

ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

TALITA DA SILVA FRANÇA

ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DO AUTISMO COM ENFOQUE NA
MORFOFISIOLOGIA NEURONAL

RIO DE JANEIRO
2016

TALITA DA SILVA FRANÇA

ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DO AUTISMO COM ENFOQUE NA
MORFOFISIOLOGIA NEURONAL

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico de Nivel Médio em Saúde com Habilitação em Análises Clínicas.

ORIENTADOR: Leandro Medrado

RIO DE JANEIRO
2016

TALITA DA SILVA FRANÇA

ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DO AUTISMO COM ENFOQUE NA
MORFOFISIOLOGIA NEURONAL

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico de Nivel Médio em Saúde com Habilitação em Análises Clínicas.

Aprovado em ____ / ____ / _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Msc. Leandro Medrado (Orientador) – EPSJV/FIOCRUZ

Prof. Msc. Flávio Henrique Marcolino da Paixão - EPSJV/FIOCRUZ

Prof. Msc. Daniel Souza - EPSJV/FIOCRUZ

*A Ivanildes, minha mãe, exemplo
de mulher dedicada e por ser
meu alicerce sempre.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, pelo dom da vida e por ter colocado no meu caminho essa oportunidade. Aos meus pais, por todo incentivo e auxílio. Aos amigos e familiares, por toda ajuda, apoio e alegrias. A todos os professores, por repassar não somente o conhecimento racional, mas pela manifestação de caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional. Em especial ao meu orientador, Leandro Medrado, pelo apoio e auxílio no processo de escrita desta monografia. E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

“Nas grandes batalhas da vida, o primeiro passo para a vitória é o desejo de vencer”

(Mahatma Gandhi)

RESUMO:

Autismo é um termo usado para descrever uma síndrome que apresenta várias denominações, como: Transtorno Global do Desenvolvimento (TGD), Transtorno Invasivo do Desenvolvimento (TID), Transtorno do Espectro Autista (TEA), entre outros. Tais denominações são aplicadas a manifestações que afetam a capacidade de comunicação, relacionamento social e capacidade intelectual. Esse transtorno apresenta diferentes etiologias ainda não comprovadas, mas o embate acadêmico se dá entre as causas genéticas e o desenvolvimento do cérebro autista. Os neurônios do paciente com autismo são mais curtos e as quantidades de espinhas neuronais também são menores, assim essas alterações implicam de maneira problema. Quanto maior a complicação nos neurônios dos autistas, maior é o grau da síndrome. Com aplicação de drogas experimentais o neurônio afetado pela síndrome pode reverter e se tornar um neurônio sem o transtorno, mas essas drogas aplicadas em grande escala trazem sérias consequências (LOPES, Renato 2014). Esse trabalho propõe um levantamento bibliográfico que possa estimular o aprofundamento em questão, com enfoque nas alterações referentes à morfofisiologia neuronal e suas influências no transtorno autista, fazendo associação com as disciplinas estudadas ao longo de todo o curso técnico de análises clínicas.

PALAVRAS-CHAVE:

Autismo; Síndrome; Deficiência; Neurobiologia; Neurologia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Demosntração do defeito molecular.....	24.
Figura 2 - Loci do genoma humano.....	25.
Figura 3 – Proteínas da sinapse autista.....	29.
Figura 4 – Comparação das sinapses de indivíduos autistas e normais.....	34.
Figura 5 – Neurônios morfologicamente distintos.....	35.
Figura 6 – Espinhas dendríticas comparação autistas e normais.....	36.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Síndromes e doenças que são confundidas com o Autismo.....	19.
Tabela 2 – Efeitos do Ácido Valproico no organismo.....	22.

LISTA DE ABREVIATURAS

TGD - Transtorno Global do Desenvolvimento
TID - Transtorno Invasivo do Desenvolvimento
TEA - Transtorno do Espectro Autista
CID - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
DSM - Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais
ELISA - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
IL – Inter Leucina
TNF – Fator de Necrose Tumoral
NMDA - N-metil D-Aspartato.
AGAT - Arginina Glicina Amidinotransferase
GAMT - Guanidinoacetato Metiltransferase
GABA - Ácido gama-aminobutírico
NRXN - Neuroxinas
NLGL – Neuroliginas
CDHS – Caderinas
iPSCs - células pluripotentes induzidas
RTT – Síndrome de Rett
BDNF - Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
RNA – Ácido ribonucleico

Sumário

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 OBJETIVOS	12
1.1.1 Objetivos Específico	12
1.1.2 Metodos.....	13
1.1.3 Justificativa.....	13
2 AUTISMO	13
2.1 HISTÓRICO DO AUTISMO	13
2.2. Critérios de diagnóstico	17
2.3 Etiologia.....	18
2.3.1 Fatores de risco.....	21
3 BASES GENÉTICAS DO AUTISMO	23
3.1 PROTEÍNAS SHANK	24
3.2 Ampla Variação Cromossomica do Autismo	25
3.2.1 Cromossomos 2 e 7	25
3.3.2 Outros Cromossomos	26
4 NEUROBIOLOGIA DO AUTISMO	27
4.1 METABOLISMO CEREBRAL	27
4.2 Receptores de Proteínas na Sinapse Autista	28
4.2.1 Neurotransmissores Participantes	32
4.2.2 Principais Receptores de Sinapses Inibitórias e Exibitórias	32
4.3 Alterações Morfológicas Neurais	33
4.3.1 Deformidades na Espinha Dendrítica que Implicam no Autismo	35
5 CONCLUSÃO	36
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

1 INTRODUÇÃO

O autismo é uma severa desordem da personalidade, que se manifesta na infância precoce por um anormal desenvolvimento de linguagem e relações com os outros (GILLIVRAY et al,1986). Ainda nos dias de hoje, não há um conceito concreto do que seja o autismo, pois os indivíduos que o apresentam podem se encaixar em várias categorias: crianças que falam; crianças com pouco ou nenhum contato visual e outras com um tipo de relacionamento fora do comum; crianças com deficiência mental e outras com um nível de desenvolvimento adequado para a sua idade (LAMPREIA,2004).

Graças a essa variedade de categorias e sintomas, o Autismo é uma síndrome que apresenta várias denominações possíveis, como: Transtorno Global do Desenvolvimento (TGD), Transtorno Invasivo do Desenvolvimento (TID), Transtorno do Espectro Autista (TEA), entre outros. Mas na edição do Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Americana de Psiquiatria (DMS-5) publicado em 2013, o autismo está representado por apenas uma única categoria: Transtornos do Espectro Autista (TEA) (PEREIRA et al,2012).

O autismo ocorre em diferentes graus que são definidos apenas a partir do diagnóstico do transtorno. Esses graus são: Síndrome de Asperger, Síndrome de Rett e Transtorno Desintegrativo da Infância. Essas denominações são aplicadas a manifestações que afetam a capacidade de comunicação, o relacionamento social e produzem alguns graus de deficiência intelectual.

Tais manifestações geralmente ocorrem no meio social, onde o indivíduo autista se fecha no seu próprio mundo com um interesse particular que geralmente está voltado para a área de ciências exatas, atividade física. Lembrando que o autista tem um afastamento do “mundo real”, e também apresentam negação à pessoas que tentam ensinar algo à eles e com grande dificuldade para compreender as regras do convívio social e aspectos da comunicação não verbal.

Ao longo do tempo os conceitos teóricos sobre a etiologia do autismo foram mudando, mas apresenta ainda diferentes etiologias que não foram devidamente comprovadas.

1.1 OBJETIVOS:

Esse projeto tem como objetivo principal, discutir as causas neurobiológicas e a sua interferência no transtorno autista.

1.1.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Realizar uma caracterização geral do autismo;
- Compreender os aspectos da neurobiologia, referentes à morfofisiologia neuronal e suas influencias no transtorno autista.

1.1.2 METODO:

Serão utilizadas as bases de dados Scielo, PubMed, BVS, revistas científicas e livros com reconhecida confiabilidade científicos, e as principais palavras-chaves utilizadas na busca são autismo, causas do autismo, neurologia do autismo e neurobiologia.

1.1.3 JUSTIFICATIVAS:

Essa discussão propõe um aprofundamento científico e intelectual sobre o autismo, tendo em vista sua importância enquanto questão de saúde: O índice de ocorrência deste transtorno aumenta significativamente a cada ano, suscitando diversas reflexões sobre a causa deste crescimento, mas ainda não se encontra uma resposta para isto. Em 1990 a ocorrência era de um caso a cada 2.500 crianças, em 2010 era de um caso a cada 110 crianças e em 2013 um estudo da Universidade de Cambridge (referencia) revelou que a ocorrência atual era de um caso a cada 58 crianças. Segundo a ONU (referencia) existem mais de 70 milhões de pessoas com autismo, o que leva alguns psiquiatras a sugerir a possibilidade de uma epidemia, com a ressalva de que esta síndrome atinge todas as classes sociais.

Outro fator que justifica a realização deste trabalho de pesquisa é a possibilidade de se construir de forma integrada os conhecimentos, graças às possibilidades de associação com as disciplinas estudadas ao longo de todo o ensino técnico de análises clínicas, auxiliando no entendimento mais amplo desta questão.

2 AUTISMO

2.1 – HISTÓRICO DO AUTISMO

O autismo é um dos assuntos mais estudados e analisados atualmente no meio científico, mas para ser compreendido com mais clareza é preciso se estudar o assunto desde a sua descoberta.

A palavra “autismo” foi utilizada pela primeira vez em 1911 por Bleuer, para descrever a perda de contato com a realidade e a impossibilidade de comunicação (GADIA et al, 2004). Porém, apenas em 1943 o psiquiatra Leo Kanner descreveu o autismo como uma doença, inicialmente como um Distúrbio Autístico do Contato Afetivo, que apresentava características comportamentais muito específicas, como: perturbações afetivas, solidão, inabilidade no uso de linguagem para comunicação e incidência predominante no sexo masculino.

Com isso, a primeira teoria sobre o autismo foi iniciada. A teoria psicanalítica em função ao transtorno, tem como ponto central explicar o funcionamento mental, os estados afetivos e o modo como os indivíduos se relacionam com as pessoas. (BOSA e CALLIAS,1999). Segundo Kanner, as crianças autistas sofriam de uma inabilidade inata no modo de se relacionar emocionalmente com outras pessoas:

“ We must, then, assume that these children have come into the world with innate inability to from the usual, biologically provided

affective contact with people, just as other children come into the world with innate physical or intellectual handicaps.”¹
(KANNER, 1943. Pág250)

Logo a seguir, em 1944, Hans Asperger descreveu o transtorno como um distúrbio, denominado Psicopatia Autística com características semelhantes ao estudo de Kanner (TAMANAHA et al, 2008). Asperger teve um estudo mais aprofundado sobre o assunto, descrevendo alguns casos clínicos, e tendo como base para o levantamento desses casos clínicos o histórico familiar, aspectos físicos e comportamentais, além de testes de inteligência com ênfase na educação dos pacientes.

Com a evolução da teoria psicanalítica, foi levantada a hipótese que haveria ligação entre o autismo e a depressão materna, pelo fato da depressão interferir na capacidade da mãe de cuidar e envolver-se emocionalmente com o bebê (KANNER e EISENBERG,1956). Assim, com as duas publicações de Kanner, o autismo passou a ser relacionado a causas psicogênicas, identificadas com base em observações clínicas e na abordagem psicanalítica.

Com o estudo de Asperger outra teoria surgiu, a teoria afetiva, que propõe uma etiologia racional e considera o autismo um sintoma do quadro clínico de Psicose Infantil (TAMANAHA et al, 2008). Atualmente, Essa teoria ainda é confundida com a psicanalítica mas alguns estudiosos sugerem que o autismo deve ser compreendido apenas como uma condição patológica.

Ambos estudos foram aceitos mundialmente na literatura e na comunidade científica. As descrições de Kanner foram as mais aceitas, pois a etiologia descrita em seu estudo relacionava as alterações no desenvolvimento psicoafetivo do indivíduo com o caráter intelectual dos pais, e esta hipótese etiológica foi um dos mais importantes precursores para o avanço nos estudos do autismo, que ainda hoje gera muitas controvérsias.

Melaine Klein e Margaret Mahler foram as pioneiras no reconhecimento e tratamento do autismo por meio da psicanálise. Klein explicava o autismo por meio da inibição do desenvolvimento, e o descrevia como a sensação do conflito entre a vida e a morte (KLEIN,1965). Essa inibição teria sua origem na combinação das defesas primitivas e excessivas do ego, que geraria um bloqueio da percepção da realidade e desenvolvimento da fantasias, que resultaria em um déficit, caracterizando então a síndrome autista.

Mahler analisou as diferentes fases no processo de desenvolvimento psicológico de um bebê e concluiu que nas primeiras semanas de vida todo bebê teria o transtorno autista. Ela baseia esta afirmação na ideia de que nessa fase o bebê passa por um estado de desorientação alucinatória primitiva, no qual ocorre uma falta de consciência do indivíduo (MAHLER,1968). Ela desenvolveu suas ideias a partir da sua própria teoria

¹ "Devemos, então, supor que essas crianças vieram ao mundo com incapacidade inata para a partir do, contato afetivo habitual biologicamente fornecida com as pessoas, assim como as outras crianças vêm para a palavra com deficiências físicas ou intelectuais inatas."

evolutiva, na qual o autismo se encaixa em um subgrupo das psicoses infantis, apresentando vários sintomas, dentro dos quais os que mais se destacam são as dificuldades de integrar as sensações vindas do mundo externo e as do mundo interno, tendo a mãe como a representante do mundo exterior (BOSA e CALLIAS,1999).

No mesmo ano, Michael Rutter discutiu os diferentes pontos de vista do autismo, inicialmente comparando o autismo, a esquizofrenia e a psicose infantil igualmente a Mahler. E suas diferenças existentes entre as abordagens psicogênica e orgânica com enfoque ao estudo do Sistema Nervoso Central e a princípio foi o primeiro autor a discutir as bases genéticas do Autismo Infantil, com enfoque nas alterações da linguagem e nas anormalidades apresentadas pelos indivíduos (TAMANAHHA et al,2008).

O mesmo autor propôs critérios diagnósticos, entre os quais a necessidade da observação comportamental do indivíduo (RUTTER,1978). Ele apresentava como critérios a perda do interesse social e da responsividade, alterações de linguagem que vão desde a ausência de fala até o uso peculiar da mesma; comportamentos anormais e início precoce, ou seja, antes dos 30 meses de vida.

Em 1975, Frances Tustin classificou o autismo em quatro tipos: 1) Autismo primário normal; 2) Autismo primário anormal; 3) Autismo secundário encapsulado, e 4) Autismo secundário regressivo. Além desta classificação, segundo seu estudo, ao nascer a criança seria inserida em uma matriz social, onde teria condições para que ela vivesse uma ilusão de continuidade da mãe, por meio de se sentir protegida pela a mãe. Essa ilusão seria uma espécie de catástrofe, pois a criança não apresentaria ego suficientemente desenvolvido, logo, poderia sofrer de depressão psicótica (VARGAS e SCHMIDT, 2012).

Um ano mais tarde, Lorna Wing concluiu em seus estudos sobre o autismo que os portadores deste distúrbio apresentam déficits em três áreas: imaginação, socialização e comunicação. Estes aspectos são conhecidos como “Tríade Wing”. Ela destaca que o autismo é uma desordem que envolve um prejuízo orgânico, provocado por um bombardeamento de sensações, que se denominaria de “Colapso Depressivo Crônico” (TUSTIN, 1981). Assim, as funções psicológicas do indivíduo doente começariam a ser denominadas de *continuum* ou *spectrum* do autismo, demonstrando que não é preciso uma escala de transtorno, e sim a relação das alterações comportamentais com os diferentes graus de severidade.

A partir dos anos 80, os teóricos cognitivistas passaram a se interessar pelo autismo, apresentando explicações diferenciadas. Para esses teóricos, os aspectos cognitivos se destacam sobre os afetivos na explicação sobre o déficit primário na tríade das crianças com transtorno. Com isso, Baron-Cohen apresenta o conceito da Teoria da Mente, que tem como origem a filosofia. Segundo Baron-Cohen, essa teoria tem a capacidade de atribuir estado mentais a outras pessoas e prever o comportamento das mesmas em função da mentalidade. (VARGAS e SCHMIDT,2012).

No final da década de 1980, alguns autores passaram a pesquisar com mais minúcia a dificuldade social e desenvolvimentista. Os principais autores dessa posição são Trevarthen, Hobson e Dawson (LAMPREIA,2004), mas ainda há autores que defendem a teoria da mente, que apresenta que os autistas não possuem habilidade de imaginar e compreender o estado mental dos outros, pois apresentam o mecanismo cognitivo inato (FRITH,2000) e (BARON e COHEN,2000).

Em 1988,um estudo demonstrou que antes que os bebês autistas comecem a falar, eles não usam sons para se comunicar, logo, esse fato traz como consequência no desenvolvimento a falta de comunicação por meio de gestos e uma falta de uso social das habilidades de linguagem (RUTTER e SCHOPLER,1988; LAMPREIA,2004).

Dawson e Galpert (1986) descrevem em seu estudo que a falta de aconchego e o contato visual no colo da mãe ao nascer pode desencadear uma falta de expressão facial, fazendo com que raramente o bebê chore ou ria. A junção de quatro estudos mais renomados das décadas de 80 e 90 levam à conclusão de que a prevalência deste transtorno é quatro vezes maior em meninos do que em meninas, e há evidências de que quando afeta meninas, o grau de autismo é mais severo. Isso pode ser explicado pela tendência de meninas com autismo apresentarem QI^2 mais baixo do que os meninos (RUTTER,1985; WING,1981; LORD e SCHOPLER,1985; WING,1996).

No início dos anos 90, Christopher Gilbert, complementa o estudo de Wing. Esse autor relata que as desordens do autismo podem variar desde severos prejuízos sociais, associados à severa deficiência mental – Síndrome de Kanner – passando por prejuízos sociais, associados ao retardo mental moderado, até a inteligência quase normal ou normal – Síndrome de Asperger.

Um termo incluso no Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM,1980), publicado pela Associação Psiquiátrica Americana, passa a ser questionado por autores como Frith e Happé (1991), pois segundo eles o termo *pervasive developmental disorder*³ (PDD) mostra que as desordens não afetavam todas as funções de todos os níveis de comprometimento – biológico, cognitivo, comportamental e social -. Com isso, foi sugerido que a classificação PDD fosse substituída por *autistic spectrum disorder*⁴ (ASD).

Esses mesmos autores passam a considerar a Síndrome de Asperger como um tipo de autismo, e incluem que as manifestações comportamentais podem variar de acordo com a idade e habilidade específica avaliada, e as alterações na comunicação, socialização e imaginação estão presentes ao longo de todos os estágios de desenvolvimento. Assim, o autismo passa a ser visto como uma síndrome que comporta subtipos variados, com aspectos sintomatológicos dependendo do grau do comprometimento cognitivo (VARGAS e SCHMIDT, 2012).

²QI significa: Quociente de Inteligência, é um fator que mede a inteligência das pessoas por meio de testes específicos.

³ Transtorno Invasivo Pervasivo do Desenvolvimento

⁴ Transtorno do Espectro Autístico

As percepções sobre o autismo são muito atuais e limitadas, a partir disso é possível observar que ainda não há teorias sobre o comportamento biológico e as alterações que ocorrem e como influenciam no transtorno. Isso traz consequências para a conclusão do termo autismo.

2.2 – CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

Ainda na década de 70 o autismo era associado à esquizofrenia pela Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-9, 1979) e tinha como nomenclatura Psicose Infantil ou Síndrome de Kanner. Neste manual, era descrito que desde o nascimento até os primeiros 30 meses a linguagem e a comunicação estão restritas a respostas a estímulos auditivos anormais com severos problemas no entendimento da linguagem falada. Além disso, era citada a fala atrasada, a estrutura gramatical imatura e a inabilidade para usar termos abstratos (VARGAS e SCHMIDT, 2012).

No CID-10 (1993), o autismo já é apresentado como Transtorno Global do Desenvolvimento (TGD) e ainda é caracterizado por um desenvolvimento anormal ou alterado, que se manifesta antes dos três anos de idade com perturbação em três domínios: 1) interações sociais; 2) comunicação; 3) comportamento restrito e repetitivo.

Neste manual a incidência populacional era de torno de 2-5 indivíduos com autismo para 10.000 nascimentos e o predomínio maior no sexo masculino. Porém, estudos apresentados atualmente pelo Departamento de Ciências da Universidade de Cambridge, revelam que a incidência é de 1 caso a cada 58 crianças, e essa informação é complementada pela fala da ONU, que afirma existirem atualmente mais de 70 milhões de pessoas com autismo no mundo.

O Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais III (DSM – III), apresenta o autismo como um *continuum* de “características autistas” que podem ocorrer em várias outras pessoas além das que têm a síndrome de Kanner. Os critérios do DSM – III são mais detalhados que o CID-9 e apresentam três aspectos: 1) Incapacidade de estabelecer relações interpessoais; 2) Deterioração da comunicação; 3) Respostas estranhas ao meio social.

Em 1994, os sistemas de classificação DSM – IV e CID-10 se tornaram equivalentes para evitar equívocos entre pesquisadores.

Embora termos como “psicose” e “esquizofrenia da infância” já tenham sido usados como referência a indivíduos com essas condições, evidências consideráveis sugerem que os Transtornos Invasivos do Desenvolvimento são distintos da Esquizofrenia(entretanto, um indivíduo com Transtorno Invasivo do Desenvolvimento ocasionalmente pode, mais tarde, desenvolver Esquizofrenia) (DSM-1994).

Como esses meios de diagnósticos, é possível diagnosticar pelo menos 96 quadros clínicos de autismo, combinando os critérios de interação social, comunicação e padrões restritivos e repetitivos (LAMPREIA, 2004). Essa grande quantidade de quadros clínicos influencia para a conclusão do termo Autismo. Mesmo desatualizados, são os mais utilizados para o diagnóstico superficial. Recentemente alguns hospitais das redes particulares realizam exames psicológicos e neurológicos para a conclusão do caso clínico.

Então, no DSM –IV-TR (2003), houve alterações textuais, o termo classificatório para o autismo passa a ser nomeado como Transtornos Globais do Desenvolvimento (TGDs), que se caracterizam pelo comprometimento severo e invasivo em três áreas do desenvolvimento: habilidades de interação social recíproca, habilidades de comunicação, e presença de comportamentos e interesses estereotipados. E são incluídas cinco categorias diagnosticas: Transtorno Autista, o Transtorno de Rett, Transtorno de Rett, Transtorno Desintegrativo da Infância, Transtorno de Asperger e Transtorno Global do Desenvolvimento sem outra especificação, a última citada é a amplamente aceita para classificar o autismo (VARGAS e SCHMIDT,2012).

2.3 - ETIOLOGIA

Com o seu grande aspecto de gravidade, o autismo é conhecido atualmente por apresentar inúmeras etiologias. A partir disso, alguns autores explicam de forma diferente o autismo e sua etiologia. Essas formas são muito conhecidas como o autismo “sindrômico” e autismo “idiopático”. Estas são as discutidas hoje em dia, não havendo aparentemente outras formas.

O autismo “sindrômico”, não se relaciona apenas com uma causa já definida e geralmente os aspectos físicos de outras síndromes auxiliam para o entendimento deste “tipo” de autismo. Em geral, a epilepsia é a principal doença que se funde com o autismo - aproximadamente 30% das crianças com autismo desenvolvem crises epiléticas ou alterações eletroencefalográficas⁵ - (PEREIRA et al,2012). Com base nesses dados, estudiosos levantam a possibilidade do autismo ser decorrente de um processo epilético que pode interferir no funcionamento de redes específicas atreladas à comunicação social, como por exemplo o sistema límbico⁶ (DEONNA et al,2009).

Alguns exemplos de autismo “sindrômico” incluem outras síndromes, como a Esclerose Tuberosa, Síndrome de Angelman, Esquizofrenia, Síndrome de Rett e a Síndrome do X-Frágil (RAPIN e TUCHMAN, 2009). Das síndromes citadas anteriormente, duas se destacam:

⁵ A eletroencefalografia (EEG) é o estudo do registro gráfico das correntes elétricas desenvolvidas no encéfalo

⁶ O sistema límbico tem formato de anel cortical e é um conjunto de estruturas do cérebro que são responsáveis primordialmente por controlar as emoções e secundariamente participa das funções de aprendizado e memória, podendo também participar do sistema endócrino.

- Na *Síndrome do X-Frágil*, o indivíduo apresenta atraso no desenvolvimento da linguagem e das funções motoras. O gene responsável se localiza no cromossomo X – Xq27.3 com grande incidência no sexo masculino. Em 99% dos casos a doença está ligada à perda de função do gene *FMRI* (ALMEIDA, 2014). Destes indivíduos com X- Frágil, 30% apresentam comportamentos de espectro autista, entretanto, há uma discordância sobre o grau de prevalência do X- Frágil em pacientes com autismo, e a taxa varia em média de 7-8% (CARVALHEIRA et al, 2004).
- A *Síndrome de Rett*, é uma doença neurológica que tem como gene responsável o MeCP2, e está ligado ao cromossoma X. É letal em meninos e apresentada em meninas com o fenótipo de Rett (ALMEIDA, 2014). Após os 18 meses de idade, as habilidades adquiridas como fala e capacidade motora são perdidas e substituídas por movimentos repetitivos e involuntários das mãos, características marcantes da doença.

O autismo “idiopático” está presente nos casos em que não há biomarcadores, logo não apresentando uma etiologia biológica específica, sendo este o de maior prevalência 90 a 95% dos casos. Esse tipo é o grande foco do estudo científico, pois envolve mais de 10 tipos de genes (RAPIN e TUCHMAN,2009; ALMEIDA,2014).

Além disso, outras síndromes e doenças são confundidas com o autismo, e se diferenciam em alguns aspectos:

TABELA 1 – Apresentação de várias síndromes e doenças que são confundidas com o autismo, e suas respectivas descrições e particularidades.

	Definição	Surgimento	Semelhanças	Diferenças
Hiperlexia	Habilidade precoce em decodificar palavras sem a presença de instrução formal.	Entre dois e três anos de idade, demonstrando capacidade de leitura antes dos cinco.	Existecomportamento social atípico, o que faz com que seja confundida com a Síndrome de Asperger.	Tendem a perder as características autistas conforme desenvolvem as habilidades de linguagem.
Hiperatividade	Estado excessivo de atividade mental (fluxo intenso de pensamento) ou física.	Durante a infância e afeta principalmente o sexo masculino.	Em pessoas com TEA a hiperatividade é ritmizada.	Não há dificuldade de socialização, apenas de concentração e de aprendizado.
X-Frágil	Condição genética associada a debilidades intelectuais, problemas de aprendizado e de comportamento.	Pode ser diagnosticada durante o pré-natal por meio da análise de DNA.	Ansiedade, comportamento hiperativo ou impulsivo, afeta a comunicação.	Pode ser identificada por exame genético e também características físicas.

Depressão	Doença psiquiátrica que provoca a alteração do humor.	Manifesta-se entre os 6 e 12 anos de vida.	Dificuldade de concentração, falta de iniciativa, isolamento e apatia, cansaço, fraqueza e agressividade.	Não há estereotípias motoras.
Síndrome de Rett	Doença com causa genética associada a mutações no gene.	Entre os 2 e 4 anos de vida.	Comprometimento da linguagem, dificuldade de interação social nos anos pré-escolares.	Desaceleração do crescimento craniano, perda de habilidades manuais voluntárias adquiridas anteriormente, etc.
Dislexia	Dificuldade das áreas de leitura, escrita e soletração.	Identificado tardiamente durante a alfabetização.	Ocorrem incapacidades linguísticas.	Não há presença dos padrões de comportamentos repetitivos e estereotipados.

FONTE: Revista Ler e Saber – Edição: Autismo.

As discussões sobre as causas neurogênicas se destacam no meio acadêmico. Algumas pesquisas clínicas, neurofisiológicas e análises de imagens cerebrais, sugerem que o autismo seja a expressão de um desenvolvimento cerebral atípico. Essa visão fisiopatológica dos transtornos do desenvolvimento, atribui uma antítese à “doença” com o sentido de uma única condição genética, não-genética ou um dano cerebral como causa frequente do autismo (RAPIN e TUCHMAN,2009).

As alterações cerebrais, incluem componentes de diversas áreas neocorticais, que estão sob controle de cascatas de genes específicos. Há redes epigenéticas⁷ reguladoras – que agregam as características dos organismos, onde há estabilidade em divisões celulares, sem modificar a sequência de DNA - algumas delas controladas por genes semelhantes ao MeCP2, que causa a Síndrome de Rett, que influencia nas redes neuronais e no aumento das sinapses (ZOGHBI,2003).

A junção de anormalidades citogenéticas - defeitos genéticos mendelianos simples e anormalidades mitocondriais - tem sido identificada em crianças com autismo. Entretanto, nem todos os portadores dessas anormalidades genéticas são autistas. Dado que a esclerose tuberosa não apresenta um defeito do gene em si, mas a carga e a localização dos tubérculos irão determinar se o portador será ou não autista (ASANO et al, 2001; BOLTON, 2004).

Entretanto, as consequências de mutações de um ou de vários genes, em cada indivíduo autista é modulada pelo background genético e por experiências ambientais particulares

⁷ Refere-se a características de organismos uni e pluricelulares que são estáveis durante as diversas divisões celulares, porém que não envolvem mudanças na sequência de DNA do organismo.

do indivíduo, onde se vai a encontro com a variedade dos fenótipos autistas (RAPIN e TUCHMAN,2009). Tal variedade é definida a partir do pensamento que não há somente um tipo exclusivo de autismo, portando se diz que esse transtorno apresenta um espectro.

2.3.1 – FATORES DE RISCO

- **Sexo:** Na perspectiva epidemiológica o autismo apresenta um grupo de risco, que neste caso é o sexo masculino, pois é mais afetado que o feminino. Numa equivalência que entre 4-5 crianças com autismo 3 são do sexo masculino (DOMINGUES, 2009). Alguns estudiosos levantam a hipótese de relação entre raça e etnias, apresentando que países mais pobres e com o acesso à saúde precário têm índices de autismo elevado. Porém, estudos feitos em países desenvolvidos contestam estes resultados.
- **Idade paterna:** Um estudo realizado em 2007 associou a idade materna e paterna com o risco de autismo, onde a idade paterna era mais relacionada com os casos severos do transtorno, havendo uma correlação do maior número de mutações com o aumento da idade.
- **Imunológico:** Disfunções imunológicas em autistas na maioria das vezes estão relacionadas com desequilíbrios imunes, geralmente na produção de anticorpos que reagem contra o tecido cerebral e as proteínas do Sistema Nervoso Central, tendo como consequência uma constante neuroinflamação. Esses anticorpos são encontrados em 25-70% dos indivíduos que apresentam o transtorno. Entretanto, não é possível concluir se esses anticorpos são causa ou consequência do autismo.
- **Exposição a neurotoxinas:** Atualmente 3 medicamentos prescritos por médicos são teratogênicas e potencialmente associados ao desenvolvimento do autismo. O uso de Talidomida no início da gravidez mostrou provocar um fechamento anormal do tubo neural. O Misoprostol, fármaco de efeito abortivo, está relacionado com altas taxas de recorrência de anormalidades congênitas e alguns casos de autismo (DOMINGUES, 2009). O Ácido Valproico, conhecido como antiepilético e como estabilizador de humor, foi relacionado com casos de autismo. Estudos feitos em laboratórios verificaram que a administração desse ácido por via oral, intraperitoneal e intracerebroventricular evidenciou as alterações percebidas em um modelo experimental (SCHILICKMANN e FORTUNATO,2013).

TABELA 2 – Estudo feito com aumento gradativo de doses de Ácido Valproico em um modelo experimental não informado, com apresentação dos principais efeitos e seus estudiosos.

Dose e Via de Administração de VPA	Principal efeito do VPA	Referências
400mg/kg via subcutânea	Aumento de células apoptóticas hipocâmpais e cerebelares; Padrões comportamentais anormais, especialmente quando expostos ao VPA no 12º dia gestacional; Aumento na expressão das proteínas Wnt e proliferação de células progenitoras neurais.	YCHUM et al,2010 KIM et al,2011 BANJI et al,2011 GO et al,2012
500mg/kg via intraperitoneal	Diminuição da excentricidade intrínseca de neurônios piramidais; Hiperatividade da amígdala associada ao seu envolvimento na consolidação da memória do medo; Redução do número de células no córtex pré-frontal, mas não no córtex somatossensorial de fêmeas.	RINALDI et al,2008 Markram et al,2008 HARA et al,2012
600mg/kg via intraperitoneal	Padrões comportamentais anormais e função imunológica alterada; Aumento da atividade locomotora e do número de células cerebelares e hipocâmpais; Aquisição precoce e maior magnitude de resposta condicionada; Aumento na expressão das proteínas WNT; Exerce ação direta e indireta sobre o sistema serotoninérgico;	SCHNEIDER et al,2008 YOCHM et al,2008 MURAWSKI et al,2009 WANG et al,2010 DUFOUR-RAINFRAY et al,2010
800mg/kg via oral	Hiperatividade de transmissão dopaminérgica associada à tarefa de natação forçada; Migração anormal de neurônios TH-positivos e neurônios serotoninérgicos; Baixos níveis de expressão de RNAm da NLGN3 (neuroligina) no hipocampo, giro dentado e córtex somatossensorial; Padrões comportamentais anormais; Desenvolvimento anormal e imunorreatividade reduzida de nervos cranianos;	NAKASATO et al,2008 KUWAGATA et al,2009 KOLOZSI et al,2009 NARITA et al,2010 TASHIRO et al,2011

FONTE: SCHLICKMANN e FORTUNATO, 2013 – Adaptado

- **Fatores Pré-natais:**

- Exposição pré-natal infecciosa: Alguns documentos de 1971 descrevem que a rubéola congênita e a encefalite herpética estão relacionadas com o autismo, e mais recentemente um estudo inconclusivo mencionou a malária como uma das causadoras do transtorno (DOMINGUES, 2009).

- História Obstétrica: Em 2008 um estudo relacionou o baixo peso ao nascer (BPN) ao risco de autismo. Se concluiu que o risco das crianças com BPN

desenvolverem o transtorno é o dobro dos recém-nascidos com peso normal, tendo como grupo de risco principal as crianças do sexo feminino.

3 BASES GENÉTICAS DO AUTISMO

O autismo segundo estudiosos, apresenta elementos que podem considerar hereditário, mas sua etiologia genética é complexa, com grande probabilidade de envolver muitos genes em diferentes cromossomos. Nos últimos 25 anos, várias séries de locus gênicos⁸ estão sendo associados ao autismo e outras doenças mentais, sendo estudado a partir da ligação gênica. Entretanto, são poucos genes específicos que estão sendo identificados (CARVALHEIRA et al,2004).Pesquisas relacionadas ao autismo sugerem um componente genético as convulsões, deficiência mental, diminuição de neurônios e sinapses na amígdala, hipocampo e cerebelo, tamanho aumentado do encéfalo e concentração de serotonina circulante aumentada (ANNUNCIATO,1995; ALMEIDA,2014).

O fenótipo autista é amplamente variado. Com a descrição de autistas clássicos, apresentando ausência e comunicação verbal e deficiência mental grave, quanto autistas com sociabilidade comprometida, mas que apresentam habilidades verbais e inteligência normal. Estudos realizados com gêmeos monozigóticos demonstram uma concordância, ao contrário do que se passa com gêmeos dizigóticos. Os gêmeos apresentam um risco de desenvolver autismo entre 0 – 30%, com risco superior ao apresentado pela população em geral (CARVALHEIRA et al,2004; ALMEIDA,2014).

Com a análise da diferença entre o gênero feminino e masculino, são destacados efeitos epistáticos⁹, com uma interação de diversos genes, com a possível presença de pressões ambientais (DAWSON et al,2007).O autismo clássico é associado com 354 marcadores genéticos, localizados em oito regiões, dos cromossomos: 2,4,7,10,13,16,19 e 22.

Genes do sistema serotoninérgico, onde são associados ao Sistema Nervoso Central, são encontrados em pacientes com autismo. Na região 15q11-q13, é encontrado o receptor do ácido amino butírico que pode estar associado com a patogênese do autismo (CARVALHEIRA et al,2004). Entretanto, nem todos os pacientes que apresentam alterações nessa região são autistas, as modificações desses genes não são suficientes para a doença se desenvolver.

Assim, os principais métodos de pesquisa utilizados nos estudos são insuficientes para detectar os verdadeiros danos genéticos. Autores como Skaar et al (2005) levantam a teoria de seleção de genes de acordo com a categoria de proteínas codificadas, que podem desempenhar uma função importante para a doença do autismo.

⁸ Posição ocupada por um gene no cromossomo.

⁹ A epistasia constitui uma modalidade de interação gênica na qual genes de um par de alelos inibem a manifestação de genes de outros pares. Hierarquia entre alelos.

As proteínas encontradas na família Shank (Shank1, Shank2 e Shank3) de genes, apresentam defeitos moleculares no gene dessa família, onde foram encontradas em pacientes que apresentam autismo. A partir dessa informação, várias hipóteses foram levantadas e descobertas, como variações regionais no número de cópias decorrentes da mutações *de novo*, essas mutações são explicadas de forma na variação estrutural no genoma, onde há um ganho ou perda de uma região cromossômica grande de 1 Kilobase. A idade paterna também foi associada com o aumento de mutações pontuais nas células da linhagem germinativa, o que contribui para uma maior porcentagem de novas mutações. O que justifica que as novas mutações são associadas a filhos de pais mais velhos, que são um reservatório para esses eventos (COUTINHO e BOSSO,2015).

3.1 – PROTEÍNAS SHANK

São proteínas “andaimas” que são organizadas em um complexo ligado ao citoesqueleto na densidade pós-sináptica de quase todas as sinapses glutatérgicas excitatórias no cérebro de mamíferos. As mutações encontradas em SHANK3 são as que melhor caracterizam o autismo em relação a família SHANK (COUTINHO e BOSSO,2015).

SHANK3 é um gene que se localiza no cromossomo 22q13.3, que codifica a proteína Shank3, que funciona como proteína da área de densidade pós-sináptica que é a área que está relacionada com o fim da transmissão de informação por meio das sinapses, e regula e interage com outras proteínas. A grande quantidade de proteínas reguladas por Shank3, executam inúmeras funções na membrana pós-sináptica, incluindo a remodelação do citoesqueleto à base de actina, formação de sinapses, endocitose de receptores e regulação da transmissão e plasticidade sináptica (COUTINHO e BOSSO,2015).

Essas proteínas também estão relacionadas com a estabilidade das sinapses, maturação das espinhas dendríticas e indução de espinhas dendríticas funcionais. Não estão concluídos ainda os estudos sobre essas interações proteínas - Shank3 ocorrem *in vivo* e a função exata dessas interações. As microduplicações de SHANK3 são relatadas em crianças com atraso de desenvolvimento, sugerindo que a dosagem do gene SHANK3 afeta a função cerebral (COUTINHO e BOSSO,2015). Ver Figura 1.

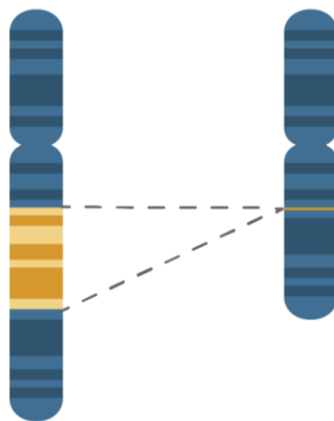


FIGURA 1 – Demonstração do defeito molecular mais frequente em SHANK3.
 FONTE: Site Chromosomal Deletion (Adaptado).

3.2 – AMPLA VARIAÇÃO CROMOSSÔMICA DO AUTISMO

Múltiplos *loci* em vários cromossomos, interagem para desencadear as manifestações do autismo. Não há um único gene responsável, entretanto é difícil prever o número de regiões genéticas, cromossomos ou *loci* que são afetados (GUPTA e STATE,2006). Estudos demonstram que os cromossomos 2 e 7 apresentam sinais mais positivos de correlação com o transtorno, com particularidade nas regiões 2q e 7q. Ver Figura 2.

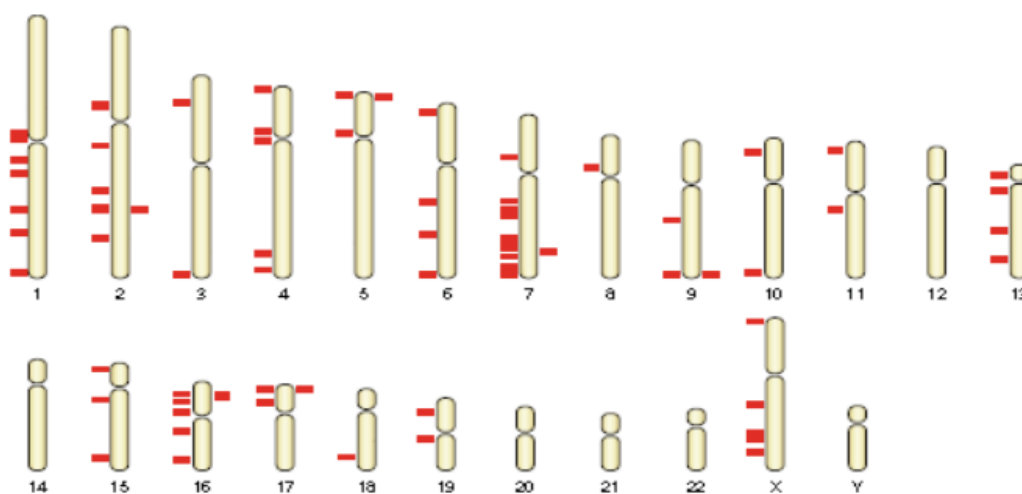


Figura 2 – *Loci* do genoma humano que demonstra os sinais de *linkage*¹⁰ dos principais estudos genômicos. Onde são responsáveis pela predisposição do autismo.

FONTE: FOLSTEIN e ROSEN-SHEIDLEY,2001 (Adaptado)

Com a análise do *loci* é possível perceber que os sinais de *linkage* se repetem nos cromossomas 7q, 2q e 16q. Grande parte dos cromossomas apresentados sofrem translocações e inversões, que auxiliam para a interrupção de genes e em deleções e duplicações responsáveis por diferentes efeitos da expressão génica (ALMEIDA,2014; GUPTA e STATE,2006). As deleções cromossômicas destacadas em 2q37, 7q31, 22q11 e 22q13.3, merecem destaque na avaliação citogenética do autismo. Esse transtorno pode está suscetível à alterações, que são evidenciadas através de linkage, no gene codificador do receptor 1a, onde à o entendimento das principais manifestações autistas (ALMEIDA,2014).

3.2.1 – CROMOSSOMOS 2 E 7

Regiões do cromossomo 2 apresentam sugestiva ou significativa ligação genética com o autismo. Uma análise genômica independente identificou uma ligação genética sugestiva dentro do mesmo grupo cromossômico e um terceiro estudo identificou uma

¹⁰ Genes que estão ligados em um mesmo cromossomo.

sugestiva ligação genética quando os pacientes foram estratificados com base nas características de linguagem (GUPTA e STATE,2006).

O cromossomo 7 é o que mais apresenta implicações nos estudos genômicos, este continua sendo uma área de grande interesse por várias razões: primeiramente, porque apresenta múltiplos sinais sugestivos de ligação genética com relatos de intervalos, e mesmo que estejam dispersos em uma grande área, não é incomum que os picos de ligação genética sejam amplos e variam (GUPTA e STATE,2006).

O gene responsável pelo transtorno severo na linguagem foi identificado como fator de transcrição putativo (FOXP2). Esse gene está localizado na região 7q31.7, onde é expresso no cérebro fetal e adulto, ocupando importante papel no cérebro e outras regiões do corpo. O FOXP2 é necessário para a o desenvolvimento da linguagem e da fala, de tal forma que durante a embriogênese uma cascata de acontecimentos biológicos pode ocorrer relacionada a este gene e afetar o desenvolvimento da linguagem e a incidência do autismo (COUTINHO e BOSSO,2015).

Outro gene localizado no cromossomo 7 é o que codifica a reelina (RELN), localizado na região 7q22.7. A reelina é uma proteína encontrada no cérebro e que desempenha um importante papel em seu desenvolvimento. Essa proteína atua como guia para a migração neuronal durante o desenvolvimento cerebral, principalmente no córtex cerebral, do cerebelo, do hipocampo e do tronco cerebral. Este gene é um candidato à associação com o autismo e também com uma série de distúrbios psicobiológicos (COUTINHO e BOSSO,2015; GUPTA e STATE,2006).

3.2.2 – OUTROS CROMOSSOMOS

Alguns estudos têm focado na região 17q, com resultados consideráveis. Nessa região está presente o gene 5-HTT, onde codifica um proteína integral de membrana, a qual transporta o neurotransmissor serotonina de espaços sinápticos e pré-sinápticos. Outro gene que está presente no intervalo 17q11 é o SLC6A4, que codifica um transportador de serotonina que está envolvido na recepção da serotonina sináptica (COUTINHO e BOSSO,2015).

O gene AVPR1a presente na região 12q14q.15 é um forte candidato para o autismo. A Proteína codificada por este gene atua como receptora de vasopressina arginina, o que explica a série de comportamentos sociais. Na região 20p13 encontra-se o gene OXT, que codifica uma proteína precursora de ocitocina, na qual é um hormônio da hipófise posterior sintetizado como precursor inativo do hipotálamo, o que pode explicar a cognição social, tolerância e comportamento sexual (COUTINHO e BOSSO,2015; GUPTA e STATE,2006).

A escassez de achados significativos e a grande dificuldade de replicar a ligação genética nos marcadores individuais têm sido uma barreira para identificar os verdadeiros alelos de risco (GUPTA e STATE,2006). Esse achados junto com dados

gênicos escritos em vários estudos auxiliaram para outras possíveis abordagens e agregando um considerável otimismo.

4 NEUROBIOLOGIA DO AUTISMO

Para o campo da neurologia, o autismo é um transtorno que afeta o desenvolvimento do cérebro, trazendo como consequência comportamentos sociais afetados. Considera-se, que todos esses transtornos se originam de uma disfunção de redes neuronais, que são distribuídas em vários campos do cérebro e que se interconectam em grupos dispersos de neurônios que tem funções específicas no cérebro ainda não reconhecidas (TUCHMAN e RAPIN, 2009).

Recentemente, pesquisadores realizaram pesquisas que utilizaram técnicas imunohistoquímicas e ELISA, e a partir disso conseguiram demonstrar uma neuroinflamação no cérebro e no líquido cefalorraquidiano em indivíduos com autismo (PEREIRA et al, 2012). Esse processo inflamatório ocorre no cérebro envolve o sistema nervoso central, com a funcionalidade do sistema imune adaptativo. Isto inclui a ativação da micróglia e astroglia, mas não dos linfócitos, onde o perfil das citocinas demonstra uma elevação às custas de proteína quimioatraente a macrófagos-1 (MCP-1) e ao fator de crescimento tumoral- β 1.

Essa pesquisa indica que as reações neuroimunes desempenham um papel patogênico em uma porção dos pacientes com autismo, o que leva a pensar que as anormalidades metabólicas de inflamação e estresse oxidativo possam estar relacionadas com alterações na morfologia neuronal. Entretanto, a neuroinflamação e o estresse oxidativo contribuem para a elevação da excitotoxicidade cortical e o aumento da atividade neuronal. A partir desses dados, outro estudo constatou o aumento das citocinas pró-inflamatórias - de fator de crescimento tumoral α , IL-6 e GM-CSF – no cérebro de pacientes autistas (PEREIRA et al, 2012).

O fator de crescimento tumoral α é descrito como agente modulatório no processo de desenvolvimento cerebral e pode estar envolvido na modulação da transmissão glutamérgica. O alto nível de TNF- α provoca efeitos excitatórios nos receptores NMDA, levando à ativação microglial que é encontrada em modelos de inflamação indutores de atividade epilética (PEREIRA et al, 2012). O que pode comprovar o fato de que 30% das crianças com autismo desenvolvem atividade epilética ou alterações eletroencefálicas.

4.1 METABOLISMO CEREBRAL

Inúmeros defeitos metabólicos epiléticos estão sendo associados com o autismo, com a prevalência elevada destes:

Fenilcetonúria

A Hiperfenilalanina pode causar redução da mielina, perda neuronal além da redução na quantidade de conexões interneurais e na densidade de neurotransmissores, o que leva o

indivíduo com autismo a iniciar crises epiléticas (PEREIRA et al, 2012). Esse transtorno é mais prevalente no metabolismo dos aminoácidos.

Deficiência de creatina

A creatina atua de maneira diferenciada no Sistema Nervoso Central e está envolvida na atividade da Na⁺/K⁻ ATPase, na liberação de neurotransmissores, na homeostase de Ca⁺⁺ e na manutenção dos potenciais de membrana além de sua função no processo de alongamento dendrítico neuronal e axonal (PEREIRA et al, 2012).

Para a síntese de creatina são necessárias duas enzimas: arginina glicina amidinotransferase (AGAT) e guanidinoacetato metiltransferase (GAMT) (PEREIRA et al, 2012). A deficiência na síntese de creatina pode ser consequência de um distúrbio na síntese de GAMT, encontrado geralmente em autistas secundários, trazendo como consequência o acúmulo do guanidinoacetato, que age nos receptores de GABA.

Deficiência de adenilsuccinase

Essa deficiência tem como consequência algumas das características principais dos indivíduos autistas, que são a incapacidade de manter contato visual, o comportamento repetitivo e estereotipado, além de agitação. Estudos apontam, que a infusão desuccinilaminoimidazol carboxamida ribosídeo provoca um dano neuronal em regiões específicas do hipocampo causando uma deformidade reponsável por estes aspectos (PEREIRA et al, 2012).

4.2 RECEPTORES DE PROTEÍNAS NA SINAPSE AUTISTA

Neuroxinas (NRXN)

Neuroxinas são uma família de proteínas de adesão sináptica que localizam-se sobre a membrana pré-sináptica e se ligam ao seu homólogo na parte pós-sináptica. Esta família apresenta três genes (NRXN1, NRXN2 e NRXN3), onde cada um deles gera um RNAm que codifica a partir de dois metabolismos diferentes (CHEN et al, 2014). NRXN1, NRXN2 e NRXN3 se localizam respectivamente nos cromossomos 2p16.3, 11q13 e 14q31.

As características intracelulares de α -NRXNs e de β -NRXNs são idênticas, entretanto, estes apresentam diferenças nas características extracelulares, pois apresentam seis ligações de laminina, nectina, aligação de hormônios sexuais e três domínios de fator de crescimento epidérmico, que formam três estruturas idênticas que influenciam na conclusão de uma sinapse considerada normal (CHEN et al, 2014).

Neuroliginas (NLGN)

Neuroliginas são um tipo de proteínas diferenciadas. São proteínas de adesão celular que localizam-se na membrana pós-sináptica, e desempenham um papel importante na formação e funcionamento da sinapse. Esta família apresenta cinco tipos de genes

NLGN – NLGN1, 2, 3, 4 e 4Y – que estão localizados respectivamente nos cromossomos 3q26, 17p13, Xq13, Xp22.3 e Yq11.2 (CHEN et al, 2014).

NLGNs apresentam um domínio extracelular, que participa de sequências de acetilcolinesterase, além de que β -NLGN necessário para a ligação e origem de uma atividade sináptica. Essa atividade se inicia a partir do momento em que dois receptores se ligam a Ca^{2+} na região de glicosilação que é um domínio transmembranar na cauda de terminal C citoplasmático que contém um sítio de interação. Nesse sítio de interação localiza-se o principal local da sinapse do glutamato, onde NLGNs 1, 3 E 4 estão localizadas em diferentes fases dessas sinapses glutamérgicas, e onde a NLGN 2 participa da fase primária da sinapse (CHEN et al, 2014). Ver figura 3.

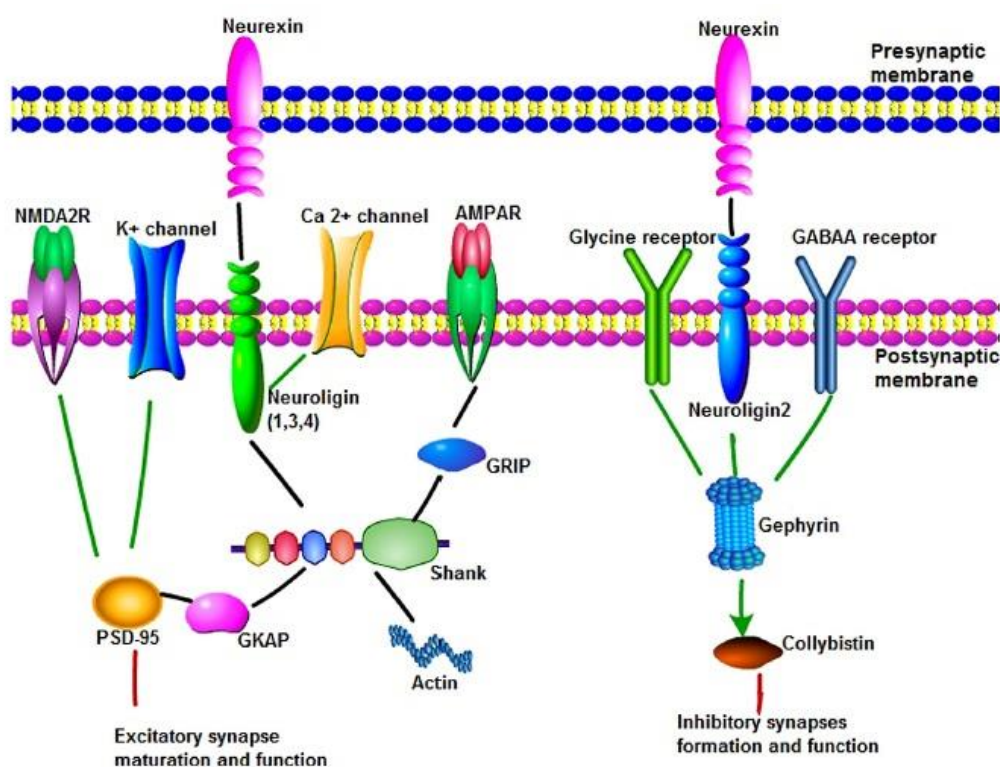


FIGURA 3 – Proteínas participantes da sinapse autista
 FONTE: CHEN et al,2014¹¹.

Neuroliginas podem se ligar a neuroxinas, Ca^{2+} é o canal de ligação e através de diferentes domínios desempenham um papel importante na maturação e especificidade da sinapse. NLGNs 1, 3 e 4 se localizam no sítio excitatório da sinapse. Considera-se que NLGN 2 está localizado nas sinapses inibitórias. Shank são proteínas andaimas que se ligam nas sinapses de NLGN-NRXN e aos complexos de receptores de NMDA na densidade pós-sináptica nas sinapses glutamatérgicas excitatórias.

Inúmeras hastes são úteis para a interação proteína-proteína, tais como a ligação ao citoesqueleto de actina, a proteína de ligação que atua com o receptor de glutamato, ligando receptores de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico. A proteína

¹¹ CHEN et al,2014. **Synaptic proteins and receptors defects in autism spectrum disorders**

pós-sináptica 95 (PSD-95) serve como ponte de interligação funcional da via NRXN-NLGN-SHANK.

Gephyrin pode interagir com o receptor de glicina e de subunidades alfa e beta de GABA_A que é receptor que inibe da formação de sinapses e função. NLGN2 se vincula a proteína gephyrin, ativando colibistina. Gephyrin, NLGN 2 e Colibistina são complexos suficientes para ser um neurotransmissor inibitório de receptores de agrupamento de proteínas (CHEN et al,2014). Sinapses excitatórias são aqueles que promovem novos impulsos nervosos, conseqüentemente novas sinapses. E as sinapses inibitórias bloqueiam a formação de novas sinapses.

Shank

Proteínas da família Shank também conhecidos como ProSAP. São proteínas andaimas que se ligam a NLGN-NRXN e a complexos NMDAR na densidade pós-sináptica da sinapse excitatória glutamérgica. Há três genes que codificam proteínas de haste (Shank1, Shank2 e Shank3). As proteínas que estão presentes nestas hastes são expressas em maior parte do cérebro, exceto na parte do corpo estriado, e é altamente expresso no hipocampo e no córtex. Shank2 e Shank3 também estão presentes no córtex e no hipocampo (CHEN et al, 2014; COUTINHO e BOSSO, 2015).. Shank2 é restrito às células de Purkinje e Shank3 é restrito a células de grânulos.

As mutações em Shank 3 foram descobertas primeiro, e até hoje são as mutações que melhor caracterizam o espectro autista em relação a família Shank. É o gene que se destaca na etiologia do autismo. Este gene está localizado no cromossomo 22q13.3, que codifica a proteína Shank3, que funciona como proteína da área de densidade pós-sináptica, e regula e interage com outras proteínas incluindo as proteínas receptoras de canais iônicos do citoesqueleto, enzimas e moléculas de sinalização (ALMEIDA, 2014; COUTINHO e BOSSO, 2015).

Psd-95

Esta é uma proteína de densidade pós-sináptica 95 (PSD-95) faz parte da família guanilato-quinase que pode ser associada à membrana de moléculas sinápticas e serve como uma ponte que interliga a via funcional NRXN-NLGN-SHANK (CHEN et al, 2014). Nenhum estudo até o momento não foi encontrado nenhuma mutação rara em indivíduos com autismo. (CHEN et al, 2014).

Sinapsina

As sinapsinas são uma família de fosfoproteínas pré-sinápticas que respondem por 9% da proteína de vesícula sináptica, regulam a liberação de neurotransmissores e crescimento de neurites. Estes apresentam três tipos (Sinapsina1, Sinapsina2 e Sinapsina3), que estão localizados respectivamente nos cromossomos Xp11.23, 3p25.2 e 22q12.3 Essas sinapses contêm um mosaico de domínios conservados e individuais. Um estudo demonstrou em ratos, que a sinapsina apresenta anormalidade social e um comportamento individual nesses ratos que já são remanescente em autismo (CHEN et

al, 2014). Os neurônios desses ratos em cultura apresentam vesículas sinápticas severamente dispersas e é consideravelmente reduzido o número de vesículas sinápticas.

Especificamente, os ratos que apresentam sinapsina2 demonstram déficits de reconhecimento social de curto prazo e aumento do comportamento repetitivo de autolimpeza. Os ratos de Sinapsina1 e Sinapsina3 apresentam uma preferência alimentar alterada (CHEN et al, 2014). Estes resultados comprovam que estas sinapses desenvolvem características comportamentais do espectro autista.

Gephyrin

Gephyrin é uma molécula-chave da membrana pós-sináptica que atua em sinapses inibitórias. Esta molécula contém três domínios que são terminais N, E e C. Essa molécula pode interagir com o receptor de glicina e com subunidades alfa e beta de receptores de GABA_A para mediar a inibição. NLGN2 pode vincular a gephyrin proteína através de uma conservação citoplasmática e ativar colibistina. NLGN2 gephyrin, e os complexos colibistina são suficientes para a ação inibidora à receptores de agrupamento (CHEN et al, 2014).

Recentes estudos relatam microdeleções no gene gephyrin, as quais foram relacionadas com perturbações do desenvolvimento neurológico, incluindo o autismo. Nesse estudo foram estudadas famílias que têm indivíduos autistas. Na primeira família estudada apresenta-se uma grande probabilidade de ocorrer deleção de 357 Kb em gephyrin e exibe movimento limitado, atraso no desenvolvimento social e atraso de linguagem. A segunda família tem 319 kb paternalmente herdado eliminação em gephyrin e exibe dificuldades sociais e comportamentos repetitivos. A terceira família, tem deleção de novo 273 Kb no gene gephyrin e apresenta atraso no desenvolvimento, convulsões cíclicas, e questões comportamentais incluindo ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, tiques e comportamentos impulsivos (CHEN et al, 2014).

Caderinas e Protocaderinas

Caderinas são uma família de proteínas transmembranas glicosiladas que participam da adesão célula-célula, migração neuronal, morfologia da espinha dendrítica, formação de sinapses e remodelação sináptica (CHEN et al, 2014). A função de caderinas é dependente da presença de Ca⁺, que são nomeados para o Ca²⁺ na adesão celular dependente de molécula família.

A família das caderinas é classificada em CDHS clássicos, caderinas e protocaderinas desmossômicas. Estudos de associação de genoma, fizeram em um corte de 4305 indivíduos autistas que têm demonstrado variantes comuns entre os genes CDH9 e CDH10 sobre cromossômicas 5p14.1 estão associados com o autismo (CHEN et al, 2014).

4.2.1 NEUROTRANSMISSORES PARTICIPANTES

Os neurotransmissores, neuropeptídios e neurotrofinas são famílias de proteínas sinalizadoras que podem controlar o neurodesenvolvimento e a função neural através de uma rede de comunicações contínuas que envolvem o sistema endócrino e o sistema imune.

Serotonina

Esse neurotransmissor desempenha papel neurotrófico durante o desenvolvimento cerebral precoce e evidências relatam que as alterações no metabolismo ou transporte de serotonina no período pré-natal e durante o desenvolvimento pós-natal precoce, pode levar a alterações na conectividade talamocortical e intracortical, o que resulta em uma predisposição ao autismo (PEREIRA et al, 2012).

Dopamina

A relação do autismo com esse neurotransmissor se iniciou a partir da observação de que alguns bloqueadores dopaminérgicos, que são eficazes no tratamento de certos aspectos do transtorno como hiperatividade e estereotipias. Com isso, um estudo feito em animais constatou que o aumento do funcionamento dopaminérgico induz estereotipias e hiperatividade (PEREIRA et al, 2012).

4.2.2 PRINCIPAIS RECEPTORES DE SINAPSES INIBITÓRIAS E EXCITÓRIAS

A partir de dois receptores, se iniciam cadeias de formação de sinapses inibitórias e excitatórias, que respectivamente são responsáveis por bloquear e formar novas sinapses.

GABA

O ácido gama-aminobutírico é o principal neurotransmissor inibidor no cérebro humano, e é sintetizado a partir de do receptor glutamato em uma sinapse excitatória através da ação de enzimas glutamato descarboxilase, que têm duas formas principais, GAD65 e GAD67 (CHEN et al, 2014).

São encontrados dois tipos de receptores de GABA: o receptor GABA_A e o GABA_B. Este último participa na fase pré, pós e excitatória das sinapses, e são vistos como aqueles que exercem várias funções. Enquanto GABA_A é o principal mediador de neurotransmissão inibitória rápida no cérebro.

Com isso, existem três genes de receptores de GABA_A – GABRB3, GABRA5 e GABRG3 – que estão localizados no cromossomo 15q11-q13. Uma parte do genoma está envolvido com a instabilidade do genoma, a expressão do gene, a recombinação e é a região mais complexa do genoma (CHEN et al, 2014).

A evidência genética dos genes GABA em autistas, consiste na expressão de genes e proteínas relacionados GABA têm sido relatados no post-mortem do cérebro autista. Proteínas GAD65 e GAD67 foram reduzidos no cerebelo e córtex parietal, GAD67 RNAm foi reduzida em células de Purkinje do cerebelo e do receptor GABA_A o que reduziu a ligação no hipocampo e no córtex (CHEN et al, 2014).

GLUTAMATO

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no cérebro, os receptores desse neurotransmissor são compostos de receptores ionotrópicos e metabotrópicos de glutamato e receptores metabotrópicos do glutamato. Achados de estudos genéticos, estudos cerebrais post-mortem, modelos animais e ensaios clínicos demonstraram um sistema glutamatérgico disfuncional no autismo (CHEN et al, 2014), no entanto, tanto a hipo quanto a hiperfunção deste neurotransmissor coexistem em diferentes formas de autismo.

Estudo cerebral post-mortem também constatou que os pacientes TEA apresentam anormalidades específicas em receptores de AMPA e transportadores de glutamato no cerebelo. Os níveis de RNAm de aminoácido excitatório do transportador e do receptor de glutamato AMPA 1 estavam significativamente aumentados em indivíduos com autismo e a densidade AMPAR é diminuída nesses indivíduos (CHEN et al, 2014).

Todos esses estudos constatarem que essas alterações complicam na continuidade das sinapses, trazendo como consequências defeitos ou agilidade de pensamento nos indivíduos autistas.

4.3 ALTERAÇÕES MORFOLOGICAS NEURONAIS

Um estudo realizado em 2010, apresenta alterações morfológicas em neurônios de pacientes que apresentam a síndrome de Rett (RTT). Essa síndrome possui uma progressiva desordem neurológica, e pacientes que possuem esta síndrome demonstram características autísticas. Isso auxilia a relacionar o autismo com a síndrome de Rett.

Foi utilizado um modelo de desenvolvimento humano da síndrome de Rett utilizando células pluripotentes induzidas (iPSCs) a partir de fibroblastos de pacientes portadores de Rett que apresentam diferentes mutações MeCP2 e indivíduos não afetados. Mostramos que as células pluripotentes induzidas de Rett retiveram a capacidade de gerar células progenitoras neurais e proliferar neurônios funcionais que se submeteram à inativação (MARCHETTO et al, 2010).

Observou-se a redução no número de espinhas dendríticas em neurônios e sinapses iPSC derivados. Além disso, detectamos e frequência alterada de pontos de cálcio intracelulares e defeitos eletrofisiológicos em redes neuronais RTT derivados, revelando novos biomarcadores potenciais para a patologia de Rett (MARCHETTO et al, 2010).

Ganho e perda de função em derivados neurônios confirmaram que algumas das alterações observadas foram relacionados com os níveis de expressão de MeCP2.

Finalmente, utilizou-se o sistema iPSC para testar drogas candidatas que sugerem que a Rett e outras doenças complexas do Sistema Nervoso Central podem ser modeladas utilizando a tecnologia iPSC para investigar os mecanismos celulares e moleculares.

Usando neurônios humanos portadores de mutações MeCP2, foi mostrado que neurônios de RTT glutamatérgicos têm um reduzido número de sinapses e espinhas dendríticas quando comparados aos controles não afetados. Além disso, as gravações eletrofisiológicas de neurônios RTT mostraram uma diminuição significativa na frequência e na amplitude das correntes sinápticas espontâneas em relação aos neurônios WT (MARCHETTO et al,2010).

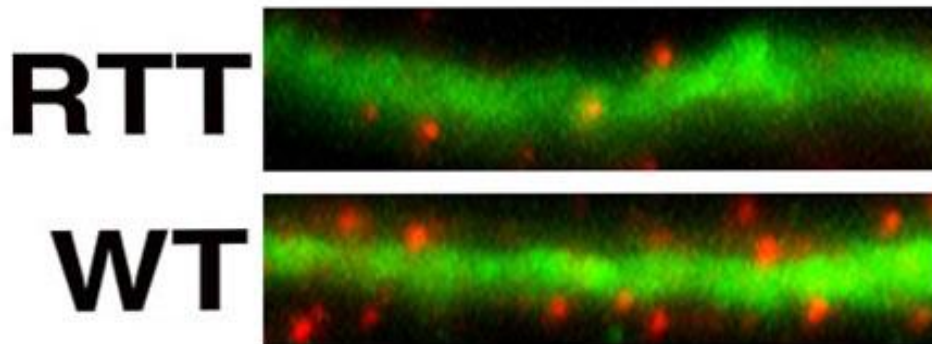


FIGURA 4 – Sinapses de indivíduos autistas (RTT) e de indivíduos que não apresentam o transtorno (WT).

FONTE: MARCHETTO et al, 2010¹².

A redução no número de neurônios RTT reflete na presença de menos locais de ligação entre as sinapses. Assim, os indivíduos autistas realizam menos sinapses do que aqueles que não apresentam o transtorno, o que implicará na capacidade intelectual diferenciada do autista. As observações descritas aqui fornecer informações valiosas para RTT e, potencialmente, pacientes com autismo, uma vez que eles sugerem que os defeitos pré-sintomáticos podem representar novos biomarcadores para ser explorados como ferramentas de diagnóstico e que a intervenção precoce pode ser benéfica (MARCHETTO et al, 2010).

¹² MARCHETTO et al,2010. **A model for Neural Development and Treatment of Rett Syndrome Using Human Induced Pluripotent Stem Cells.**

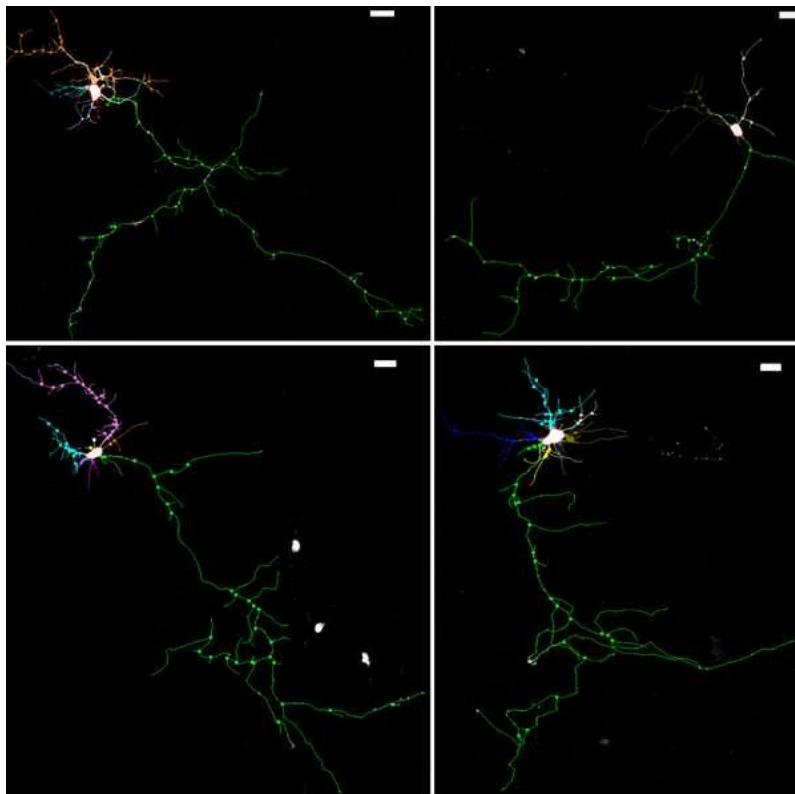


FIGURA 5 – Neurônios com morfologias distintas respectivamente de um indivíduo autista (duas imagens superiores) e de um indivíduo considerado normal (duas imagens inferiores).

FONTE: MORROW et al,2013

Além disso, autistas apresentam neurônios mais curtos e a quantidade de espinhas neuronais também é menor. Tais alterações implicam em sinapses nervosas que terão impacto na capacidade intelectual do autista (MARCHETTO et al, 2010). Quanto maior a complicação nos neurônios dos autistas, maior é o grau da síndrome.

Atualmente estão sendo feitos testes com aplicação de drogas experimentais - uma delas o Carnabidiol - segundo os quais o neurônio afetado pela síndrome pode revertê-la e se tornar um neurônio sem o transtorno, mas essas drogas aplicadas em grande escala trazem sérias consequências, como(FREITAS et al, 2012). Avanços tecnológicos, farmacêuticos, e o aprofundamento nos estudos irão colaborar para uma possível definição do diagnóstico e tratamento.

4.3.1 DEFORMIDADES NA ESPINHA DENDRÍTICA QUE IMPLICAM NO AUTISMO.

Espinhas dendríticas são pequenas extensões citoplasmáticas que emergem dos dendritos. Um estudo recente demonstrou a partir de células pluripotentes induzidas retiradas de dente de leite de indivíduos autistas e não autistas, a redução da densidade da espinhas dendríticas, juntamente com uma diminuição da proporção de espinhas. Com isso a cadeia de reações que ocorre durante as sinapses sofre interferência, causando algum distúrbio neurológico que influencia no pensamento do autista.

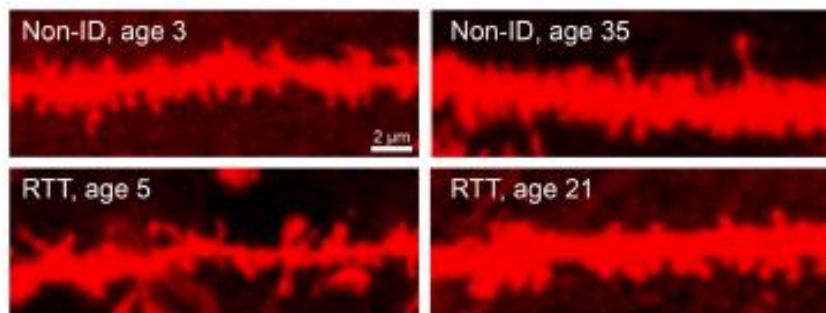


FIGURA 6 – Comparação das espinhas dendríticas de indivíduos que apresentam o espectro autistas (RTT) com aqueles que são considerados normais através dos anos (Non-ID).

FONTE: XU et al, 2014¹³

Na reação em cadeia ocorrente nas sinapses, a molécula principal que gera alterações nas sinapses autísticas é o BDNF. Tem como função a formação de espinha dendrítica e maturação durante o desenvolvimento. Essa molécula aumenta a densidade destas espinhas nos neurônios pós-sinápticos em cultura. Além disso, desloca as proporções de tipos morfológicos, isso acontece pois a expressão do gene BDNF nos neurônios pós-sinápticos, traz como consequência a atrofia dendrítica causada por pequenos fragmentos de RNA mediado por MeCP2 (Xu et al,2014).

Alterações na densidade numérica, tamanho e forma das espinhas dendríticas foram correlacionadas com disfunção neuronal em doenças neurológicas e neurodesenvolvimento graves associados deficiência intelectual, incluindo a síndrome de Rett (XU et al, 2014). Com isso, os metabolismos sinápticos que ocorrem entre as sinapses sofrem mudanças.

5 CONCLUSÃO

Com o avanço dos estudos sobre o Autismo, os critérios de diagnóstico do transtorno estão sendo aperfeiçoados. Com isso, é possível perceber a elevação dos índices de autismo em todo o mundo. Entretanto, com a indeterminação sobre a verdadeira causa do autismo não é possível concluir o diagnóstico biologicamente.

Com o meio de investigar a verdadeira etiologia, inúmeros estudos relacionam cerca de 354 marcadores genéticos localizados em oito regiões dos cromossomos: 2,4,7,10,13,16,19 e 22 com o transtorno (DAWSON e tal,2007). Essas regiões sofrem modificações que podem ocasionar o desenvolvimento do Autismo, porém nem todos os indivíduos que apresentam essas alterações são autistas. Nessas alterações é possível encontrar uma família de proteínas que apresentam defeitos moleculares nesses genes.

A Família Shank é com posta por três tipos de proteínas, que em sua maioria quando sofrem defeitos moleculares. Outros defeitos moleculares ocorrem nesses genes. A partir disso, é possível perceber que a genética influencia a Neurobiologia do autismo

¹³ XU et al,2014. **Dendritic spine dysgenesis in Rett syndrome.**

principalmente a sua morfologia. Através dessas alterações moleculares, os receptores e os neurotransmissores sofrem modificações durante as sinapses. Com isso, foi possível perceber que em sua maioria os autistas realizam sinapses glutamérgicas o que gera uma complicação na conclusão dos pensamentos.

Conclui-se que essa relação, traz como principal consequência alterações na morfologia neuronal principalmente, onde os indivíduos autistas apresentam neurônios menores e com menos expansões dendríticas. Foi possível perceber também que os defeitos moleculares causados pela proteína Shank, influenciam na maturação das espinhas dendríticas, o que leva a deformidades e a redução números destas. Isso influencia nas cascatas de neurotransmissores e seus receptores, o que leva a uma redução das sinapses comparadas a indivíduos que não apresentam o autismo.

Como conclusão desse trabalho, é possível assegurar a necessidade de estudos que relacionam a Neurobiologia com a genética. Com o propósito de encontrar meios que bloqueiam essas alterações moleculares e morfológicas, o que poderia auxiliar no diagnóstico e tratamento do autismo.

6 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders revised (DSM-IV-TR). Washington, DC,2013.

ANNICIATO, Nelson. **Estruturas Nervosas Comprometidas no Autismo: Um Enfoque Neurogenético**. Revista Neuropsiquiátrica da infância e da adolescência, 1995.

BARON-COHEN. **Theory of mind and autismo: a fifteen year review**. 2000.

BOSSA, Cleonice e CALLIAS, Maria. **Autismo: breve revisão de diferentes abordagens**. 1999.

CARVALHEIRA et al. **Genética do autismo**. Revista Brasileira de Psiquiatria. 2014.

CHEN et al. **Synaptic proteins and receptores defects in autismo spectrum disorders**. Alabama: Frontiers in Clelluler Neuroscience, Volume 8, 2014.

COSTA, Maria e NUNESMAIA, Henrique. **Diagnóstico genético e clínico do autismo infantil**. Arquivo de Neuropsiquiatria – Universidade Federal da Paraíba. 1998.

COUTINHO, João e BOSSO, Rosa. **Autismo e Genética: uma revisão de literatura**. Revista científica do ITPAC. 2015.

CURATOLO et al. **Synapses as therapeutic targets for autism spectru disorders: an international symposium held in Paiva on July 4th,2014**. Italia: Frontiers in Celluler Neuroscience, Volume 8, 2014.

DAWSON, G. e GALPERT, L. **A development model for facilitating the soci behavior of autism children**. 1986.

- DOMINGUES, Carolina. **Perturbações do espectro do autismo: etiopatogenia e suas implicações no diagnóstico.** Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto, 2009.
- FRITH, U. **Autism.** 1997.
- GADIA et al. **Autismo e doenças invasiva de desenvolvimento.** Jornal de Pediatria. 2004.
- GARCIA, Priscilla e MOSQUERA, Carlos. **Causas Neurológicas do Autismo.** Revista de Pesquisa em Artes da Faculdade de Artes do Paraná nº5, 2011.
- GUPTA, Abha e STATE, Matthew. **Autismo: genética.** Revista Brasileira de Psiquiatria. 2006.
- KANNER, Leo e EISENBERG, leo. **Early infantile autism: 1943 – 1955.** American Journal of Orthopsychiatry. 1956.
- KANNER, Leo. **Affective disturbances of affective contact.** 1943.
- KLEIN, Melaine. **On early infantile psychosis; the symbiotic and autistic syndromes.** Journal of American Academy of Child Psychiatry. 1965.
- KLIN, Ami. **Autismo e síndrome de Asperger: uma visão geral.** Revista Brasileira de Psiquiatria. 2006.
- LAMPREIA, Carolina. **Os Enfoques Cognitivista e Desenvolvimentista no Autismo: Uma análise preliminar.** Psicologia: Reflexão e Crítica. 2004.
- LOPES, Renato. **Carnabinoides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia.** Revista de Biologia. 2014.
- MAHLER, Margaret. **On human symbiosis and the vicissitudes of individuation: infantile psychosis.** 1968.
- MARCHETTO et al. **A Model for Neural Development and Treatment of Rett Syndrome Using Human Induced Pluripotent Stem Cells.** San Diego – California: Cell, 2010.
- MORROW et al. **Genes for endosomal NHE6 and NHE9 are misregulated in autism brains.** 2014.
- ORNITZ e RITVO. **The syndrome of autism: a critical review.** Journal Psychiatry. 1976.
- PEREIRA et al. **Autismo e Epilepsia: Modelos e Mecanismo.** Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology. 2012.

- RAPIN, Isabelle e TUCHMAN, Roberto. **Autismo: Abordagem Neurobiológica**. Artmed. 1ªed. 2009.
- RUTTER, Michael. **Concepts of autism: a review of research**. Journal Child Psychol Psychiatry. 1968.
- RUTTER, Michael. **Diagnosis and definition of childhood autism**. Journal Autism Child. 1976.
- RUTTER, Michael. **Infantile autism**. 1985.
- SOUZA et al. **Síndrome de West, Autismo e Displasia Cortical Temporal: Resolução da Epilepsia e Melhora do Autismo com Cirurgia**. Journal of Elepsy and Clinicl Neurophysiology. 2008.
- SCHILICKMANN, Eloise e FORTUNATO, Jucélia. **O uso de ácido valproico para a indução de modelos animais de autismo: uma revisão**.Jornal Brasileiro de Psiquiatria. 2013.
- STONER et al. **Patches of Disorganization in the Neocortex of Children with Autism**. The New England Journal of Medicine. 2014.
- TAMANAHHA et al. **Uma breve revisão histórica sobre a construção dos conceitos do Autismo Infantil e da síndrome de Asperger**. Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia. 2008.
- TUSTIN, Frances. **Autistic states in children**. 1981.
- TUSTIN, Frances. **Revised understandings of psychogenic autism**. Journal Psychiatry. 1991.
- TUSTIN, Frances. **The perpetuation of an error**. Journal Assoc. Psychoanal. 1994.
- VARGAS, Rosanita e SCHMIDT, Carlo. **Autismo e Esquizofrenia: compreendendo diferentes condições**. Universidade Federal de Santa Maria. 2012.
- WALSH et al. **Modeling Rett Syndrome with Stem Cells**. Boston: Cell, 2012.
- WING, Lorna. **Language, social and cognitive impairments autism and severe mental retardation**. Journal of Autism and Developmental Disorders. 1981.
- WING, Lorna. **The autistic spectrum: a guide for parents and professionals**. 1996.
- XU et al. **Dentritic spine dysgenesis in Rett syndrome**. Alabama: Frontiers in Neuroanatomy, Volume 8, 2014.