponencial de casos de autismo corrobora para

a relevância mundial das pesquisas voltadas para a identificação e compreensão dos fatores moleculares.

Com base na revisão realizada, foram identificadas 14 pesquisas brasileiras acerca dos fatores genéticos e neurobiológicos do TEA. As alterações genéticas interferem em vias bioquímicas responsáveis pelo desenvolvimento atípico do sistema nervoso central nos indivíduos com o transtorno. A respeito da transversalidade dos trabalhos, os instrumentos utilizados e os resultados obtidos estavam de acordo com a literatura internacional.

Por fim, evidencia-se a importância da abordagem neurogenética humana em novos estudos na população brasileira. Tendo em vista que, novas pesquisas podem propiciar a identificação de biomarcadores capazes de auxiliar no desenvolvimento de testes mais efetivos no diagnóstico mais precoce.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), FAPERJ (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro), UFF (Universidade Federal Fluminense) e UFRJ (Universidade Federal do Rio de Janeiro), Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Robertson CE, Baron-Cohen S. Sensory perception in autism. *Nature Rev Neurosci* 2017;18:671-84. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.112>
2. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, Washington A, Patrick M, DiRienzo M, *et al.* Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surv Summ* 2020;69:1-12. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6904a1>
3. Olusanya BO, Davis AC, Wertlieb D, Boo N-Y, Nair MKC, Halpern R, *et al.* Developmental disabilities among children younger than 5 years in 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Glob Health* 2018;6:e1100-21. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30309-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30309-7)
4. Posar A, Visconti P. Tribute to Grunya Efimovna Sukhareva, the woman who first described infantile autism. *J Ped Neurosci* 2017;12:300-1. https://doi.org/10.4103/jpn.JPN_46_17
5. Grant JE, Chamberlain SR. Expanding the definition of addiction: DSM-5 vs. ICD-11. *CNS Spectrums* 2016;21:300-3. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000183>
6. Brasil. Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista, e altera o § 3º do art. 98 da Lei nº 8.112, de 11 de dezembro de 1990. Lei nº 12.764. Brasília. 2012. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2012/lei/l12764.htm
7. Brasil. Ministério Da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde Da Pessoa Com Deficiência. Diretrizes de Atenção à Reabilitação Da Pessoa Com Transtornos Do Espectro Do Autismo (TEA). Brasília: MS; 2014. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_pessoa_autismo.pdf
8. Blumberg SJ, Zablotsky B, Avila RM, Colpe LJ, Pringle BA, Kogan MD. Diagnosis lost: Differences between children who had and who currently have an autism spectrum disorder diagnosis. *Autism* 2016;20:783-95. <https://doi.org/10.1177/1362361315607724>
9. Rylaarsdam L, Guemez-Gamboa A. Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder. *Front Cell Neurosci* 2019;13:1-15. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00385>
10. Takahashi N, Harada T, Nishimura T, Okumura A, Choi D, Iwabuchi T, *et al.* Association of Genetic Risks with Autism Spectrum Disorder and Early Neurodevelopmental Delays among Children without Intellectual Disability. *JAMA Network Open* 2020;3:1-9. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.21644>
11. Gaugler T, Klei L, Sanders SJ, Bodea CA, Goldberg AP, Lee AB, *et al.* Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nat Gen* 2014;46:881-5. <https://doi.org/10.1038/ng.3039>
12. Wiśniowiecka-Kowalik B, Nowakowska BA. Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder—current evidence in the field.

- J App Gen 2019;60:37-47. <https://doi.org/10.1007/s13353-018-00480-w>
13. Abrahams BS, Arking DE, Campbell DB, Mefford HC, Morrow EM, Weiss LA, et al. SFARI Gene 2.0: A community-driven knowledgebase for the autism spectrum disorders (ASDs). *Molecular Autism* 2013;4:2-4. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-36>
14. Feliciano P, Daniels AM, Snyder LG, Beaumont A, Camba A, Esler A, et al. SPARK: A US Cohort of 50,000 Families to Accelerate Autism Research. *Neuron* 2018;97:488-93. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.015>
15. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The Familial Risk of Autism. *JAMA* 2014;311:1770. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.4144>
16. Zhao H, Wang Q, Yan T, Zhang Y, Xu H, Yu H, et al. Maternal valproic acid exposure leads to neurogenesis defects and autism-like behaviors in non-human primates. *Translational Psychiatry* [Internet]. 2019; 21:9(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0608-1>
17. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism* 2017;8:13. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0121-4>
18. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5:1-10. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
19. Guloksuz SA, Abali O, Cetin EA, Gazioglu SB, Deniz G, Yildirim A, et al. Elevated plasma concentrations of S100 calcium-binding protein B and tumor necrosis factor alpha in children with autism spectrum disorders. *Rev Bras Psiquiatr* 2017;39:195-200. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2015-1843>
20. Sánchez-Sánchez SM, Magdalon J, Griesi-Oliveira K, Yamamoto GL, Santacruz-Perez C, Fogo M, et al. Rare RELN variants affect Reelin-DAB1 signal transduction in autism spectrum disorder. *Hum Mutat* 2018;39:1372-83. <https://doi.org/10.1002/humu.23584>
21. Ribeiro LOP, Vargas-Pinilla P, Kappel DB, Longo D, Ranzan J, Becker MM, et al. Evidence for Association Between OXTR Gene and ASD Clinical Phenotypes. *J Mol Neurosci* 2018;65:213-21. <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1088-0>
22. Guzman GEC, Sato JR, Vidal MC, Fujita A. Identification of alterations associated with age in the clustering structure of functional brain networks. *PLoS ONE* 2018;13:1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195906>
23. Russo FB, Freitas BC, Pignatari GC, Fernandes IR, Sebat J, Muotri AR, et al. Modeling the Interplay Between Neurons and Astrocytes in Autism Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Biol Psychiatry* 2018;83:569-78. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.09.021>
24. Griesi-Oliveira K, Suzuki AM, Alves AY, Mafra ACCN, Yamamoto GL, Ezquina S, et al. Actin cytoskeleton dynamics in stem cells from autistic individuals. *Sci Rep* 2018;8:1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29309-6>

25. Antunes G, Faria Da Silva SF, Simoes De Souza FM. Mirror Neurons Modeled Through Spike-Timing-Dependent Plasticity are Affected by Channelopathies Associated with Autism Spectrum Disorder. *Inter J Neural Systems* 2018;28:1-15. <https://doi.org/10.1142/S0129065717500587>
26. Ramos TC, Balardin JB, Sato JR, Fujita A. Abnormal cortico-cerebellar functional connectivity in autism spectrum disorder. *Front Syst Neurosci* 2019;12:1-7. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00074>
27. Ferreira JFB, Batista JS, Fantin C. Screening for fmr1 expanded alleles in patients with autism spectrum disorders in Manaus, Northern Brazil. *Anais Acad Bras Cienc* 2019;91:1-6. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201920180882>
28. Sampaio GLA, Martins GLS, Paredes BD, Nonaka CKV, Silva KN, Rossi EA, *et al.* Generation of an induced pluripotent stem cell line from a patient with autism spectrum disorder and SCN2A haploinsufficiency. *Stem Cell Res* 2019;39:101488. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2019.101488>
29. Schuch JB, Paixão-Côrtes VR, Longo D, Roman T, Riesgo RS, Ranzan J, *et al.* Analysis of a Protein Network Related to Copy Number Variations in Autism Spectrum Disorder. *J Mol Neurosci* 2019;69:140-9. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01343-7>
30. Chaves TF, Oliveira LF, Ocampos M, Barbato IT, Luca GR, Barbato Filho JH, *et al.* Long contiguous stretches of homozygosity detected by chromosomal microarrays (CMA) in patients with neurodevelopmental disorders in the South of Brazil. *BMC Med Genom* 2019;12:1-13. <https://doi.org/10.1186/s12920-019-0496-5>
31. Nascimento GR. Análise Cromossômica Por Microarranjo Na Investigação De Alterações Genômicas Estruturais No Transtorno Do Espectro Autista - TEA. *Ayon* 2017;8:55. <http://tede2.pucgoias.edu.br:8080/handle/tede/3706>
32. Gonçalves MS. Pesquisa De Alterações Genéticas Em Pacientes Com Transtorno Do Espectro Autista (Tea) Em Uma Amostra De Minas Gerais, Brasil: Uma Avaliação Genético-Molecular (Dissertação). Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2019. https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id_trabalho=7924928
33. Baek ST, Copeland B, Yun E-J, Kwon S-K, Guemez-Gamboa A, Schaffer AE, *et al.* An AKT3-FOXG1-reelin network underlies defective migration in human focal malformations of cortical development. *Nat Med* 2015;21:1445-54. <https://doi.org/10.1038/nm.3982>
34. Lieberman O, Pigulevskiy I, Post M, Sulzer D, Santini E. mTOR suppresses macroautophagy during postnatal development of the striatum. *BioRxiv* 2019;423:536680. <https://doi.org/10.1101/536680>
35. Trifonova EA, Klimenko AI, Mustafin ZS, Lashin SA, Kochetov AV. The mTOR signaling pathway activity and vitamin d availability control the expression of most autism predisposition genes. *International J Mol Sci* 2019;20:1-14. <https://doi.org/10.3390/ijms20246332>

36. Richards C, Jones C, Groves L, Moss J, Oliver C. Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatr* 2015;2:909-16. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00376-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00376-4)
37. Postema MC, van Rooij D, Anagnostou E, Arango C, Auzias G, Behrmann M, *et al.* Altered structural brain asymmetry in autism spectrum disorder in a study of 54 datasets. *Nature Comm* 2019;10:1-12. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13005-8>
38. Yang S, Guo X, Dong X, Han Y, Gao L, Su Y, *et al.* GABAA receptor subunit gene polymorphisms predict symptom-based and developmental deficits in Chinese Han children and adolescents with autistic spectrum disorders. *Sci Rep* 2017;7:1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03666-0>
39. Lunden JW, Durens M, Phillips AW, Nestor MW. Cortical interneuron function in autism spectrum condition. *Ped Res* 2019;85:146-54. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0214-6>
40. Romero M, Aguilar JM, Del-Rey-Mejías Á, *et al.* Psychiatric comorbidities in autism spectrum disorder: A comparative study between DSM-IV-TR and DSM-5 diagnosis. *Inter J Clin Health Psychol* 2016;16:266-75. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2016.03.001>
41. El-Ansary A, Hassan WM, Qasem H, Das UN. Identification of biomarkers of impaired sensory profiles among autistic patients. *PLoS One* 2016;11:1-19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164153>
42. Croen LA, Zerbo O, Qian Y, Massolo ML, Rich S, Sidney S, *et al.* The health status of adults on the autism spectrum. *Autism* 2015;19:814-23. <https://doi.org/10.1177/1362361315577517>
43. Chisholm K, Lin A, Abu-Akel A, Wood SJ. The association between autism and schizophrenia spectrum disorders: A review of eight alternate models of co-occurrence. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;55:173-83. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.04.012>
44. Grove J, Ripke S, Als TD, Mattheisen M, Walters RK, Won H, *et al.* Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Gen* 2019;51:431-44. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0344-8>
45. Plana-Ripoll O, Pedersen CB, Holtz Y, Benros ME, Dalsgaard S, Jonge P, *et al.* Exploring Comorbidity Within Mental Disorders among a Danish National Population. *JAMA Psychiatr* 2019;76:259-70. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3658>