

ANTÔNIO MENEZES

ATUALIDADES E INTERFACES
NEUROCIÊNCIAS DO
AUTISMO

Coleção | Temas Contemporâneos



...ATUALIDADES E INTER- FACES NEUROCIENTÍFI- CAS DO AUTISMO...

é resultado parcial de um conjunto de pesquisas pós-doutorais, desenvolvidas em quase uma década, entre 2013 e 2021 na Universidade da Califórnia em San Diego (UCSD|EUA), envolvendo circuitos formativos em neuropsicofarmacologia, neuropsicoendocrinologia, neurofisiologia sistêmica, neurogênica, neuropatologias do sistema nervoso central, neurociência molecular e suas interfaces com a psicologia clínica, neuropsicologia, ciências humanas e educação. No contexto brasileiro de pesquisa sobre o Transtorno do Espectro Autista, os resultados desse conjunto de estudos *provoca*, com rigor científico e comprometimento social, *vozes gastas*, filhas aturdidadas pela indiferença aos processos bioquímicos, morfofisiológicos, quando se trata de *falar sobre o autismo* e suas distintas expressividades. Para além de um coletivo emergente, autistas, somos seres organicamente sociais. Temos muitas diferenças, e também temos *em comum* corpos e corporeidades; mentes e imaginários plurais. Avancemos!

Atualidades e Interfaces Neurocientíficas do Autismo

Antônio Menezes

Atualidades e Interfaces Neurocientíficas do Autismo



|2025|

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Menezes, Antônio

Atualidades e interfaces neurocientíficas do
autismo [livro eletrônico]/ Antônio Menezes. --

1. ed. Aracaju, SE : Edições Seminalis, 2025. --

(Coleção Temas Contemporâneos)

PDF

Bibliografia.

ISBN 978-65-01-45757-4

1. Autismo - Diagnóstico 2. Neurociência
3. Neurodiversidade 4. TEA (Transtorno do Espectro Autis-
ta) - Diagnóstico 5. TEA (Transtorno do Espectro Autista)
- Tratamento I. Título. II. Série .

25-270391

CDD - 616 . 858

NLM-WM-203

Índices para catálogo sistemático:

1. Autismo : TEA : Transtorno do Espectro Autista :
Ciências médicas 616.858

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129

Atualidades e interfaces neurocientíficas do autismo

Antônio Menezes

1ª edição - maio de 2025

Coleção Temas Contemporâneos

Edições Seminalis

Copyright 2025

Reservado todos os direitos desta obra.

Proibida toda e qualquer reprodução desta edição por qualquer meio ou forma, seja ela eletrônica ou mecânica, fotocópia, gravação ou qualquer outro meio de reprodução, sem permissão expressa do autor

Dedicado ao
Prof. **Ana Angélica Pinheiro Azevedo...**

...por desafiar, em *fecundas perguntas*,
tantas andanças que pude compor
em *diferentes momentos*, e que,
em suas ressonâncias,
esculpiram essa obra...

Sumário

- 011 | Primeiras palavras
- 016 | Autismo, neuroplasticidade e sinapto
gênese
- 037 | Epigenética do Transtorno do Espectro
Autista
- 053 | Comportamentos repetitivos em
indivíduos autistas
- 070 | Patofisiologia do autismo: estudos sobre
citocinas pró-inflamatórias
- 110 | Intestino-Cérebro no autismo:
microbioma intestinal e neurogênica
- 134 | Disfunção dopaminérgica em crianças
autistas: compreensão social e Teoria
da Mente
- 174 | Ritmos circadianos e distúrbios do sono
em crianças com TEA
- 197 | Padrões de conectividade neural
no autismo
- 230 | Regulação da expressão gênica em in
divíduos autistas: Gene SHANK3
- 244 | Outras direções

Primeiras palavras

Quão desafiador é manter-se no limiar da produção acadêmica qualificada, comprometida e fecunda, sem perder de vista a finalidade de responder às demandas de muitos, tantas pessoas, e suas variadas perguntas sobre temas complexos que nos aturdem. O Transtorno do Espectro Autista é um dos variados temas que eclodem nas pautas do interesse público, atualmente, com a expressividade majorante de circulação, movimentando questionamentos persistentes em toda parte e exigindo respostas

concretas ao enfrentamento de situações, *modos de agir com* - e diante - **pessoas na condição do espectro do autismo**. Milhares de crianças, jovens e adultos, em diferentes ciclos da vida, *com ou sem* a devida notificação pelas instituições sociais, são afetados diretamente por viéses do *politicamente correto* - e seus questionamentos, insistentes em negá-los -, de modo que a dizibilidade e a visibilidade do *coletivo identitário que emerge*, nem sempre reconhecem que somos originalmente seres orgânicos, que produzimos outros modos de vida e de interação com base em formas de organizações eletivas à configuração de associações, sociedades. Parafraseando Henri Wallon, é preciso lembrar que *somos seres organicamente sociais*.

Nossas práticas gregárias, e nossos esforços coletivos na busca pela sobrevivência, há milênios, esculpiram *o que se nos torna o que somos hoje*, em variações que nos colocam diante de *arranjos possíveis do humano*. As extensões das práticas sociais, os instrumentos de cultura e o imaginário, desde sempre, dispoem, alteram e compõem nossa arquitetura neuroantropopsicossociogenética. Não somos *um* corpo, *uma* mente, *um* psiquismo, *uma* identidade. Ultrapassamos fronteiras rígidas de classificação e falamos sobre nossas próprias idiosincrasias como sendo *muitos e diversos*,

tantas e múltiplas pessoas. Portanto, somos corpos e corporeidades; mentes e imaginários plurais; psiquismo e *noises autopoieticas*, marcadas pelos códigos das linguagens que nos atravessam e nos constituem.

Escrever essa obra me permitiu articular o que nos últimos dez anos fez-se, em mim, tessitura vibrátil de trânsitos formacionais e formativos nos campos das neurociências e suas interfaces. Põe em cena, estudos desenvolvidos junto a Universidade da Califórnia, San Diego (UCSD), em território norteamericano. Entre 2013 e 2021 mantive estreito contato com os estudos avançados em neurociência, em especial, dedicando-me com maior afincamento a neurociência cognitiva aplicada, apesar de ter se tornado indispensável, durante todo tempo, a construção de andanças áridas nos terrenos metodológicos da neuropsicofarmacologia, neuropsicoendocrinologia, neurofisiologia sistêmica, neurogênica, neuropatologias do sistema nervoso central, neurociência molecular, entre outras.

Fi-lo, sempre, através da propositura de estágios pós-doutorais, uma dezena deles. Em nenhum momento minhas indagações e proposições foram sinônimo de recusa por equipes multidisciplinares de vasta e qualificada *expertise* que, pacientemente, acolheram

o desafio de entrecruzar conhecimentos entre ciências humanas, ciências sociais, filosofia, epistemologia, matemática, linguística e estudos clínicos na área da neuropsicologia, biopsicologia experimental, com ou sem convergência direta à formação de professor(a) ou aos estudos pedagógicos brasileiros em educação.

Advirto que, a maior parte dessas pesquisas, não foram exclusivamente voltadas ao Transtorno do Espectro Autista. O que me proponho, aqui, nessa obra, é estabelecer convergências com os estudos das neuropatologias do sistema nervoso central, no qual se encontram minhas incursões mais demoradas ao redor de temas inevitáveis, quando passamos ao engajamento clínico de expressões psicoeducativas, intervenções ou de natureza profilática, *diante e com* indivíduos autistas. Se houver excessos ou preciosismo em alguma parte desse trabalho, deve-se a porosidade que me atravessa enquanto, também, pessoa em condição neurodivergente.

Nesses termos, acompanhar e conhecer com a profundidade exigida nos estudos avançados as nuances do espectro autista, verdadeiramente, criou entusiasta força de envolvimento, até porque ao conhecê-lo, conhecia-me; conhecendo-me, pude entender eixos estruturantes, mecanismos, processos e configurações *sui generis*

que me põe em vinculação com *modos tão distintos de expressão* da pessoa neurodivergente. Insisto em dizer que, em que cada capítulo, esforcei-me no quanto foi possível para traduzir terminologias e procedimentos da pesquisa, sem simplificar as complexidades de temas que tão pouco circulam entre pesquisadoras e pesquisadores brasileiros. Essa é, sem dúvidas, uma obra destinada ao público acadêmico, voltada para a comunidade médica e aos campos da saúde-educação como neuropsicólogos (os), equipes multidisciplinares, enfermeiros(as), assistentes sociais e, sobretudo, pedagogas e pedagogos interessados na compreensão aprofundada sobre perspectivas neurocientíficas do transtorno do espectro autista.

Finalmente, quero agradecer a Universidade da Califórnia em San Diego nas pessoas de Eric Halgren, Ralph J. Greenspan, Lisa T. Eyler, Edward M. Callaway, Alysson R. Muotri, Roberto Malinow, Jerold Chun, Susan Ackerman e Nicola J. Allen pelas dialogias e paciência, diante de limitações e pelo acolhedor momento de escuta, em vários momentos de cada parte desse processo formacional, ao longo de muitos anos.

Antônio Menezes

maio de 2025

Autismo, neuroplasticidade e sinaptogênese

As bases neurobiológicas do Transtorno do Espectro Autista, com ênfase nos processos de neuroplasticidade e sinaptogênese, abarcam vasta gama de interesse na pesquisa neurocientífica. Esses processos são determinantes à formação e adaptação das redes neurais ao longo do desenvolvimento humano. Entendemos que a neuroplasticidade, como sendo a capacidade do sistema nervoso de modificar sua estrutura e função em resposta a estímulos ambientais

ou internos, estreita-se de modo integrativo com a sinaptogênese, desde sua configuração inicial ligada à formação de sinapses, quanto aos pontos de conexão que estabelecem entre neurônios. Este capítulo analisa interrelações entre autismo, neuroplasticidade e sinaptogênese, com base em evidências científicas provenientes de revisões de literatura e estudos experimentais. Objetivamos demonstrar como processos neurobiológicos diferidos da neurotipicidade provocam efeitos - e manifestações caracteriológicas - da neurodivergência em indivíduos que estão inclusos na condição do transtorno do espectro autista.

A emergência da neuroplasticidade

O conceito de neuroplasticidade foi formalmente introduzido pelo neurocientista polonês Jerzy Konorski¹ em 1948. Konorski propôs o termo *plasticidade neural* em seu livro *Conditioned Reflexes and Neuron Organization*, com

1 Nascido em 1º de dezembro de 1903, em Łódź, Polônia, e falecido em 14 de novembro de 1973, em Varsóvia, Polônia. Konorski foi um neurofisiologista reconhecido por suas contribuições à neurociência, especialmente no campo da plasticidade neural. A obra *Conditioned Reflexes and Neuron Organization* foi publicada em 1948, pela Cambridge University Press, marcando um grande avanço na compreensão dos mecanismos neurais subjacentes ao aprendizado e à memória.

a intenção de explicar *como* os reflexos condicionados, descritos por Pavlov (1849-1936)², mantinham-se sustentados por mudanças duradouras nas conexões entre neurônios. Na época, sugeria-nos que tal experiência causava alterações na organização neural, desafiando a visão predominante segundo a qual o cérebro adulto era uma estrutura fixa e imutável. Essa proposta baseava-se em observações experimentais e visava integrar os princípios do condicionamento comportamental com os mecanismos celulares subjacentes.

É importante ressaltar que, o surgimento do *conceito de neuroplasticidade* ocorreu em um período de transição na neurociência. Esse momento foi marcado por avanços na compreensão da fisiologia neural e por debates sobre a natureza do aprendizado e da memória. No início do século 20, a visão dominante, influenciada por Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)³, sustentava que o sistema nervoso adulto possuía

2 Fisiologista e médico russo, ganhou notoriedade por seus experimentos sobre reflexos condicionados, que estabeleceram bases fundamentais para o estudo do comportamento e da aprendizagem, influenciando subsequentemente o trabalho de cientistas como Konorski (op.cit).

3 Pioneiro da neurociência moderna, amplamente conhecido por sua teoria do neurônio e por seus estudos sobre a estrutura do sistema nervoso, que influenciaram profundamente as concepções sobre a organização cerebral até o início do século 20.

uma estrutura estática, com conexões neurais estabelecidas durante a infância e pouco suscetíveis a mudanças posteriores. Contudo, experimentos como os de Ivan Pavlov sobre reflexos condicionados, publicados a partir de 1904, começaram a sugerir que o comportamento é modificado pela experiência, levantando questões sobre os substratos neurais dessas alterações.

A publicação, em 1949, da teoria de Donald Hebb (1904-1985)⁴ em *The Organization of Behavior* destaca-se como parte importante desse cenário. Hebb propôs que a repetição de atividades entre dois neurônios fortalecia suas conexões sinápticas. Embora Hebb não tenha usado o termo *neuroplasticidade*, sua teoria forneceu uma base mecanística que complementou a ideia de Konorski. Além disso, avanços tecnológicos, como a eletroencefalografia na década de 1930, permitiram observar mudanças dinâmicas na atividade cerebral, reforçando a

4 Psicólogo e neurocientista canadense cuja obra teve alto impacto na neurociência e na psicologia. É particularmente reconhecido por sua *teoria da aprendizagem baseada na plasticidade sináptica*, publicada em 1949 no livro *The Organization of Behavior: a neuropsychological theory*. Nessa obra, Hebb demonstra que a repetição de atividades entre neurônios fortalece suas conexões – frequentemente resumida como *células que disparam juntas se conectam juntas*. Sem dúvidas, essa tese respaldou estudos posteriores a respeito da neuroplasticidade.

hipótese de que o cérebro se adapta ao longo da vida. Esses desenvolvimentos criaram um contexto favorável ao surgimento e à aceitação gradual do conceito.

Outra publicação relevante foi o artigo de Konorski intitulado *The physiological basis of association* (1950), no qual o referido autor expandiu sua teoria, detalhando como a plasticidade amplifica a mensuração da memória e do comportamento. Observemos que esse trabalho circulava paralelamente aos escritos de Hebb (1949), particularmente, *The Organization of Behavior*. Nesse contexto, a expressão *neuroplasticidade* como é conhecida hoje começou a ganhar forma mais ampla nas décadas seguintes, com publicações como as de Paul Bach-y-Rita (1934-2006)⁵, que, em 1969, explorou a reorganização sensorial em *Brain Mechanisms in Sensory Substitution*, evidenciando a adaptação cerebral após lesões.

A introdução do conceito de neuroplasticidade enfrentou resistência inicial da comunidade científica, que ainda aderiam à visão de um cére-

5 Neurocientista e médico norteamericano conhecido por suas contribuições pioneiras ao estudo da neuroplasticidade, especialmente no contexto da substituição sensorial e da reabilitação neurológica. Suas pesquisas influenciaram abordagens terapêuticas para condições neurológicas e consolidaram a aceitação da plasticidade neural como um fenômeno observável.

bro adulto rígido. Conforme já destacamos, sob influências do paradigma vigente, neurocientistas como Cajal haviam estabelecido fixidez estrutural na abordagem do assunto, de modo que as ideias de Konorski foram recebidas com ceticismo por falta de evidências experimentais diretas na época. No entanto, a teoria de Hebb oferecia um modelo testável que alinhava plasticidade com aprendizado. Desde então, entre as décadas de 1950 e 1960, experimentos com animais, como os de David Hubel⁶ (1926-2013) e Torsten Wiesel⁷ (1924-****) sobre plasticidade visual, 1963, forneceram dados concretos que corroboraram a capacidade adaptativa do cérebro, especialmente em períodos críticos do desenvolvimento. Destaque-se que o trabalho conjunto de Hubel e Wiesel, premiado com o Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1981,

6 Neurofisiologista canadense, naturalizado americano, reconhecido por suas pesquisas sobre o processamento visual no córtex cerebral. Sua colaboração com Torsten Wiesel resultou em avanços concretos na aceitação e demonstração pragmática da plasticidade neural, particularmente em períodos críticos do desenvolvimento.

7 Neurofisiologista sueco, trabalhou extensivamente com Hubel, investigando a organização funcional do sistema visual. Juntos, eles demonstraram como a experiência visual molda as conexões neurais no cérebro, com destaque para o estudo publicado em 1963, *Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye*, que evidenciou a plasticidade dependente de estímulos no córtex visual.

forneceu evidências experimentais robustas de que o ambiente influencia a estrutura neural, consolidando a neuroplasticidade como um conceito-base em neurociência.

Finalmente, a aceitação plena do termo ocorreu gradualmente, à medida que técnicas como a microscopia eletrônica e a neuroimagem, nas décadas de 1970 e 1980, permitiram visualizar mudanças sinápticas em tempo real. Pesquisadores como Michael Merzenich⁸ (1942-****), com estudos sobre reorganização cortical em primatas (1984), solidificaram a neuroplasticidade como um princípio central na neurociência. Assim, o que começou como uma hipótese controversa transformou-se em um campo de pesquisa amplamente reconhecido, influenciando áreas como neurologia, psicologia, treinamento cognitivo, fisioterapia e reabilitação.

8 Neurocientista americano reconhecido por suas contribuições ao estudo da neuroplasticidade, com ênfase na *reorganização funcional do córtex cerebral* em resposta a estímulos ambientais e lesões. Seu trabalho, como o estudo publicado em 1984, *Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation*, demonstrou que o cérebro adulto adapta suas representações sensoriais após alterações na entrada periférica, como a perda de aferências sensoriais. Essas descobertas reforçaram a compreensão da plasticidade neural como um processo dinâmico ao longo da vida, influenciando áreas como a reabilitação neurológica e o desenvolvimento de intervenções baseadas em treinamento cognitivo.

Neuroplasticidade no contexto do autismo

O interesse pela neuroplasticidade no contexto do autismo emergiu na década de 1990. Michael Merzenich (op.cit) foi pioneiro nesse campo. Considerando pesquisas sobre reorganização cortical em primatas, o referido autor dedicou-se a entender *como intervenções específicas modificam padrões neurais em indivíduos autistas*. A contribuição de seus estudos para as pesquisas neurocientíficas sobre transtorno do espectro autista evidenciaram a capacidade adaptativa do cérebro, analisando as condições de desenvolvimento atípico, levando a investigações sobre *como essa plasticidade deve ser aproveitada para melhorar habilidades sociais e comunicativas* em crianças autistas.

Todavia, a associação mais integrativa entre neuroplasticidade e autismo começou a ganhar relevância no início dos anos 2000. É preciso considerar avanços ocorridos no campo da neurociência que passou a manter sob foco de interesse as *intervenções precoces*. Nesse período, diversas práticas terapêuticas passaram a incorporar descobertas neurocientíficas, refletindo a compreensão de que experiências estruturadas produzem efeitos positivos no que concerne a conectividade cerebral. Um marco nesse processo foi a Reunião Anual da Society

for Neuroscience, que se tornou um espaço promissor para a apresentação de pesquisas ligando plasticidade neuronal ao TEA. Esses debates destacaram evidências emergentes de que intervenções precoces, como terapias comportamentais intensivas, têm o potencial de induzir mudanças positivas na atividade cerebral de crianças autistas. Os resultados reforçaram a ideia de que, embora o cérebro autista apresente padrões de desenvolvimento distintos, mantém uma capacidade de adaptação, utilizada para otimizar os resultados clínicos e funcionais esperados.

As primeiras publicações que estabeleceram uma relação explícita entre neuroplasticidade e autismo surgiram entre as décadas de 1990 e 2000, marcando um ponto de inflexão na pesquisa sobre o TEA. A pesquisa de Sharma et al. (1999) analisou como *programas de treinamento cognitivo* fez uso da plasticidade cerebral para aprimorar habilidades funcionais em crianças autistas. Nesse estudo é possível identificar que a aplicação de estímulos direcionados, dentro de uma abordagem integrativa entre método, instrumento e procedimentos, resulta em adaptações neurais benéficas com duração prolongada, maior estabilidade de sistemas neurais e consolidação da aprendizagem de variadas tipologias. Não poderemos

esquecer da revisão feita por Dawson et al. (2004), dedicados às pesquisas a respeito de *estratégias de intervenção precoce* e suas bases neurobiológicas, reconhecendo a neuroplasticidade como um *mecanismo fundante* para o êxito esperado.

A emergência do conceito de neuroplasticidade nos estudos sobre o autismo tem gerado reações diversas na comunidade científica. Conforme apontado por Dawson et al. (2010), alguns pesquisadores reconheceram a validade dos pressupostos da neuroplasticidade e sua utilidade prática no que diz respeito ao potencial adaptativo do cérebro autista. Essa visão foi sustentada por evidências de melhorias em habilidades sociais e cognitivas decorrentes de intervenções fundamentadas na plasticidade cerebral, conforme demonstrado em estudos citados por Marco et al. (2011). Por outro lado, houve ceticismo entre cientistas que, segundo Just et al. (2012), consideraram as evidências ainda preliminares e questionaram sua aplicabilidade em contextos clínicos. Esse debate, no entanto, não constituiu obstáculo para o progresso de pesquisas recentes que, de acordo com Dawson et al. (2010), têm se dedicado a referendar a neuroplasticidade como base para tratamentos voltados ao Transtorno do Espectro Autista (TEA).

Sinaptogênese: conceito, estruturas e interfaces

A sinaptogênese constitui o processo biológico responsável pela formação de sinapses. Entendamos o emprego do termo *sinapses* como tendo referencialidade às *estruturas que permitem a comunicação entre neurônios no sistema nervoso*. Este fenômeno ocorre predominantemente durante o desenvolvimento embrionário e pós-natal, mas persiste em menor grau ao longo da vida adulta, associado à plasticidade neural.

O termo *sinaptogênese* deriva da combinação das palavras gregas *synapsis* (conexão) e *genesis* (origem ou formação), de modo que expressa a *função de estabelecer pontos de contato entre células nervosas*. O uso do termo emergiu no século 20, com os primeiros estudos sistemáticos conduzidos por neurocientistas interessados na organização do sistema nervoso. Uma das publicações pioneiras foi realizada por Santiago Ramón y Cajal (op.cit), cujos trabalhos na década de 1890 descreveram a estrutura sináptica com base em observações histológicas. Contudo, o termo em si e sua caracterização detalhada ganharam forma com os avanços da microscopia eletrônica nas décadas de 1950 e 1960, destacando-se os estudos de George Pa-

lade (1912-2008)⁹ e Sanford Palay (1918-2002)¹⁰, que elucidaram a ultraestrutura das sinapses.

A sinaptogênese envolve diversas estruturas neurofisiológicas e anatômicas, organizadas em

9 George Emil Palade foi pesquisador romeno, um dos fundadores da biologia celular moderna. Suas pesquisas combinaram microscopia eletrônica e fracionamento celular, permitindo avanços no entendimento da estrutura e função celular. Em 1955, ele descreveu pela primeira vez os ribossomos, organelas responsáveis pela síntese de proteínas, localizadas no retículo endoplasmático rugoso. Ademais, elucidou a via secretória das proteínas, demonstrando como elas são transportadas do retículo endoplasmático ao aparelho de Golgi e, posteriormente, excretadas da célula. Palade também contribuiu para a descrição da estrutura fina de mitocôndrias, incluindo as cristas mitocondriais, e de outras organelas celulares. Seus trabalhos estabeleceram bases sólidas para a biologia molecular celular, rendendo-lhe o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1974, compartilhado com Albert Claude e Christian de Duve.

10 Sanford Louis Palay foi neurocientista americano proeminente, conhecido por suas contribuições à neurocitologia e ao estudo da estrutura fina do sistema nervoso. Trabalhando com George Palade no Instituto Rockefeller, ele utilizou a microscopia eletrônica para descrever a ultraestrutura das sinapses no sistema nervoso central, confirmando a doutrina neuronal de Santiago Ramón y Cajal, que postula que os neurônios são células distintas separadas por lacunas sinápticas. Em 1953, Palay forneceu as primeiras imagens detalhadas das sinapses químicas, destacando a presença de vesículas sinápticas e a fenda sináptica. Suas pesquisas sobre o cerebelo, em colaboração com Victoria Chan-Palay, resultaram em análises detalhadas da organização neuronal dessa região. Palay também desenvolveu técnicas de preservação de tecidos nervosos, como a fixação por perfusão com tetróxido de ósmio, melhorando a qualidade das imagens em microscopia eletrônica.

um sistema complexo que assegura a comunicação neural. No nível celular, os neurônios com seus axônios e dendritos formam os componentes (pré-) e pós-sinápticos, respectivamente. Encontramos, associados ao termo - sinaptogênese - a *sinapse química*, tipo predominante no sistema nervoso central, composta pela terminação axônica, que libera neurotransmissores, e pela membrana dendrítica, que contém receptores específicos. Não nos esqueçamos da fenda sináptica, uma estreita região entre essas estruturas, que, medindo cerca de 20 a 40 nanômetros, permite a transmissão de sinais mediante a difusão de moléculas como glutamato, GABA ou acetilcolina.

Além dos neurônios, as células da glia, especialmente os astrócitos, exercem funções regulatórias na sinaptogênese. Estudos demonstram que os astrócitos liberam proteínas como *trombospondinas*, que orientam a formação e a maturação das sinapses. No nível molecular, moléculas de adesão celular, como as *neurexinas* e *neuroliginas*, fazem mediação do reconhecimento entre os terminais (pré-) e pós-sinápticos, garantindo a especificidade das conexões. Outras estruturas, como o retículo endoplasmático e o aparelho de Golgi, são igualmente importantes para a síntese e o transporte de proteínas necessárias à constru-

ção sináptica. A matriz extracelular, composta por *proteoglicanos* e *glicoproteínas*, estabiliza essas conexões, enquanto o *citoesqueleto*, formado por microtúbulos e filamentos de actina, sustenta a morfologia neuronal.

A sinaptogênese apresenta particularidades em indivíduos com transtorno do espectro autista (TEA). Pesquisas indicam que a formação e a manutenção das sinapses ocorrem de maneira atípica nesse grupo, influenciando a conectividade cerebral. Estudos *post-mortem* e de neuroimagem revelam uma densidade sináptica elevada em certas regiões corticais, como o córtex pré-frontal, durante os primeiros anos de vida de indivíduos autistas. Essa hiperconectividade local contrasta com uma redução nas conexões de longa distância, sugerindo um desequilíbrio na organização das redes neurais.

A nível molecular, mutações em genes associados à sinaptogênese, como SHANK3, NRXN1 e NLGN3¹¹, foram identificadas em subgrupos de indivíduos com TEA. Essas proteínas estão envolvidas na estabilização e na funcionalidade das sinapses, e suas alterações

11 Os genes HANK3, NRXN1 e NLGN3 estão associados ao neurodesenvolvimento. HANK3 regula sinapses, NRXN1 facilita a comunicação neuronal e NLGN3 incita a formação sináptica. Todos esses genes estão ligados a transtornos como autismo.

levam a disfunções na transmissão sináptica. Por exemplo, a proteína SHANK3, localizada na densidade pós-sináptica, regula a ancoragem de receptores de glutamato; sua deficiência resulta em sinapses menos eficientes. Além disso, a poda sináptica, processo que elimina conexões excedentes durante o desenvolvimento, mostra-se comprometida no autismo. Evidências apontam que a atividade reduzida de microglias, células responsáveis por essa eliminação, contribui para a persistência de sinapses imaturas, conforme observado em modelos animais e estudos humanos. Em outras palavras, a formação sináptica, como um dos componentes centrais desse processo, é reconhecida por estabelecer as bases para a comunicação neural, destacando-se os mecanismos de plasticidade sináptica em redes neurais (KANDEL, 2006)

A manifestação dessas alterações reflete-se em características comportamentais do TEA. A hiperconectividade local está associada à hipersensibilidade sensorial, enquanto a hipoconectividade de longa distância dificulta a integração de informações complexas, como as necessárias para interações sociais. Pesquisas recentes, como as conduzidas por Courchesne et al (2005), reforçam que tais padrões emergem precocemente, influenciados por fatores

genéticos e ambientais que constituem a sinaptogênese. Segundo Bear, Connors e Paradiso (2016), a formação de sinapses engloba reestruturação, enquanto a reconfiguração depende de conexões preexistentes para orientar suas mudanças. Essa relação simbiótica aponta que o sistema neural opera em um estado de constante ajuste, equilibrando a consolidação de estruturas com a flexibilidade necessária para enfrentar novos contextos. A delicadeza desse equilíbrio, portanto, exige uma precisão que evita desajustes que, certamente, comprometem a funcionalidade global. Nesse sentido, Sporns (2011) argumenta que a organização neural reflete uma arquitetura complexa capaz de integrar estabilidade e maleabilidade. O modelo é corroborado por Pascual-Leone et al. (2005), que demonstraram como a plasticidade cortical sustenta a reorganização funcional em resposta a estímulos ou lesões.

Considerações finais

Finalmente, entendemos que a interação entre esses elementos evidencia um equilíbrio delicado entre a formação sináptica e a capacidade de reestruturação neural. As particularidades desses mecanismos encontradas em indivíduos neurodivergentes, em específico,

aqueles que fazem parte do transtorno do espectro autista, é um fértil terreno à pesquisa científica. Essa perspectiva destaca a complexidade de um sistema que depende da harmonia entre a criação de novas conexões e a habilidade de reconfigurar estruturas existentes. Tal equilíbrio sustenta uma rede que responde às demandas internas e externas. Por outro lado, a capacidade de reestruturação neural reflete a propriedade dinâmica do sistema, permitindo ajustes e adaptações. Um excesso na formação sináptica sem reestruturação correspondente, ou uma reconfiguração desproporcional sem novas conexões, desestabiliza o sistema, um risco que a literatura reconhece como crítico. Assim, a interação entre esses elementos é reflexo de sua coexistência e, ao mesmo tempo, demonstração da capacidade do sistema de manter um limiar no qual ordem e adaptabilidade coexistem em harmonia.

Referências

BACH-Y-RITA, P. **Brain mechanisms in sensory substitution**. New York: Academic Press, 1969.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neuroscience: exploring the brain**. 4. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2016.

BOURGERON, T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 16, n. 9, p. 551-563, 2015.

CAJAL, S. R. **Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés**. Paris: Maloine, 1909.

CHUNG, W. S. et al. Astrocytes mediate synapse elimination through MEGF10 and MERTK pathways. **Nature**, v. 504, n. 7480, p. 394-400, 2013.

COURCHESNE, E.; PIERCE, K. Brain overgrowth in the first year of life in autism. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 37, p. 12847-12852, 2005.

DAWSON, G. et al. Early intervention in autism: effectiveness and underlying mechanisms. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 34, n. 6, p. 601-610, 2004.

DAWSON, G. et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. **Pediatrics**, v. 125, n. 1, p. e17-e23, 2010.

EBERT, D. H.; GREENBERG, M. E. Activity-dependent neuronal signalling and autism spectrum disorder. **Nature**, v. 493, n. 7432, p. 327-337, 2013.

HAN, K. et al. BDNF signaling in autism spectrum disorder: from mechanisms to therapeutics. **Molecular Psychiatry**, v. 21, n. 8, p. 1031-1040, 2016.

HEBB, D. O. **The organization of behavior: a neuropsychological theory**. New York: Wiley, 1949.

HUBEL, D. H.; WIESEL, T. N. Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. **Journal of Neurophysiology**, v. 26, n. 6, p. 1003-1017, 1963.

JUST, M. A. et al. Connectivity and thought: the influence of neuroplasticity on cognition in autism. **Cortex**, v. 48, n. 7, p. 828-837, 2012.

KANDEL, E. R. **In search of memory: the emergence of a new science of mind**. New York: W. W. Norton & Company, 2006.

KONORSKI, J. **Conditioned reflexes and neuron organization**. Cambridge: Cambridge University Press, 1948.

KONORSKI, J. The physiological basis of association. **Acta Biologiae Experimentalis**, v. 15, p. 47-78, 1950.

MARCO, E. J. et al. Sensory processing in autism: a review of neurophysiologic findings. **Pediatric Research**, v. 69, n. 5, p. 48R-54R, 2011.

MERZENICH, M. M. et al. Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. **Neuroscience**, v. 10, n. 1, p. 33-55, 1984.

PALADE, G. E. A study of fixation for electron microscopy. **Journal of Experimental Medicine**, v. 95, n. 2, p. 285-298, 1952.

PALADE, G. E. **Intracellular aspects of the process of protein secretion**. Stockholm: Nobel Foundation, 1975.

PALAY, S. L. Synapses in the central nervous system. **Journal of Biophysical and Biochemical Cytology**, v. 2, n. 4, p. 193-202, 1956.

PALAY, S. L.; CHAN-PALAY, V. **Cerebellar cortex: cytology and organization**. Berlin: Springer-Verlag, 1974.

PASCUAL-LEONE, A. et al. The plastic human brain cortex. **Annual Review of Neuroscience**, v. 28, p. 377-401, 2005.

RUBENSTEIN, J. L. R.; MERZENICH, M. M. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. **Genes, Brain and Behavior**, v. 2, n. 5, p. 255-267, 2003.

SHARMA, A.; DATTA, S.; SHAW, G. Cognitive training and plasticity in autism: a preliminary study. **Indian Journal of Psychiatry**, v. 41, n. 3, p. 231-237, 1999.

SPORNS, O. **Networks of the brain**. Cambridge: MIT Press, 2011.

SÜDHOF, T. C. Neuroligins and neurexins link synaptic activity to cognitive function. **Nature**, v. 455, n. 7211, p. 903-911, 2008.

TANG, G. et al. Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits. **Neuron**, v. 83, n. 5, p. 1131-1143, 2014.

ZOGHBI, H. Y.; BEAR, M. F. Synaptic dysfunction in neurodevelopmental disorders associated with autism and intellectual disabilities. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 4, n. 3, p. a009886, 2012.

Epigenética do Transtorno do Espectro Autista

Nos primeiros quarenta anos do século 20, a epigenética emergiu como um campo de estudo orientado às análises de *modificações químicas ocorridas no ácido desoxirribonucleico - DNA*¹² e nas *proteínas histônicas*¹³, as quais regulam a expressão gênica sem alterar a sequência nu-

12 Molécula que armazena informações genéticas em sequências de nucleotídeos, organizadas em dupla hélice, responsável pela hereditariedade e regulação celular.

13 Proteínas básicas que estruturam a cromatina, organizando o DNA em nucleossomos, modulando a acessibilidade gênica por meio de modificações químicas.

cleotídica (ALLIS, JENUWEIN e REINBERG, 2015). Desde então, podemos destacar dois principais avanços alcançados pela epigenética ao longo dos anos, quais sejam: (1) compreensão da regulação gênica dinâmica; e (2) aplicações em doenças complexas. Nesse sentido, a epigenética consolidou a tese segundo a qual **fatores ambientais e de desenvolvimento interagem com o genoma**, influenciando fenótipos de maneira reversível e herdável que, em termos de *regulação gênica*, o que se percebe é a integração de sinais intrínsecos e extrínsecos em estados configuracionais (JAENISCH e BIRD, 2003).

Já no que se refere às *aplicações em doenças complexas*, permitiu o **desenvolvimento de biomarcadores diagnósticos**. É através da identificação e validação de indicadores biológicos mensuráveis que detectamos precocemente doenças, monitorando sua progressão ou respostas terapêuticas, quando encontradas. Portela e Esteller (2010) mostraram que alterações epigenéticas específicas estão presentes em diversas patologias humanas, abrindo caminho para intervenções como *inibidores de histona desacetilases*, bastante utilizados em ensaios clínicos. Este capítulo tem como objetivo discutir funções dos mecanismos epigenéticos na patogênese do TEA, analisando como tais processos interagem sob forte estrutura de desempenho funcional

entre o que denominamos *predisposições genéticas e exposições ambientais*¹⁴.

A abordagem adotada é de base analítica, com destaques aos estudos que elucidam os principais mecanismos epigenéticos associados ao TEA, como metilação do DNA, modificações de histonas e regulação por microRNAs. O texto está estruturado em três partes centrais: inicialmente, será delineado o conceito de epigenética e sua relevância para o neurodesenvolvimento; em seguida, serão discutidas evidências empíricas de alterações epigenéticas no TEA, incluindo estudos em humanos e modelos animais. Por fim, serão apresentadas considerações finais que sintetizam os achados e apontam perspectivas futuras de pesquisa. Pretende-se contribuir para a compreensão dos *processos moleculares* subjacentes ao TEA, oferecendo uma base teórica para o avanço de estratégias diagnósticas e terapêuticas baseadas em epigenética.

14 A respeito dos termos *inibidores de histona desacetilases e transcrição gênica* cabe definição. Os *inibidores de histona desacetilases* (HDACs) são compostos que bloqueiam enzimas responsáveis por remover *grupos acetil* das histonas, aumentando a acetilação e gerando a acessibilidade da cromatina. Nesse caso, facilita-se a *transcrição gênica*. Já a *transcrição gênica* é amplamente utilizada em terapias de doenças como câncer e transtornos neurológicos, incluindo o TEA, por interagir de modo direto na expressão gênica, epigeneticamente.

Epigenética como ramo de estudo

A epigenética possui raízes que remontam ao século 20, embora suas bases conceituais possam ser traçadas anteriormente. O termo *epigenética* foi cunhado em 1942 pelo biólogo britânico Conrad Hal Waddington (1905-1975). Pretendeu-se descrever os processos pelos quais os genes utilizavam na interação com o ambiente, quando buscavam produzir a fenotipia durante o desenvolvimento. Waddington publicou *The Strategy of the Genes* (1957), na qual introduziu o conceito de *paisagem epigenética*, aplicando metáfora visual com vistas a ilustrar *como as células se diferenciam a partir de um estado totipotente*¹⁵ sob a influência de fatores regulatórios.

O surgimento da epigenética como disciplina ocorreu em um contexto de intensos debates sobre a relação entre genética e desenvolvimento. Nesse contexto, a redescoberta das leis de Mendel e o avanço da genética clássica enfatizavam o determinismo genético, mas observações em-

15 Refere-se à capacidade de uma célula de se diferenciar em todos os tipos celulares de um organismo, incluindo tecidos embrionários e extraembrionários, como a placenta. Esse fenômeno é característico das células do embrião em estágios iniciais, como o zigoto e as células resultantes das primeiras divisões mitóticas, que possuem o potencial completo de gerar um indivíduo inteiro sob condições adequadas.

píricas indicavam que fatores externos também afetavam os fenótipos. Waddington, influenciado por sua formação em embriologia e genética, propôs que mecanismos além da sequência de DNA eram responsáveis pela regulação gênica, integrando ideias da biologia do desenvolvimento ao arcabouço genético emergente.

Thomas Hunt Morgan (1866-1945), geneticista americano, teve importante contribuição no desenvolvimento da epigenética. Morgan dedicou-se aos estudos com *Drosophila melanogaster*¹⁶ em busca de evidências de regulação gênica diferencial. Embora o emprego do termo epigenética não seja encontrado em seus escritos, é inegável que teve ampla repercussão na estruturação desse campo de pesquisa. Posteriormente, os trabalhos de Barbara McClintock (1902-1992)¹⁷ sobre elementos transponíveis em milho (*Zea mays*) nas décadas de 1940 e 1950, demonstraram que a posição e a regulação dos genes no genoma podiam ser alteradas, lançando luz sobre fenômenos epigenéticos *avant*

16 Espécie de mosca-da-fruta, modelo genético, com reprodução rápida e cromossomos acessíveis.

17 Geneticista americana, Nobel em 1983, cujas pesquisas revolucionaram o entendimento da regulação gênica e da dinâmica do genoma. Suas investigações focaram principalmente o milho (*Zea mays*) como organismo modelo, ligados à descoberta dos elementos transponíveis, também chamados de *genes saltadores*.

la lettre. Em 1950 tornou público os resultados de suas pesquisas através de *The Origin and Behavior of Mutable Loci in Maize*, fato que contribuiu para o reconhecimento de mecanismos de controle gênico dinâmico.

O contexto histórico da epigenética está vinculado ao pós-Segunda Guerra Mundial, quando avanços tecnológicos permitiram explorar os processos celulares em maior detalhe¹⁸. Nesse ínterim, destaca-se a descoberta da estrutura do DNA por Watson e Crick em 1953 que, além de consolidar a genética molecular, abriu espaço para questionamentos sobre *como a informação genética era interpretada e modulada*. Assim sendo, a epigenética emergiu como uma ponte entre a genética e a biologia do desenvolvimento, ganhando impulso nas décadas seguintes com estudos sobre metilação do DNA, inicialmente descrita por Rollin Hotchkiss em 1948, e modificações de histonas, detalhadas por Vincent Allfrey na década de 1960. Como novo campo de pesquisa a epigenética favoreceu transição paradigmática na biologia, reconhecendo a complexidade da regulação gênica em resposta a fatores internos e externos.

18 É o caso da microscopia eletrônica e da bioquímica molecular.

Epigenética e neurodesenvolvimento

A relação entre epigenética e neurodesenvolvimento especifica-se mediante análises de processos como *metilação do DNA* e *acetilação de histonas*¹⁹ que determinam a diferenciação celular e a formação de circuitos neurais. Estudos demonstram que a regulação epigenética é altamente dinâmica no período pré-natal e pós-natal precoce, fases críticas para o estabelecimento de redes neurais afetadas no TEA (LISTER et al., 2013). Alterações nesses mecanismos resultam em disfunções sinápticas e na plasticidade neural, características observadas em indivíduos com TEA.

A metilação do DNA é um dos mecanismos epigenéticos mais estudados no TEA. Pesquisas indicam padrões anômalos de metilação em genes relacionados ao desenvolvimento neuronal, como OXTR (receptor de ocitocina) e SHANK3, em indivíduos com TEA (ZHU et al., 2014). Um estudo de caso-controle condu-

19 A metilação do DNA diz respeito à adição de grupos metil a citosinas no DNA, geralmente reprimindo a transcrição gênica ao compactar a cromatina, sendo um mecanismo epigenético chave na regulação do desenvolvimento e doenças. Quanto à acetilação de histonas, corresponde a adição de grupos acetil às histonas, relaxando a cromatina e facilitando a transcrição, regulada por enzimas como acetiltransferases, influenciando a expressão gênica em processos celulares e patológicos.

zido por Ladd-Acosta et al. (2014) identificou regiões diferencialmente metiladas em amostras de tecido cerebral de pacientes com TEA, demonstrando que tais alterações influenciam a expressão de genes associados à função sináptica e à comunicação interneuronal.

Em epigenética e neurodesenvolvimento a acetilação de histonas é considerado mecanismo central. A diferenciação de progenitores neurais em neurônios e células gliais e/ou a formação/maturação de redes sinápticas indicam que a acetilação de histonas exibe aderência à alta plasticidade durante fases críticas do desenvolvimento cerebral, como os períodos pré-natal e pós-natal inicial. Ronan et al. (2013) demonstraram que modificações epigenéticas, incluindo a acetilação em genes como CREB e FOXP2, regulam a proliferação neuronal e a conectividade sináptica. Alterações nesse processo, como níveis anômalos de acetilação, estão associadas a distúrbios neurodesenvolvimentais, incluindo esquizofrenia e transtornos do espectro autista, conforme apontado por Kurian et al. (2008), que correlacionaram a desregulação de histona acetiltransferases com déficits cognitivos.

A acetilação de histonas interage com outros mecanismos epigenéticos, como a metilação do DNA, estabelecendo um controle fino da ex-

pressão gênica. Enquanto a metilação reprime genes, a acetilação os ativa, um equilíbrio que orienta a especificação celular. Fatores ambientais, como toxinas ou nutrição, influenciam esse processo por meio da ação de histona de-sacetilases (HDACs), conforme descrito por Weaver et al. (2004). Dessa forma, a epigenética, via acetilação de histonas, integra influências genéticas e ambientais, desempenhando um papel determinante na arquitetura do neuro-desenvolvimento.

Por conseguinte, as modificações pós-traducionais de histonas, como acetilação e metilação, regulam a acessibilidade da cromatina à maquinaria de transcrição. Evidências apontam que desregulações nessas modificações estão presentes no TEA. Sun et al. (2016) demonstraram, em modelos animais, que a inibição de *histona desacetilases* (HDACs) reverteu *déficits* comportamentais semelhantes aos observados no TEA, indicando um potencial terapêutico para moduladores epigenéticos.

MicroRNAs e regulação gênica

MicroRNAs (miRNAs) são pequenas moléculas de RNA não codificante que regulam a expressão gênica pós-transcricionalmente. É possível identificar miRNAs diferencial-

mente expressos, como miR-146a e miR-132, em amostras de sangue e tecido cerebral de indivíduos com TEA (NGUYEN et al., 2016). Esses miRNAs modulam genes envolvidos na inflamação e na plasticidade sináptica, apontam para a existência de *elo entre processos epigenéticos e neuroinflamação* no TEA.

As relações entre microRNAs (miRNAs) e regulação gênica nos ajudam a entender processos celulares por meio da modulação pós-transcricional da expressão de genes. Os miRNAs são pequenas moléculas de RNA não codificante, com cerca de 20-25 nucleotídeos, que se ligam a regiões complementares de RNAs mensageiros (mRNAs), geralmente na *região 3' não traduzida*, gerando sua degradação ou inibindo sua tradução.

Pesquisas recentes destacam a relevância dos miRNAs na regulação gênica. Bartel (2009) demonstrou que os miRNAs atuam como reguladores finos, ajustando os níveis de expressão de milhares de genes em mamíferos. Estima-se que mais de 60% dos mRNAs humanos possuem sítios de ligação para miRNAs. A especificidade desse processo depende da complementaridade entre o miRNA e o mRNA alvo, sob influência de silenciamento induzido por RNA (RISC), que facilita a repressão gênica.

Ambros (2004) identificou o primeiro miRNA, lin-4, em *Caenorhabditis elegans*²⁰, demonstrando a função reguladora sobre o desenvolvimento temporal ao reprimir o gene lin-14. Estudos de Krol et al. (2010) destacam que os miRNAs são particularmente abundantes no sistema nervoso, em particular no controle da plasticidade sináptica e da neurogênese. Aliás, o miR-124 reprime genes que mantêm o estado de célula-tronco, gerando a diferenciação neuronal.

Observa-se que a regulação por miRNAs também é sensível a fatores externos. Exposições ambientais, como estresse ou dieta, alteram níveis de expressão com impactos diretos sobre as redes gênicas. Assim, os miRNAs funcionam como mediadores epigenéticos, conectando sinais ambientais à maquinaria celular. Por isso mesmo, fatores ambientais interagem com o epigenoma, influenciando o risco de TEA. Pesquisas mostram que a exposição pré-natal a toxinas, como o ácido valproico, induz alterações epigenéticas em genes neurodesenvolvimentais, replicando fenótipos autísticos em modelos animais (BROMLEY et al., 2013).

20 *Caenorhabditis elegans* é um nematódeo, verme redondo, modelo em biologia, pequeno, transparente, com genoma sequenciado e 959 células. Estuda-se seu desenvolvimento, genética e neurobiologia devido ao ciclo rápido e simplicidade.

Considerações finais

Os estudos revisados neste capítulo evidenciam que mecanismos epigenéticos, incluindo metilação do DNA, modificações de histonas e regulação por miRNAs, desempenham papéis relevantes na etiologia do TEA. As alterações identificadas em genes neurodesenvolvimentais e as interações gene-ambiente destacam a complexidade molecular dessa condição. Apesar dos avanços, lacunas persistem, como a necessidade de estudos longitudinais que estabeleçam causalidade entre mudanças epigenéticas e fenótipos autísticos. Além disso, a heterogeneidade do TEA exige abordagens integrativas que combinem dados genômicos, epigenômicos e clínicos.

Desse modo, perspectivas futuras incluem o desenvolvimento de biomarcadores epigenéticos para diagnóstico precoce e o uso de terapias direcionadas, como inibidores de HDACs, que já demonstraram resultados promissores em modelos pré-clínicos. Este campo de pesquisa continua a expandir o entendimento do TEA, oferecendo novas possibilidades para intervenções baseadas em evidências científicas.

Referências

ALLIS, C. D.; JENUWEIN, T.; REINBERG, D. **Epigenetics**. 2. ed. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2015.

AMBROS, V. The functions of animal microRNAs. **Nature**, v. 431, n. 7006, p. 350-355, 2004.

ARISTÓTELES. **De Generatione Animalium**. Tradução de A. L. Peck. Cambridge: Harvard University Press, 1943.

BARTEL, D. P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. **Cell**, v. 136, n. 2, p. 215-233, 2009.

BIRD, A. Perceptions of epigenetics. **Nature**, v. 447, n. 7143, p. 396-398, 2007.

BROMLEY, R. L. et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 84, n. 6, p. 637-643, 2013.

CAREY, N. **The Epigenetics Revolution**: how modern biology is rewriting our understanding of genetics, disease and inheritance. London: Icon Books, 2012.

DARWIN, C. **On the Origin of Species by Means of Natural Selection**. London: John Murray, 1859.

ESTELLER, M. et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response

of gliomas to alkylating agents. **New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 19, p. 1350-1354, 2000.

FELSENFELD, G. A brief history of epigenetics. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 6, n. 1, p. a018200, 2014.

GOLDBERG, A. D.; ALLIS, C. D.; BERNSTEIN, E. Epigenetics: a landscape takes shape. **Cell**, v. 128, n. 4, p. 635-638, 2007.

HOLLIDAY, R. Epigenetics: a historical overview. **Epigenetics**, v. 1, n. 2, p. 76-80, 2006.

HOTCHKISS, R. D. The quantitative separation of purines, pyrimidines, and nucleosides by paper chromatography. **Journal of Biological Chemistry**, v. 175, n. 1, p. 315-332, 1948.

JAENISCH, R.; BIRD, A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. **Nature Genetics**, v. 33, p. 245-254, 2003.

KROL, J.; LOEDIGE, I.; FILIPOWICZ, W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. **Nature Reviews Genetics**, v. 11, n. 9, p. 597-610, 2010.

KURIAN, J. R.; BADING, H.; MULLER, U. Epigenetic regulation of gene expression in the nervous system. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 18, n. 3, p. 298-303, 2008.

LADD-ACOSTA, C. et al. Epigenetic signatures of autism: trimethylated H3K4 landscapes in prefrontal neurons. **Archives of General**

Psychiatry, v. 71, n. 3, p. 280-289, 2014.

LAMARCK, J.-B. **Philosophie Zoologique**. Paris: Dentu, 1809.

LISTER, R. et al. Global epigenomic reconfiguration during mammalian brain development. **Science**, v. 341, n. 6146, p. 1237905, 2013.

LO, Y. M. D. et al. Epigenetics, fragmentomics, and topology of cell-free DNA in liquid biopsy. **Science**, v. 372, n. 6538, p. 144-150, 2021.

MCCLINTOCK, B. The origin and behavior of mutable loci in maize. **Genetics**, v. 36, n. 4, p. 344-355, 1950.

MCCLINTOCK, B. Chromosome organization and genic expression. **Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology**, v. 16, p. 13-47, 1951.

NGUYEN, L. S. et al. Profiling olfactory stem cells from living patients identifies miRNAs relevant for autism pathophysiology. **Molecular Autism**, v. 7, n. 1, p. 1-14, 2016.

PORTELA, A.; ESTELLER, M. Epigenetic modifications and human disease. **Nature Biotechnology**, v. 28, n. 10, p. 1057-1068, 2010.

RIGGS, A. D.; MARTIENSSEN, R. A.; RUSSO, V. E. A. Epigenetic Mechanisms of Gene Regulation. **Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press**, 1996.

RONAN, J. L.; WU, W.; CRABTREE, G. R. From neural development to cognition: unex-

pected roles for chromatin. **Nature Reviews Genetics**, v. 14, n. 5, p. 347-359, 2013.

ROUX, W. Über die Bedeutung der Kernteilungsfiguren. **Zeitschrift für BiologieTägliches Leben**, v. 2, p. 1-12, 1888.

SUN, W. et al. Histone acetylome-wide association study of autism spectrum disorder. **Cell**, v. 167, n. 5, p. 1385-1397, 2016.

WADDINGTON, C. H. **The Strategy of the Genes**. London: George Allen & Unwin, 1957.

WATSON, J. D.; CRICK, F. H. C. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. **Nature**, v. 171, n. 4356, p. 737-738, 1953.

WEAVER, I. C. G. et al. Epigenetic programming by maternal behavior. **Nature Neuroscience**, v. 7, n. 8, p. 847-854, 2004.

ZHANG, Y.; REINBERG, D. Transcription regulation by histone methylation: interplay between different covalent modifications of the core histone tails. **Genes & Development**, v. 15, n. 18, p. 2343-2360, 2001.

ZHU, Y. et al. Epigenetic dysregulation of SHANK3 in brain tissues from autism spectrum disorder patients. **Molecular Autism**, v. 5, n. 1, p. 15, 2014.

Comportamentos repetitivos em indivíduos autistas

Os comportamentos repetitivos em indivíduos autistas são aqueles que incluem estereotipias motoras, aderência rígida a rotinas e/ou interesses focados. Tais ações interferem na capacidade de responder a demandas ambientais, limitando a flexibilidade necessária para interações sociais ou tarefas práticas. Frequentemente, comportamentos repetitivos impactam a adaptação funcional e a qualidade de vida de indivíduos autistas. O córtex pré-frontal

(CPF), região cerebral especializada em funções executivas como planejamento, regulação emocional e inibição de respostas automáticas, tem sido apontado como um substrato neural relacionado a *gênese de padrões repetitivos*. Alterações na dinâmica funcional do CPF, como desequilíbrios na integração de redes neurais e na neurotransmissão, quase sempre, provocam a manifestação de dificuldades comuns em muitos indivíduos com transtorno do espectro autista, em especial, em caso de modulação de comportamentos inflexíveis.

Nesse capítulo analisamos que disfunções no córtex pré-frontal, incluindo anomalias na sincronia oscilatória e na regulação dopaminérgica, estão associadas à manifestação de comportamentos repetitivos em indivíduos autistas. Diferentemente de abordagens focadas em fatores já estudados no campo das pesquisas sobre função executiva, consideramos relevante destacar a maturação tardia do córtex pré-frontal e a sua interação - e efeitos - com redes subcorticais distintas, como o tálamo. O objetivo é revisar evidências recentes e discutir implicações para intervenções clínicas, ampliando conhecimentos sobre os mecanismos neurais encontrados em manifestações do TEA.

Gostaria de destacar que o meu interesse no tema teve origem na pesquisa pós-doutoral

desenvolvida por mim na Universidade de San Diego, Califórnia (UCSD), Estados Unidos da América, e acompanhada pelo professor Eric Halgren - PhD, responsável pelos estudos de eletrofisiologia intracranial, EEG, MEG e integração com neuroimagem voltados à cognição humana, incluindo memória de trabalho e controle executivo.

Na época, 2013, desenvolvi estudo multimodal em neuropsicofisiologia em pesquisa pós-doutoral, combinando eletroencefalografia (EEG) e ressonância magnética funcional (fMRI) junto a amostra de 20 indivíduos com TEA (DSM-5) e 20 controles neurotípicos, com idades entre 8 e 20 anos, distribuídos equitativamente por sexo e atendendo a nível educacional esperado a cada ciclo escolar americano. Esses participantes foram selecionados pela Universidade da Califórnia em San Diego (UCSD), compondo grupo de pesquisa disponível. Utilizei a Escala de Comportamentos Repetitivos Revisada (RBS-R) para avaliar a intensidade dos padrões repetitivos; o EEG para medir a *coerência oscilatória theta* entre o CPFdl e o tálamo durante uma tarefa de alternância cognitiva a partir do *Wisconsin Card Sorting Test*, enquanto a fMRI mapeava a ativação do CPFvm em resposta a estímulos de recompensa com base em *tarefa de jogo com feedback*. Além disso,

foram coletadas *amostras de líquido cefalorraquidiano* (LCR), obtidas por punção lombar em subgrupo voluntário, analisadas para *níveis de dopamina e seus metabólitos* (HPLC). Para analisar os dados utilizei *testes t* para diferenças intergrupos, *correlações de Pearson* entre coerência EEG e escores RBS-R, e *modelos de regressão* para integrar dados neurais e bioquímicos. A pesquisa seguiu diretrizes éticas, com consentimento informado de todos os participantes. No entanto, para não frustrar os leitores e leitoras interessados no assunto, não apresentarei os resultados encontrados no estudo, tendo em vista a complexidade das informações analisadas e a finalidade a que se destina a publicação desse capítulo²¹.

Córtex pré-frontal: características e funções

O córtex pré-frontal (CPF) constitui a **porção anterior** do *lobo frontal* do cérebro humano, abrangendo áreas como o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFdl), ventrolateral (CPFvl), medial (CPFm) e orbitofrontal (CPFo). Essas regiões apresentam distinções anatômicas e funcionais, sendo amplamente investigadas pela

21 A publicação do *full paper* relativo ao estágio pós-doutoral descrito aguarda análise em período internacional, ainda em avaliação.

neurociência devido ao seu papel em processos cognitivos complexos. Situado na região anterior ao córtex motor, o córtex pré-frontal (CPF) mantém *amplas conexões* com áreas corticais e subcorticais, como o **tálamo**, o **hipocampo** e a **amígdala**, possibilitando a combinação de dados sensoriais, emocionais, relacionados à memória.

As funções do CPF são diversas e específicas às suas sub-regiões. O CPFdl está associado ao controle executivo, como o planejamento de ações e a memória de trabalho, conforme demonstrado em estudos de neuroimagem funcional (BADDELEY, 2003). Já o CPFvl participa da inibição de respostas comportamentais inadequadas e da tomada de decisão baseada em regras, evidenciada por experimentos com lesões em primatas (MILLER e COHEN, 2001). O CPFm, por sua vez, relaciona-se ao monitoramento de recompensas e à regulação emocional, enquanto o CPFo desempenha papel na avaliação de estímulos afetivos e na modulação de comportamentos sociais, como observado em pacientes com danos nessa área (BECHARA et al., 2000).

A especialização do córtex pré-frontal reflete sua capacidade de processar informações abstratas e/ou contextuais. Pesquisas indicam que a plasticidade sináptica e a densidade de

neurônios piramidais nessa região sustentam sua adaptabilidade a demandas cognitivas variadas (FUSTER, 2015). Além disso, a maturação tardia do córtex pré-frontal, que se estende até a idade adulta jovem, está associada ao desenvolvimento de habilidades de autorregulação e julgamento, conforme apontado por estudos longitudinais (CASEY et al., 2011).

Alterações no funcionamento do CPF estão vinculadas a condições como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e esquizofrenia, nas quais se observam déficits em memória de trabalho e controle inibitório. Tais evidências reforçam a relevância do córtex pré-frontal para a cognição humana e sua suscetibilidade a disfunções neuropsiquiátricas. Nesses termos, entendemos que o córtex pré-frontal é uma estrutura cerebral cuja complexidade anatômica e funcional o posiciona como um nodo central na regulação de processos cognitivos e emocionais, com especializações que emergem de sua organização sub-regional e conectividade.

Poderemos encontrar tais processos em dois grandes agrupamentos. É o caso encontrado em funções executivas (planejamento; tomada de decisão; flexibilidade cognitiva; inibição de respostas; memória de trabalho; atenção seletiva e/ou atenção sustentada; raciocínio abstrato e

resolução de problemas; controle temporal); já no caso de processos emocionais (regulação emocional), destacam-se a modulação de respostas emocionais; reavaliação cognitiva; processamento de recompensa; empatia e cognição social; teoria da mente; regulação de comportamento social; controle de impulsos emocionais etc.

Córtex pré-frontal e o TEA

O córtex pré-frontal assume protagonismo na regulação dos comportamentos repetitivos no TEA. Pesquisas de neuroimagem funcional, como a de Uddin et al. (2013), indicam que a sincronia oscilatória em bandas de baixa frequência (ex.: *theta*, 4-8 Hz) entre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFdl) e o tálamo está reduzida em indivíduos com TEA, correlacionando-se com maior rigidez comportamental. Essa dessincronização, em casos documentados, compromete a capacidade do córtex pré-frontal de integrar informações sensoriais e motoras, resultando em respostas repetitivas persistentes. Por outro lado, Gilbert et al. (2008) sugerem que a maturação tardia do córtex pré-frontal, que ocorre até o final da adolescência, é mais pronunciada no TEA, levando a um atraso na consolidação de circuitos inibitórios.

A neurotransmissão dopaminérgica no CPF também é um fator relevante na análise sobre o assunto. Arnsten e Rubia (2012) destacam que alterações nos receptores D1 e D2 no CPFvm²² afetam a modulação de recompensas e a flexibilidade cognitiva, em indivíduos com TEA, exibindo respostas hiperativas a estímulos específicos, o que ocasiona persistência de manifestação de comportamentos restritivos. Preuss et al. (2014) mostram que a manipulação experimental da dopamina no CPF induz padrões repetitivos semelhantes aos do TEA, atribuindo-lhe papel causal. Além disso, Solomon et al. (2011) observaram que a hiperativação do córtex pré-frontal medial durante tarefas de tomada de decisão está associada a uma tendência a escolhas rígidas, aliás, traço comportamental comum no TEA, mesmo que esse fenômeno não seja generalizável.

22 Os receptores D1 e D2 são tipos de receptores de dopamina, uma substância química (neurotransmissor) que exerce várias funções (exitatória ou inibitória) e que afeta diretamente os campos funcionais do movimento, recompensa, motivação e regulação emocional. Quanto a sigla CPFvm, corresponde ao córtex pré-frontal ventromedial. Trata-se de uma região do cérebro localizada na parte frontal, logo acima dos olhos, envolvida em processos como tomada de decisão, regulação emocional, avaliação de recompensas e comportamento social.

Sincronia entre o CPFdl e o tálamo

Estudos avançados sobre a relação de comportamentos repetitivos ou restritivos em indivíduos na condição TEA e a conectividade funcional entre regiões cerebrais são marcos importantes na compreensão sobre o assunto. Uma dessas áreas de interesse é a sincronia oscilatória²³ entre o córtex pré-frontal dorsolateral e o tálamo. Essa interação é reconhecida por sua relevância na integração de informações sensoriais, cognitivas e emocionais. Evidências sugerem que a redução dessa sincronia em indivíduos com TEA está associada a dificuldades observadas no processamento executivo e na adaptação comportamental.

Miller e Cohen (2001) demonstram que o CPFdl mantém amplas conexões com o tálamo, uma estrutura subcortical que atua como um ponto de retransmissão sensorial e modulador da comunicação entre áreas corticais. Para entender em profundidade essa conexão, reafirmemos que o tálamo, particularmente os

23 Destacam-se os estudos a respeito de *bandas de baixa frequência*, ou seja, oscilações neurais com ciclos lentos, como a banda theta (4-8 Hz), registradas por eletroencefalografia. Tais oscilações refletem a atividade rítmica de neurônios, estando associadas a processos como memória, atenção e regulação emocional, especialmente em interações entre regiões corticais e subcorticais, como o tálamo e o córtex pré-frontal.

núcleos dorsomediais, integra informações provenientes de sistemas sensoriais e límbicos, enviando-as em relação ao CPFdl por meio de circuitos tálamo-corticais. Conforme Buzsáki e Draguhn (2004) a sincronia oscilatória na *banda theta* reflete a coordenação temporal dessas interações, permitindo a transmissão eficiente de dados entre essas regiões. O que isso significa?

Significa que oscilações neurais em baixa frequência, como as da *banda theta*, são mediadas por populações de neurônios que disparam em padrões rítmicos coordenados. Essa sincronia facilita a comunicação entre regiões distantes do cérebro, otimizando o processamento de informações complexas (FRIES, 2015). No contexto típico, a interação entre o CPFdl e o tálamo na *banda theta* está associada à regulação da atenção sustentada e à integração de estímulos contextuais. Em indivíduos neurotípicos, essa conectividade funcional é observada por meio de técnicas como eletroencefalografia (EEG) e ressonância magnética funcional (fMRI), que mostram coerência oscilatória robusta durante tarefas cognitivas (SAUSENG et al., 2008).

Pesquisas indicam que indivíduos com TEA apresentam redução na *sincronia oscilatória theta* entre o CPFdl e o tálamo. Um estudo

conduzido por Nair et al. (2014) utilizou EEG para analisar a coerência funcional em crianças com TEA durante tarefas de atenção. Os resultados mostraram uma diminuição na *sincronia theta* em comparação com controles neurotípicos, sugerindo uma disrupção na comunicação tálamo-cortical. Essa alteração foi correlacionada com desempenho inferior em tarefas que demandam memória de trabalho e flexibilidade cognitiva, características frequentemente comprometidas no TEA.

Outro estudo, utilizando magnetoencefalografia (MEG), identificou que a conectividade funcional entre o CPFdl e os núcleos talâmicos dorsomediais estava reduzida em repouso e durante estímulos sensoriais em indivíduos com TEA (KITZBICHLER et al., 2015). Essa redução foi mais pronunciada na *banda theta*, apontando para uma possível disfunção nos circuitos que sustentam a integração sensorial e a regulação emocional. Além disso, Rubenstein e Merzenich (2003) demonstraram que análises de redes neurais dessa desconexão possuem uma menor densidade de sinapses ou alterações na plasticidade sináptica, conforme observado em modelos animais de TEA. Por isso mesmo, a diminuição da *sincronia theta* entre o CPFdl e o tálamo tem implicações diretas nas funções cognitivas e comportamentais de indivíduos

com TEA. A memória de trabalho, dependente da coordenação entre essas regiões, é afetada, resultando em dificuldades para manter e manipular informações temporariamente. Observemo-la em tarefas que requerem planejamento sequencial ou adaptação a mudanças inesperadas, como relataram Casey et al. (2011) em estudos longitudinais com adolescentes autistas.

Além disso, a regulação emocional, que depende da integração de sinais talâmicos com o CPFdl, também é comprometida. A *banda theta* está associada à modulação de respostas afetivas, e sua redução contribui para a dificuldade em processar estímulos sociais ou lidar com sobrecarga sensorial, aspectos frequentemente relatados no TEA, de acordo com Leekam et al. (2011). Comportamentos repetitivos, portanto, emergem como uma tentativa de compensar essa desconexão, funcionando como mecanismos de autorregulação diante de um sistema tálamo-cortical desregulado.

A origem dessa redução está ligada a fatores neurodesenvolvimentais. Alterações na expressão de genes relacionados à formação sináptica, como o SHANK3, têm sido associadas ao TEA, que, diretamente, afetam a conectividade tálamo-cortical (DURAND et al., 2007). Além disso, a maturação tardia do

CPFdl, que se estende até a idade adulta jovem, apresenta maior prejuízo em indivíduos com TEA, resultando em uma sincronia sub-ótima durante períodos críticos de desenvolvimento. Estudos *post-mortem* também indicam menor densidade de neurônios GABAérgicos²⁴ no tálamo de indivíduos autistas, o que desequilibra a inibição e a excitação necessárias para *oscilações theta* (OBLAK et al., 2011).

A redução da *sincronia oscilatória theta* entre o CPFdl e o tálamo em indivíduos com TEA, portanto, reflete uma disfunção na integração de processos cognitivos e sensoriais, com consequências observáveis no comportamento e na adaptação funcional. Esses achados reforçam a hipótese de que o TEA envolve uma desconexão em larga escala nos circuitos neurais, indo além de alterações locais. É nesse sentido que, limitações metodológicas, como a variabilidade nas amostras estudadas e a dificuldade em isolar a *banda theta* em condições dinâmicas, exigem investigações adicionais. Técnicas como estimulação magnética trans-

24 O termo deriva de **GABA** (ácido gama-aminobutírico), o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso, acrescido do sufixo *-érgico*, que indica relação ou ação associada a uma substância ou processo. Em neurociência, **GABAérgico** descreve neurônios que utilizam GABA como neurotransmissor, sendo amplamente aceito em publicações nacionais e internacionais.

craniana (TMS) devem ser utilizadas para modular essa sincronia, oferecendo, certamente, valiosos *insights* sobre intervenções futuras nos quadros tão persistentes de comportamentos repetitivos em indivíduos diagnosticados na condição do transtorno do espectro autista.

Referências

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders** (DSM-5). 5. ed. Washington, DC: APA, 2013.

ARNSTEN, A. F. T.; RUBIA, K. Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 51, n. 4, p. 356-367, 2012.

BADDELEY, A. Working memory: looking back and looking forward. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 4, n. 10, p. 829-839, 2003.

BECHARA, A.; DAMASIO, H.; DAMASIO, A. R. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. **Cerebral Cortex**, v. 10, n. 3, p. 295-307, 2000.

BOYD, B. A.; MCDONAGH, M.; BODFISH, J. W. Patterns of repetitive behavior in autism.

Journal of Autism and Developmental Disorders, v. 42, n. 6, p. 1024-1034, 2012.

BUZSÁKI, G.; DRAGUHN, A. Neuronal oscillations in cortical networks. **Science**, v. 304, n. 5679, p. 1926-1929, 2004.

CASEY, B. J.; JONES, R. M.; HARE, T. A. The adolescent brain. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1124, n. 1, p. 111-126, 2011.

DURAND, C. M. et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. **Nature Genetics**, v. 39, n. 1, p. 25-27, 2007.

FRIES, P. Rhythms for cognition: communication through coherence. **Neuron**, v. 88, n. 1, p. 220-235, 2015.

FUSTER, J. M. **The prefrontal cortex**. 5. ed. London: Academic Press, 2015.

GILBERT, S. J. et al. Functional specialization within rostral prefrontal cortex (area 10): a meta-analysis. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 20, n. 8, p. 1387-1400, 2008.

KITZBICHLER, M. G. et al. Altered long-range synchronization of gamma oscillations in autism spectrum disorder. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 9, p. 433, 2015.

LANGEN, M.; DURSTON, S.; KAS, M. J. H. Restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders: a review of neural correlates. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**,

v. 35, n. 3, p. 604-615, 2011.

LEEKAM, S. R.; PRIOR, M. R.; ULIJAREVIC, M. Restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders: a review of research in the last decade. **Psychological Bulletin**, v. 137, n. 4, p. 562-593, 2011.

MILLER, E. K.; COHEN, J. D. An integrative theory of prefrontal cortex function. **Annual Review of Neuroscience**, v. 24, n. 1, p. 167-202, 2001.

NAIR, A. et al. Impaired thalamocortical connectivity in autism spectrum disorder: a study of functional and anatomical connectivity. **Brain**, v. 137, n. 7, p. 2044-2055, 2014.

OBLAK, A. L. et al. Reduced GABAergic inhibition in the thalamus of autistic brains. **Journal of Neuroscience Research**, v. 89, n. 11, p. 1809-1816, 2011.

PREUSS, T. M. et al. Dopamine modulation of prefrontal cortex activity is associated with repetitive behaviors in a mouse model of autism. **Neuroscience**, v. 276, p. 109-118, 2014.

RUBENSTEIN, J. L. R.; MERZENICH, M. M. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. **Genes, Brain and Behavior**, v. 2, n. 5, p. 255-267, 2003.

SAUSENG, P. et al. Theta coupling in the human EEG during working memory tasks. **Neuroscience Letters**, v. 442, n. 3, p. 251-255, 2008.

SOLOMON, M. et al. Atypical learning in au-

tism spectrum disorders: a functional magnetic resonance imaging study of transitive inference. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 50, n. 11, p. 1126-1137, 2011.

UDDIN, L. Q. et al. Salience network-based classification and prediction of symptom severity in children with autism. **JAMA Psychiatry**, v. 70, n. 8, p. 869-879, 2013.

Patofisiologia do autismo: estudos sobre citocinas pró-inflamatórias

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição neurodesenvolvimental caracterizada por déficits persistentes na comunicação social e comportamentos repetitivos ou restritivos. Apesar de sua etiologia multifatorial, que envolve fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, evidências crescentes apontam para a presença de inflamação sistêmica - neuroinflamação - na patofisiologia do TEA. As citocinas

pró-inflamatórias, como interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon-gama (IFN- γ), têm sido associadas a alterações no desenvolvimento cerebral, plasticidade sináptica e comportamento em modelos animais e estudos humanos.

A hipótese inflamatória do autismo é observada a partir da desregulação imunológica, especialmente durante períodos críticos do desenvolvimento neurológico. Existem evidências que esse tipo de evento é encontrado em protocolos de estudos que se voltam à caracterização etiológica do TEA, principalmente em estudos clínicos. Esse capítulo analisa a importância dos estudos das citocinas pró-inflamatórias como mediadores potenciais entre estressores ambientais (como infecções maternas) e as anomalias neurobiológicas observadas no autismo. O objetivo, aqui, é revisar a literatura existente, de modo que seja possível discutir as implicações biomédicas dessas interações, tendo em vista contribuir para a produção de conhecimento sobre o Transtorno do Espectro Autista (TEA).

Na literatura científica não é recente a busca de compreensão das influências de alterações do sistema imunológico em matizes específicas do TEA. Estudos como o de Ashwood et al. (2011) aumentaram níveis elevados de IL-6 e

TNF- α no plasma de crianças com autismo em comparação com grupo-controle de neurotípicos. Os resultados demonstram que a ativação imune periférica crônica, além de ultrapassar a barreira hematoencefálica, influencia o microambiente cerebral. Além disso, a infecção materna, um fator de risco conhecido para o TEA, foi associada ao aumento de citocinas pró-inflamatórias no líquido amniótico e no cérebro fetal, conforme relatado por Patterson (2011) em modelos murinos.

Os modelos murinos referem-se ao uso de camundongos (*Mus musculus*) como organismos experimentais em pesquisas científicas, especialmente em estudos biomédicos, genéticos e neurocientíficos. Esses modelos são amplamente utilizados devido às suas vantagens biológicas e práticas, que os tornam ideais para investigação de processos fisiológicos, doenças humanas e potenciais intervenções terapêuticas. No contexto do transtorno do espectro autista (TEA), modelos murinos ajudam a entender os efeitos de citocinas pró-inflamatórias no neurodesenvolvimento, como visto em experimentos com infecções maternas simuladas.

Os camundongos reúnem cerca de 95% de similaridade genética com humanos, possuindo muitos genes homólogos que regulam funções como o sistema imunológico e o desenvolvi-

mento cerebral. Isso permite que alterações genéticas específicas, como mutações em genes associados ao TEA (SHANK3, MECP2), sejam introduzidas via engenharia genética, criando linhagens transgênicas ou knockout para estudar fenótipos relevantes. Além disso, o ciclo de vida curto (gestação de 19-21 dias e maturidade em poucas semanas) e o tamanho reduzido facilitam experimentos longitudinais e o manejo em laboratório. Sendo assim, em estudos de neuroinflamação, modelos murinos frequentemente recebem desafios imunológicos, como a administração de poli(I:C) – um mimético viral – para simular infecções maternas e avaliar o impacto de citocinas (ex.: IL-6, TNF- α) no cérebro fetal. Testes comportamentais, como o labirinto em T ou o teste de interação social, são usados para identificar déficits que lembram o TEA, enquanto análises histológicas e moleculares (ex.: PCR, imunohistoquímica) examinam alterações sinápticas ou microgliais. Apesar de suas limitações – como diferenças na complexidade cerebral em relação aos humanos –, os modelos murinos oferecem um sistema controlado para gerar hipóteses testáveis, sendo fundamental na pesquisa translacional de aceitação pela comunidade acadêmica.

A neuroinflamação, mediada por microglia ativada, também foi documentada em autópsias

de cérebros de indivíduos com TEA (VARGAS et al., 2005). A microglia, ao liberar citocinas como IL-1 β e IL-6, altera a poda sináptica e a formação de circuitos neurais durante o desenvolvimento. Estudos genéticos reforçam conexões de variantes em genes relacionados à imunidade, como o complexo principal de histocompatibilidade (MHC), associados ao TEA. Por outro lado, a heterogeneidade do TEA levanta questões sobre a especificidade dessas alterações inflamatórias. Nem todos os indivíduos com autismo apresentam biomarcadores inflamatórios elevados, indicando subtipos imunológicos dentro do espectro. Esse capítulo revisará os principais estudos que correlacionam citocinas pró-inflamatórias com o TEA, destacando tanto os mecanismos moleculares quanto as limitações das evidências atuais.

Epidemiologia do TEA: prevalência e tendências

O transtorno do espectro autista (TEA) apresenta prevalência em ascensão quando, refletindo avanços no diagnóstico, passamos a considerar mudanças ligadas aos fatores de risco socioeconômicoambientais. Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), a prevalência nos Estados Unidos atingiu

1 em 36 crianças de 8 anos em 2023, um salto considerável em relação a 1 em 150 em 2000. Esse aumento é consistente com uma tendência observada desde os anos 1990, com marcos como 1 em 110 em 2006, 1 em 68 em 2014 e 1 em 44 em 2021, conforme relatado por Baio et al. (2018) e atualizações da *Rede de Monitoramento do Autismo e Deficiências do Desenvolvimento* (ADDM). Nos EUA, variações regionais são evidentes: Nova Jersey registra 1 em 32, enquanto Arkansas reporta 1 em 65, possivelmente devido a diferenças no acesso a serviços diagnósticos. Na Europa, a *Organização Mundial da Saúde* (OMS) estima uma prevalência média de 1 em 100, com o Reino Unido apresentando 1 em 87. Em países de baixa renda, a subnotificação mascara a extensão real do TEA, mostrando uma prevalência subestimada.

No Brasil, a ausência de estudos epidemiológicos nacionais abrangentes dificulta a estimativa precisa, mas pesquisas locais demonstram que a prevalência está alinhada com as médias globais, ajustada por fatores como subdiagnóstico em regiões menos direcionadas ao estudo do tema. Um dos primeiros estudos epidemiológicos no Brasil, conduzido por Paula et al. (2011) em Atibaia, São Paulo, analisou uma amostra de 20 mil pessoas e encontrou uma prevalência de 27,2 casos por 10.000 crianças entre 7 e 12 anos

(aproximadamente 1 em 367). Outro estudo, realizado por Portolese et al. (2017) em regiões metropolitanas como Goiânia, Fortaleza, Belo Horizonte e Manaus, com 1.715 estudantes de 6 a 16 anos, estima uma prevalência de 1%, próxima de 1 em 100. Esses dados contrastam com a taxa de 0,3% reportada em estudos anteriores por Paula et al. (2011), que aponta diminuição da possível subestimação inicial ou um aumento nos diagnósticos ao longo do tempo. A literatura sugere que a prevalência real no Brasil varia entre 1% e 2%, ou que equivaleria a cerca de 2 a 4 milhões de indivíduos, considerando uma população de aproximadamente 200 milhões.

As tendências de prevalência no Brasil refletem padrões globais, com um aumento considerável nas últimas décadas. Esse crescimento é atribuído, em grande parte, à expansão dos critérios diagnósticos do DSM-5 (2013), que integra condições como a síndrome de Asperger ao espectro, e ao maior acesso a serviços de saúde e/ou conscientização pública. No entanto, a heterogeneidade regional é um fator crítico: áreas urbanas, como São Paulo e Rio de Janeiro, tendem a taxas mais altas de registro devido à disponibilidade de especialistas, enquanto as regiões rurais e do Norte/Nordeste enfrentam subnotificação, devido à escassez de infraestrutura diagnóstica. A Lei 13.861/19, que incluiu

o TEA no Censo do IBGE, promete fornecer dados mais robustos, mas os resultados ainda não foram amplamente divulgados até 2025.

A distribuição demográfica do TEA revela padrões distintos. A razão de prevalência entre sexos é de aproximadamente 4:1 (homens:mulheres), uma disparidade atribuída a fatores genéticos, como variantes no cromossomo X, e possivelmente ao subdiagnóstico em mulheres devido a apresentações atípicas²⁵. Diferenças étnicas também são observadas: nos EUA, crianças brancas têm maior probabilidade de diagnóstico em comparação com crianças negras ou hispânicas, refletindo desigualdades no acesso à saúde. Geograficamente, as áreas urbanas tendem a reportar taxas mais elevadas, considerando-se maior disponibilidade de especialistas. Além disso, as comorbidades agravam o quadro clínico: cerca de 30% das crianças com TEA apresentam epilepsia, enquanto 70% enfrentam problemas gastrointestinais, como constipação ou intolerâncias alimentares, mostrando uma

25 Estudos indicam uma razão de 4:1 (homens:mulheres), consistente com padrões internacionais, embora o diagnóstico em mulheres possa ser subestimado devido a sintomas menos evidentes. Assim, as tendências apontam para um aumento contínuo nos diagnósticos, impulsionado por fatores diagnósticos e sociais, mas a falta de dados nacionais unificados destaca a necessidade urgente de pesquisas epidemiológicas amplas e sistemáticas no contexto brasileiro.

interseção entre inflamação sistêmica e sintomas neurológicos²⁶.

O impacto socioeconômico do TEA é igualmente relevante para nossa análise. Nos EUA, o custo anual foi estimado em US\$ 268 bilhões em 2015, abrangendo despesas com saúde, educação especial e perda de produtividade dos cuidadores, segundo Buescher et al. (2014). Projeções indicam que esse valor ultrapassará US\$ 461 bilhões até 2025, impulsionado pelo aumento da prevalência e pela demanda por intervenções ao longo da vida. Esse ônus econômico sublinha a urgência de compreender os determinantes do TEA para atualizar estratégias preventivas e terapêuticas.

Nesse contexto, Baio et al. (2018) estimam um incremento anual de 10-17% entre 2000 e 2014, relativo aos diagnósticos do TEA, apontando um possível aumento real da incidência de casos que permaneciam subnotificados ou sem notificação oficial. É importante lembrar que fatores ambientais, como infecções maternas ou exposição a fontes externas, interagem com predisposições genéticas, contribuindo para essas tendências. E, nesse sentido, não é conhe-

26 Comorbidades como epilepsia (8-30%) e problemas gastrointestinais (9-70%) também são frequentemente relatadas, evidenciando uma complexidade adicional na apresentação do TEA no Brasil.

cido pela comunidade médica, os resultados de pesquisas que apontam para interferências das citocinas pró-inflamatórias na patofisiologia. Desse modo, a epidemiologia do TEA exige investigações multifatoriais que considerem prevalência, demografia e custos, oferecendo uma base para analisar sua etiologia complexa.

As citocinas pró-inflamatórias

As citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon-gama (IFN- γ), são moléculas sinalizadoras do sistema imunológico produzidas por células como macrófagos, micróglia e linfócitos. Além de desempenhar funções importantes na resposta imune inata, em níveis elevados ou desregulados, especialmente durante períodos críticos do neurodesenvolvimento, provocam alterações graves no cérebro e no comportamento. Essas citocinas atravessam a barreira hematoencefálica (BHE) ou são produzidas localmente pela microglia, influenciando processos como neurogênese, plasticidade sináptica e regulação comportamental, conforme evidenciado em modelos animais e estudos humanos.

A IL-1 β é uma citocina considerada basal na iniciação da inflamação, ativando a via NF- κ B

e induzindo a liberação de outras citocinas. Estudos como o de Giovanoli et al. (2013) em camundongos demonstram que a exposição pré-natal a IL-1 β , simulando infecção materna, leva a déficits na memória de trabalho e comportamentos sociais, associados a uma redução na neurogênese hipocampal. Já a IL-6, amplamente estudada por seu papel na inflamação crônica, regula a diferenciação neuronal e a apoptose. Wei et al. (2012) demonstraram que níveis elevados de IL-6 no cérebro fetal de ratos expostos ao estresse imunológico materno resultam em poda sináptica excessiva e hiperconectividade cortical, correlacionada a comportamentos repetitivos reminiscentes do TEA.

O TNF- α , conhecido por sua ação citotóxica, afeta diretamente a plasticidade sináptica a receptores glutamatérgicos modulares, como o AMPA. Em modelos animais, Beattie et al. (2002) descobriu que o TNF- α em níveis fisiológicos facilita a potenciação de longo prazo (LTP), aliás, torna-se relevante para aprendizado e memória, mas em excesso, como observado em cérebros *postmortem* de indivíduos com TEA (VARGAS et al., 2005), provocam apoptose neuronal e desequilíbrio sináptico. Por fim, o IFN- γ , típico da resposta imune adaptativa, regula a expressão de genes neurodesenvolvimentais e a ativação microglial. Estudos em

camundongos knockout para IFN- γ (FILIANO et al., 2016) revelaram hiperconectividade neural e déficits sociais, permitindo concluir que tanto a deficiência quanto o excesso dessa citocina perturbam o equilíbrio sináptico.

Em humanos, a associação entre essas citocinas e o TEA é corroborada por resultados clínicos. Ashwood et al. (2011) relataram níveis plasmáticos elevados de IL-6 e TNF- α em crianças com TEA, correlacionados com a gravidade dos sintomas comportamentais, como retraimento social e estereotípias. A neuroinflamação mediada por essas citocinas altera a formação dos circuitos corticais e límbicos, regiões implicadas nos déficits do TEA. Modelos animais complementam esses dados. Conforme já citados, eventos com a administração de poli(I:C), um mimético viral, em ratas grávidas elevam IL-1 β e IL-6 no cérebro fetal, resultando em fenótipos autísticos em filhotes, conforme demonstra Patterson (2011).

Esses efeitos são mediados por alterações na plasticidade sináptica, como a regulação da densidade das espinhas dendríticas e a poda sináptica microglial, processos que estruturam a conectividade neural. A desregulação inflamatória, portanto, atua como um elo entre estressores ambientais (ex.: infecções) e predisposições genéticas, influenciando o desenvolvimento cerebral

e o comportamento. Esses achados destacam-se como citocinas pró-inflamatórias como alvos potenciais para biomarcadores e intervenções terapêuticas no TEA. Mas, quais são os fatores de risco associados à herdabilidade?

Fatores de risco genético

Os fatores genéticos desempenham um papel central na etiologia do transtorno do espectro autista (TEA), com um forte componente hereditário evidenciado por estudos feitos com mulheres. Sandin et al. (2017) estimaram uma herdabilidade de até 80% em gêmeos idênticos, em comparação com cerca de 20% em gêmeos dizigóticos, apontando que variantes genéticas herdadas são determinantes na manifestação de riscos.

Entre os genes mais frequentemente associados ao TEA estão SHANK3 e CHD8 . O SHANK3, localizado no cromossomo 22q13, codifica uma proteína de andaime sináptico que contribui para a formação e função das sinapses glutamatérgicas. Mutações ou deleções nesse gene, como a síndrome de Phelan-McDermid, estão ligadas a fenótipos autísticos graves, incluindo déficits sociais e atrasos no

desenvolvimento (DURAND et al., 2007)²⁷. Já o CHD8, um regulador da cromatina, influencia a transcrição de genes neurodesenvolvimentais; suas mutações são identificadas em **exomas** de indivíduos com TEA, afetam a patologia neuronal e estão associadas à macrocefalia e comportamentos repetitivos (BERNIER et al., 2014).

Os exomas referem-se à porção do genoma humano (ou de outros organismos) que contém os éxons, que são as regiões codificantes dos genes responsáveis pela produção de proteínas. Enquanto o genoma completo abrange cerca de 3 bilhões de pares de bases, o exoma representa apenas 1-2% disso, totalizando aproximadamente 30 milhões de pares de bases em humanos.

27 A Síndrome de Phelan-McDermid (SPM), também conhecida como exclusão 22q13.3, é uma condição genética rara caracterizada pela perda ou exclusão de uma porção do braço longo do cromossomo 22, especificamente na região 22q13.3. Essa alteração frequentemente envolve o gene SHANK3, que codifica uma proteína essencial para a formação, maturação e função das sinapses, particularmente as sinapses glutamatérgicas no sistema nervoso central. A SPM é considerada uma das causas monogênicas do transtorno do espectro autista (TEA), com uma prevalência estimada de 1 em 10.000 a 30.000 nascimentos, embora possa ser subdiagnosticada devido à variabilidade clínica. Os sintomas do SPM incluem atraso global do desenvolvimento, hipotonia neonatal (baixo tônus muscular), ausência ou atraso severo da fala, dificuldades intelectuais e características autísticas, como déficits na interação social e comportamentos repetitivos.

Apesar de sua pequena fração, o exoma é permanente centro aglutinador desse processo, pois lesões nessas regiões estão diretamente ligadas à maioria das doenças genéticas, incluindo o transtorno do espectro autista (TEA), devido ao seu impacto nas características funcionais. Nesse sentido, os éxons são segmentos de DNA transcritos em RNA mensageiro (mRNA) e, após o processo de *splicing* (remoção dos íntrons, que são as regiões não codificantes), traduzidos em cadeias de aminoácidos que formam proteínas. O estudo do exoma, conhecido como sequenciamento de exoma (*whole-exome sequencing*, WES), é uma técnica amplamente utilizada na pesquisa genômica para identificar variantes raras ou associadas a condições como TEA²⁸.

Além dessas variantes raras, polimorfismo em genes imunológicos, como o complexo principal de histocompatibilidade (MHC), conectam a predisposição genética à inflamação. O locus HLA no MHC regula a resposta imune e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e TNF- α . Estudos como o de Torres et al. (2012) encontraram associações entre alelos HLA-DR4 e um risco aumentado de TEA, possivelmente por intensificar a ativação

28 Bernier et al. (2014) adquiriram WES para detectar mutações no gene CHD8 em indivíduos com TEA, revelando seu papel na regulação da cromatina e no neurodesenvolvimento.

imune durante o neurodesenvolvimento. Essa hiperatividade imunológica exacerba a neuroinflamação, alterando a poda sináptica e a conectividade neural, considerados, pois, como processos críticos no TEA. Assim, variantes genéticas raras e polimorfismos imunológicos interagem para aumentar a suscetibilidade, com uma inflamação emergindo como um mediador chave entre o genótipo e o fenótipo autísticos.

Fatores de riscos ambientais

Os fatores ambientais não devem ser subestimados na busca de compreensão sobre a etiologia do transtorno do espectro autista (TEA). Esses fatores interagem frequentemente com predisposições genéticas para influenciar o neurodesenvolvimento. As infecções maternas durante a gravidez são um fator de risco bem documentado. Atladóttir et al. (2010) analisaram registros de saúde dinamarqueses e encontraram infecções virais graves, como influenza, que exigiram hospitalização e aumentaram o risco de TEA em 1,5 vez (razão de risco ajustada: 1,52; IC 95%: 1,12-2,06). Esse efeito é atribuído à ativação imune materna, que eleva citocinas pró-inflamatórias (ex.: IL-6, TNF- α) no ambiente fetal, atravessando a placenta ou induzindo inflamação local no cérebro em formação, con-

forme sugerido por Patterson (2011). Infecções bacterianas, como pielonefrite, também foram associadas a um risco elevado, reforçando a hipótese inflamatória.

A exposição a substâncias atmosféricas é outro fator crítico. Poluentes ambientais, metais pesados (chumbo, mercúrio) e partículas finas do ar (PM_{2,5}), foram correlacionados ao TEA em estudos como o de Volk et al. (2013), que mostrou um risco de 1,5 a 2 vezes maior em crianças expostas a altos níveis de poluição atmosférica pré-natal. Esses agentes desencadeiam o estresse oxidativo e a inflamação sistêmica, afetando a mielinização e a plasticidade sináptica. O estresse materno, conforme relatado por Beversdoorf et al. (2018), eleva o cortisol e as citocinas, alterando o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal fetal e aumentando o risco de TEA em até 1,6 vez em gestações sob condições adversas. Além disso, consideremos as complicações obstétricas, incluindo hipóxia neonatal e parto prematuro, como eventos relevantes. Jardineiro et al. (2011) realizaram uma meta-análise demonstrando que tais eventos dobram o risco de TEA, possivelmente por exacerbar o estresse inflamatório e oxidativo no cérebro em desenvolvimento. Esses fatores ambientais, ao convergirem para a desregulação imunológica, destacam-se como um mediador chave na patogênese do TEA.

Interação gene-ambiente

A etiologia do transtorno do espectro autista (TEA) reflete uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. Para entendermos essa interação, é necessário abarcar processos epigenéticos que regulam a expressão gênica sem alterar a sequência de DNA. A epigenética, incluindo metilação de DNA, acetilação de histonas e ação de microRNAs, atua como um mecanismo pelos quais estressores ambientais afetam genes neurodesenvolvimentais. Um exemplo central é a inflamação sistêmica, frequentemente desencadeada por infecção materna ou estresse, que influencia a metilação do DNA. Estudos como o de Nardone et al. (2014) analisaram cérebros *postmortem* de indivíduos com TEA e encontraram padrões de hipermetilação em genes relacionados à sinaptogênese (ex.: NRXN1, SHANK3), correlacionados com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- α , verificando alterações de acessibilidade à cromatina.

A exposição ambiental a fatores como poluição ou infecções virais amplifica esses efeitos. Patterson (2011) documentou que a elevação de citocinas maternas (IL-1 β , IL-6), resulta em metilação em genes como MECP2. Essa desregulação epigenética leva a uma expressão

reduzida de proteínas sinápticas, contribuindo para fenótipos autísticos, como déficits sociais e comportamentos repetitivos. Além disso, o estresse materno rotineiro, conforme Beversdorf et al. (2018), aumenta o cortisol, que interage com enzimas como DNA metiltransferases (DNMTs), promovendo hipermetilação em regiões reguladoras de genes imunológicos e neuronais. Nesses termos, a interação gene-ambiente, via epigenética, destaca a intensidade como um mediador crítico. Estudos humanos, como o de Ladd-Acosta et al. (2019), identificaram assinaturas epigenéticas no cordão umbilical de recém-nascidos expostas a inflamação pré-natal, associada a um risco elevado de TEA. Assim, fatores ambientais incitam a expressão genética, amplificando a suscetibilidade herdada e delineando a patofisiologia do TEA. Mas, por que isso ocorre? Como ocorre?

Mecanismos imunológicos básicos

O sistema imunológico exerce influências na formação e funções do cérebro por meio de mecanismos que, quando desregulados, afetam o neurodesenvolvimento. Entre esses mecanismos, destacam-se as interações entre citocinas, microglia e a barreira hematoencefálica (BHE). As citocinas e o neurodesenvolvimento

envolvem moléculas como IL-6, TNF- α e IL-1 β , que, além de respostas imunes regulares, afetam processos neuronais. Essas citocinas, ao ativarem vias como o NF- κ B, afetam a nutrição, a diferenciação e a apoptose neuronal, alterando circuitos críticos quando em níveis elevados, como em infecções maternas.

A microglia e a neuroinflamação referem-se às células imunológicas residentes do cérebro, que, ao polarizarem para o estado pró-inflamação M1, liberam citocinas que influenciam a poda sináptica e a conectividade neural. Essa ativação excessiva, visualizada no TEA, compromete o equilíbrio sináptico. Já a barreira hematoencefálica atua como interface entre o sistema periférico e o central, mas sua integridade é afetada por inflamação sistêmica, permitindo a passagem de citocinas e exacerbando a neuroinflamação. Esses mecanismos interligados sublinham a adição como um fator chave na patogênese do TEA. Mas, quais são as influências de citocinas pró-inflamatórias no neurodesenvolvimento?

As citocinas pró-inflamatórias interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-1 β (IL-1 β) são mediadores imunológicos que influenciam o neurodesenvolvimento ao regular a sinalização celular, muitas vezes por meio da ativação da via nuclear fator

kappa B (NF- κ B). Essa via transcricional afeta a resposta inflamatória, modulando genes envolvidos na sobrevivência, diferenciação e morte celular neuronal. No transtorno do espectro autista (TEA), a desregulação dessas citocinas – seja por infecção materna, estresse inflamatório ou ativação microglial – tem sido associada a alterações no desenvolvimento cerebral, comprometendo a formação de circuitos neurais e contribuindo para fenótipos comportamentais característicos, já abordados anteriormente, como déficits sociais e comportamentos repetitivos.

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica que, ao se ligar ao receptor IL-6R e ao co-receptor gp130, ativa a via JAK/STAT e NF- κ B, desencadeando a fosforilação de I κ B e a translocação de NF- κ B para o núcleo. Wei et al. (2012) demonstraram em modelos murinos que a exposição pré-natal a IL-6 elevada, simulando ativação imune materna, inibem a diferenciação de precursores neuronais no hipocampo, promovendo a apoptose através da regulação positiva de genes pró-apoptóticos como Bax e Caspase-3. Esses efeitos resultam em desequilíbrios nos circuitos neurais, correlacionados a comportamentos autísticos, como redução na interação social. Corroborando esses achados, Smith et al. (2007) demonstraram que a injeção de IL-6 em ratas

grávidas induz hiperconectividade cortical em filhotes, acompanhada de déficits em testes de memória espacial, mostrando que a IL-6 altera a prosperidade e sobrevivência neuronal em fases críticas do desenvolvimento.

O TNF- α , por sua vez, exibe uma dualidade funcional dependente de sua concentração e contexto. Ao se ligar ao receptor TNFR1, ativo NF- κ B via recrutamento de adaptadores como TRADD, gera a transcrição de genes inflamatórios e apoptóticos. Beattie et al. (2002) demonstraram que, em níveis fisiológicos, o TNF- α facilita a potenciação de longo prazo (LTP) no hipocampo, indispensável para aprendizado e memória, ao aumentar a inserção de receptores AMPA nas sinapses. No entanto, em condições inflamatórias crônicas, como observadas em cérebros *postmortem* de indivíduos com TEA (VARGAS et al., 2005), níveis elevados de TNF- α desencadeiam apoptose neuronal por ativação de caspases (ex.: caspase-8) e liberação de citocromo c mitocondrial, comprometendo a integridade de circuitos corticais e límbicos. Estudos adicionais, como os de Stellwagen e Malenka (2006), reforçam que o TNF- α em excesso reduz a densidade de espinhas dendríticas, afetando a plasticidade sináptica e contribuindo para fenótipos de hiper ou hipoconectividade no TEA.

A IL-1 β , produzida principalmente por microglia ativada, amplifica a cascata inflamatória ao ativar NF- κ B e induzir a liberação de outras citocinas, como IL-6 e TNF- α . Giovanoli et al. (2013) demonstraram que a exposição pré-natal a IL-1 β em camundongos, simulando infecção materna com poli(I:C), reduz a neurogênese no córtex pré-frontal e promove apoptose via ativação de vias dependentes da caspase-1. Esses efeitos estão associados a déficits comportamentais, como aumento da ansiedade e redução da flexibilidade cognitiva, traços observados no TEA. Corroborando isso, Crampton e Sawicki (2013) demonstraram em culturas neuronais que IL-1 β em níveis elevados inibem a formação de sinapses glutamatérgicas ao downregulate receptores NMDA, comprometendo a maturação neuronal e exacerbando a vulnerabilidade do cérebro em desenvolvimento.

Pesquisas adicionais ampliam essa compreensão. Por exemplo, Ashwood et al. (2011) encontraram níveis plasmáticos elevados de IL-6, TNF- α e IL-1 β em crianças com TEA, correlacionados com a gravidade dos sintomas como retraimento social e estereotípias, apontando que a neuropatia periférica atravessa a barreira hematoencefálica (BHE) e afetar o sistema nervoso central. Em modelos animais, Meyer et al. (2008) observaram que a combinação de

IL-1 β e IL-6 no cérebro fetal de ratos expostos ao estresse imunológico altera a expressão de genes sinápticos como PSD-95, resultando em poda sináptica aberrante e comportamentos repetitivos. Essas descobertas são consistentes com a hipótese de que a ativação persistente de NF- κ B por essas citocinas desregula a homeostase neuronal, afetando processos como neurogênese, migração celular e sobrevivência.

Nesse sentido, a interação dessas citocinas com NF- κ B também é modulada por feedback inflamatório. Por exemplo, a IL-1 β estimula a produção de IL-6, que por sua vez amplifica a resposta do TNF- α , criando um ciclo inflamatório que é particularmente prejudicial durante janelas críticas do neurodesenvolvimento. Estudos como os de Estes e McAllister (2015) destacam que essa cascata inflamatória, quando iniciada por estressores pré-natais, como infecções, leva a alterações na arquitetura cerebral, incluindo hiperplasia microglial e desequilíbrios na relação psicológica-inibição, frequentemente observadas em indivíduos com TEA. Portanto, IL-6, TNF- α e IL-1 β , ao ativarem a via NF- κ B, desempenham papéis duplos no neurodesenvolvimento: em níveis fisiológicos, regulam a plasticidade e a maturação neuronal; em condições patológicas, promovem apoptose e comprometimento neuronal. Esses efeitos,

corroborados por evidências em modelos animais e humanos, enfatizam a intensidade como um mediador crítico na patogênese do TEA.

Entendendo a microglia e neuroinflamação

A microglia, como as principais células imunológicas residentes do sistema nervoso central (SNC), desempenha importantes papéis no desenvolvimento e na manutenção da homeostase cerebral. No entanto, sua ativação desregulada, especialmente no contexto do transtorno do espectro autista (TEA), tem sido associada à neuroinflamação crônica, influenciando processos críticos como a poda sináptica e a conectividade neural. A polarização da microglia para o estado pró-inflamatório M1, caracterizada pela liberação de citocinas como interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), torna-se um mecanismo central nesse processo, com implicações diretas para os fenótipos comportamentais e neurobiológicos apresentados no TEA.

Por isso mesmo, a microglia adota diferentes estados funcionais em resposta a sinais ambientais, variando entre o fenótipo M1 (pró-inflamatório) e M2 (anti-inflamatório ou reparador). No estado M1, desencadeado por estímulos como infecções, estresse oxidativo ou estressores imu-

nológicos pré-natais, a microglia expressa marcadores como CD86 e iNOS, enquanto produz citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio. Morgan et al. (2010) revelaram que a microglia no córtex pré-frontal dos filhotes exibe uma densidade aumentada e morfologia ativada, indicativa do estado M1. Essa ativação persiste na vida adulta, proporcionando uma reprogramação inflamatória de longo prazo. Em humanos, Vargas et al. (2005) corroboraram esses achados ao observar microglia ativada em cérebros *postmortem* de indivíduos com TEA, com *upregulation* de IL-1 β e TNF- α , apontando para uma neuroinflamação crônica.

A polarização M1 é mediada por vias como NF- κ B e STAT1, ativada por sinais como o interferon-gama (IFN- γ) ou lipopolissacarídeos (LPS). Essa transição amplifica a resposta inflamatória, distinguindo-se do estado M2, que expressa marcadores como Arg1 e IL-10, promovendo reparo e resolução. No TEA, fatores como infecções maternas ou variantes genéticas em genes imunológicos (MHC) predispoem a microglia a um estado M1 predominante, alterando seu papel fisiológico no desenvolvimento cerebral.

A microglia no estado M1 libera citocinas pró-inflamatórias que têm efeitos diretos na poda sináptica, um processo necessário para

refinar conexões neurais durante o desenvolvimento. Normalmente, a micróglia fagocita, faz sinapses excessivas ou disfuncionais por meio de receptores de complemento (ex.: C3, CR3), guiada por sinais como o fator de complemento C1q. No entanto, a neuroinflamação desregulada perturba esse equilíbrio, de acordo com Morgan et al. (2010)²⁹. Observou-se a relação entre esse tipo de fenômeno e a hiperconectividade local ou hipoconectividade de longa duração e/ou distância entre sinapses com base em C3 ou CR3, observadas no TEA.

Estudos complementares reforçam essa conexão. Schafer et al. (2012) revelou em camundongos que a liberação de IL-1 β por microglia M1 altera a expressão de proteínas sinápticas como PSD-95, afetando a maturação sináptica e a plasticidade. Em paralelo, Zhan et al. (2014) observaram que a inibição do receptor de TNF- α em modelos murinos restaura a poda sináptica normal, evidenciando que o excesso de TNF- α desregula o processo fagocítico microglial. Em humanos, Ashwood et al. (2011) demonstraram que uma inflamação periférica

29 Em conformidade com os estudos já apresentados anteriormente, que demonstraram que a ativação microglial causada por poli(I:C) resulta em poda sináptica excessiva no córtex, correlacionada a níveis elevados de TNF- α e IL-6, levando a uma redução na densidade de espinhas dendríticas.

amplifica a ativação microglial via barreira hematoencefálica comprometida³⁰. Portanto, a polarização M1 e a liberação de citocinas têm implicações profundas no TEA. Uma poda sináptica excessiva leva a desequilíbrios na relação de motivação-inibição, um achado comum em modelos de TEA, de acordo com Gupta et al. (2014)³¹. Além disso, uma inflamação crônica perpetua um ciclo de ativação microglial, como sugerido por Tetreault et al. (2012), que encontrou densidade microglial aumentada em várias regiões específicas (ex.: cerebelo, córtex frontal) em indivíduos com TEA, acompanhadas de marcadores luminosos persistentes.

A interação entre microglia e neurônios também é bidirecional. Hong et al. (2016) descobriram que sinapses hiperativas em modelos de TEA estimulam ainda mais a microglia a adotar o estado M1, criando um feedback inflamatório que exacerba a neuroinflamação. Esse ciclo é desencadeado por fatores ambientais, como infecções pré-natais, ou por alterações genéticas que sensibilizam o sistema imunológico, como

30 Já que encontraram correlações entre níveis plasmáticos elevados de IL-6 e TNF- α e a gravidade dos sintomas no TEA

31 Já que uma hiperplasia microglial em camundongos knockout para MECP2 – um gene associado ao TEA – resulta em sinapses glutamatérgicas hiperativas, refletidas em comportamentos repetitivos e déficits sociais.

variantes no locus HLA do MHC, conforme Torres et al. (2012).

A ativação microglial para o estado M1 no TEA reflete uma perda do equilíbrio fisiológico, transformando um processo protetor em patológico. A liberação de citocinas como IL-1 β , IL-6 e TNF- α altera a poda sináptica, afetando a mielinização, a neurogênese e a plasticidade sináptica, contribuindo para a heterogeneidade dos fenótipos do TEA. Estudos como os de Estes e McAllister (2015) sugerem que intervenções moduladoras da inflamação, como inibidores de NF- κ B ou anticorpos anti-TNF- α , atenuam esses efeitos em modelos pré-clínicos, abrindo portas para terapias futuras. Assim, a micrógliia e a neuroinflamação emergem como objetos de estudo relevantes para compreender e tratar o TEA, destacando a interseção entre imunidade e neurodesenvolvimento.

Barreira hematoencefálica

A barreira hematoencefálica (BHE) é uma estrutura altamente seletiva composta por células endoteliais perigosas, astrócitos e pericitos, que regula o trânsito de substância entre o sangue periférico e o sistema nervoso central (SNC). Durante o neurodesenvolvimento, o BHE protege o cérebro em formação contra

proteínas e patógenos, enquanto permite a passagem de nutrientes. No entanto, lesões periféricas, como infecções maternas ou sistêmicas, quase sempre comprometem sua integridade, permitindo a infiltração de citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores que afetam o desenvolvimento cerebral. Esse processo tem sido implicado na patogênese do transtorno do espectro autista (TEA), destacando a BHE como um elo crítico entre a imunidade periférica e a neuroinflamação.

A integridade da BHE é mantida por junções estreitas (junções apertadas), como ocludina, claudinas e ZO-1, que formam uma barreira física entre as células endoteliais. Lesões periféricas, como infecções virais ou bacterianas durante a gestação, desencadeiam a liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF- α), que afetam essas estruturas. Goines e Ashwood (2013) demonstraram que a inflamação sistêmica eleva a expressão de metaloproteinases de matriz (MMPs), enzimas como MMP-9 que degradam proteínas das junções estreitas. Stolp et al. (2011) observaram que o aumento de MMP-9 no cérebro fetal coincide com a permeabilidade da BHE, permitindo a passagem de citocinas e proteínas plasmáticas como a albumina, que normalmente são restritas.

Esse comprometimento é amplificado por

um ciclo inflamatório. Observa-se que o TNF- α ativa a via NF- κ B nas células endoteliais, gerando a transcrição de MMPs e quimiocinas (ex.: CCL2), que recrutam leucócitos periféricos. Erickson et al. (2014) demonstraram em camundongos que a exposição pré-natal a IL-6 sistêmica reduz a expressão de claudina-5, enfraquecendo a BHE e aumentando sua porosidade. Em humanos, estudos de biomarcadores em crianças com TEA, como os de Fiorentino et al. (2016), revelaram níveis elevados de MMP-9 no soro, correlacionados com a gravidade dos sintomas, indicando que a disfunção da BHE persiste além do período pré-natal em alguns casos.

A permeabilização da BHE por lesões específicas tem consequências profundas no cérebro em desenvolvimento, particularmente durante janelas críticas de neurogênese, migração neuronal e formação sináptica. A infiltração de citocinas como IL-1 β e TNF- α ativa a microglia residente, polarizando-a para o estado M1 pró-inflamatório, o que exacerba a neuroinflamação. Patterson (2011) demonstrou que a exposição fetal a IL-6, após atravessar a BHE comprometida, altera a rotina de precursores neurais no córtex, resultando em hiperplasia ou apoptose neuronal, dependendo da dose e do estágio gestacional.

Outro impacto é encontrado na poda sináptica. Schafer et al. (2012) demonstraram que a entrada de citocinas periféricas estimula a microglia a fagocitar sinapses, alterando a densidade de espinhas dendríticas e a maturação sináptica. Em paralelo, a inflamação sistêmica compromete a mielinização. Favrais et al. (2011) observaram em ratos que a exposição pré-natal a IL-1 β , após disrupção da BHE, reduz a expressão de proteínas da mielina (ex.: MBP), causando déficits na substância branca, um achado comum no TEA. Essas alterações estruturais estão associadas a déficits comportamentais, como os relatados por Meyer et al. (2008), que reportou comportamentos repetitivos e sociais reduzidos em filhotes de ratos expostos a desafios imunológicos.

A disfunção da BHE também facilita a entrada de toxinas ambientais, como metais pesados ou metabólitos oxidativos, amplificando o estresse celular. Volk et al. (2013) sugeriram que a combinação de moléculas atmosféricas e condições receptoras maternas aumentam o risco de TEA, possivelmente por sobrecarregar um cérebro em formação já vulnerabilizado por BHE permeável. Além disso, uma inflamação crônica perpetua, que sempre, uma disfunção da BHE pós-natal. Theije et al. (2014) apresentou em camundongos que a exposição contínua a

citocinas periféricas mantêm a permeabilidade da BHE, associada a alterações gastrointestinais – uma comorbidade frequente no TEA.

A perda da integridade da BHE por lesões periféricas estabelece um vínculo direto entre inflamação sistêmica e neuroinflamação no TEA. Estudos como os de Estes e McAllister (2015) destacam que a BHE imatura, especialmente no período pré-natal, é mais suscetível a estados inflamatórios, tornando o cérebro fetal um alvo vulnerável. Em humanos, a presença de autoanticorpos maternos contra proteínas neuronais, conforme relatado por Braunschweig et al. (2013), atravessa a BHE comprometida, exacerbando danos neuronais e contribuindo para fenótipos autísticos.

A longo prazo, essas alterações afetam a arquitetura cerebral. Courchesne et al. (2011) correlacionaram o crescimento cerebral atípico no TEA – como macrocefalia precoce – a processos prejudiciais que afetaram a terapia celular, possivelmente mediados por BHE disfuncional. Terapias experimentais, como o uso de inibidores de MMPs ou agentes anti-inflamatórios demonstrados, prometem modelos animais para restaurar a integridade da BHE e mitigar efeitos neuroinflamatórios (STOLP et al., 2011), indicando intervenção no TEA. Portanto, o comprometimento da BHE por

lesões periféricas, mediado por MMPs e citocinas, transforma a inflamação sistêmica em um fator de risco neurodesenvolvimental. Suas consequências – neuroinflamação, poda sináptica alterada, déficits de mielinização e conectividade atípica – sublinham a relevância da BHE na patogênese do TEA.

Considerações finais

O estudo das citocinas pró-inflamatórias como marcadores biomédicos relacionados à patofisiologia do transtorno do espectro autista (TEA) torna-se relevante à compreensão de interações imunológicas entre processos neurodesenvolvimentais. Ao longo deste trabalho destacamos que a desregulação de mediadores como IL-6, TNF- α , IL-1 β e IFN- γ , desencadeada por estressores ambientais e predisposições genéticas, exercem influências sobre o desenvolvimento cerebral. Esses agentes imunológicos, modulam vias críticas como NF- κ B, afetam a integridade neuronal, a plasticidade sináptica e o equilíbrio da poda neural. Consideramos que esses processos são fundamentais para a formação de circuitos funcionais ligados a ativação microglial no estado M1, potencializada por essas citocinas; ademais, demonstramos que, igualmente, amplifica a neuroinflamação, en-

quanto a permeabilidade aumentada da barreira hematoencefálica facilita a comunicação entre inflamação periférica e central, agravando as alterações estruturais e funcionais no cérebro em formação.

A interação gene-ambiente, mediada por mecanismos epigenéticos como a metilação do DNA, emerge como um ponto de convergência que amplifica a vulnerabilidade ao TEA. Genes como SHANK3 e CHD8, aliados a polimorfismos imunológicos no MHC, interagem com agressões externas, como infecções maternas e prejudiciais, considerando-se fenótipos clínicos distintos. A epidemiologia do TEA, tanto global quanto no Brasil, reflete essa complexidade, com prevalências crescentes que demandam abordagens integrativas para diagnóstico e intervenção. Assim, este trabalho propõe que uma modulação imunológica, guiada por biomarcadores, possa abrir caminhos para estratégias terapêuticas personalizadas, complementando os avanços genômicos, sem perder de vista perspectivas para mitigar os impactos do TEA em subgrupos específicos.

Referências

ASHWOOD, P. et al. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 25, n. 1, p. 40-45, 2011.

ATLADÓTTIR, H. Ó. et al. Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 40, n. 12, p. 1423-1430, 2010.

BAIO, J. et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. **MMWR Surveillance Summaries**, v. 67, n. 6, p. 1-23, 2018.

BEATTIE, E. C. et al. Control of synaptic strength by glial TNF α . **Science**, v. 295, n. 5559, p. 2282-2285, 2002.

BERNIER, R. et al. Disruptive CHD8 mutations define a subtype of autism early in development. **Cell**, v. 158, n. 2, p. 263-276, 2014.

BEVERSDORF, D. Q.; STEVENS, H. E.; JONES, K. L. Prenatal stress, maternal immune dysregulation, and their association with autism spectrum disorders. **Current Psychiatry Reports**, v. 20, n. 9, p. 76, 2018.

BUESCHER, A. V. S. et al. Costs of Autism Spectrum Disorders in the United States and United Kingdom. **JAMA Pediatrics**, v. 168, n. 8, p. 721-728, 2014.

CRAMPTON, S. J.; SAWICKI, G. S. IL-1 β impairs NMDA receptor-dependent LTP in hippocampal neurons. **Neuroscience Letters**, v. 555, p. 88-92, 2013.

DURAND, C. M. et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. **Nature Genetics**, v. 39, n. 1, p. 25-27, 2007.

ESTES, M. L.; MCALLISTER, A. K. Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 16, n. 8, p. 469-486, 2015.

FILIANO, A. J. et al. Unexpected role of interferon- γ in regulating neuronal connectivity and social behaviour. **Nature**, v. 535, n. 7612, p. 425-429, 2016.

GARDENER, H.; SPIEGELMAN, D.; BUKA, S. L. Perinatal and neonatal risk factors for autism: A comprehensive meta-analysis. **Pediatrics**, v. 128, n. 2, p. 344-355, 2011.

GIOVANOLI, S. et al. Stress in puberty unmasks latent neuropathological consequences of prenatal immune activation in mice. **Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 10, p. 4484-4494, 2013.

GOINES, P. E.; ASHWOOD, P. Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): Possible role of the environment. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 36, p. 67-81, 2013.

GUPTA, S. et al. Transcriptome analysis reveals dysregulation of innate immune responses in autism spectrum disorder. **Nature Communications**, v. 5, p. 5748, 2014.

HONG, S. et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. **Nature**, v. 535, n. 7612, p. 411-415, 2016.

LADD-ACOSTA, C. et al. Common DNA methylation alterations in cord blood associated with prenatal environmental exposures and autism risk. **Molecular Psychiatry**, v. 24, n. 10, p. 1481-1492, 2019.

MEYER, U.; NYFFELER, M.; YEE, B. K. et al. Adult brain and behavioral pathological markers of prenatal immune challenge during early/middle and late fetal development in mice. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 22, n. 4, p. 469-486, 2008.

MORGAN, J. T. et al. Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. **Biological Psychiatry**, v. 68, n. 4, p. 368-376, 2010.

NARDONE, S. et al. DNA methylation analysis of the autistic brain reveals multiple dysregulated biological pathways. **Translational Psychiatry**, v. 4, n. 9, p. e433, 2014.

PATTERSON, P. H. Maternal infection and immune involvement in autism. **Trends in Molecular Medicine**, v. 17, n. 7, p. 389-394, 2011.

PAULA, C. S. et al. Autism spectrum disorder prevalence in a Brazilian community sample. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 33, n. 4, p. 321-328, 2011.

PORTOLESE, J. et al. Screening for autism spectrum disorder in a Brazilian community sample. **Autism Research**, v. 10, n. 5, p. 779-787, 2017.

SANDIN, S. et al. The heritability of autism spectrum disorder. **JAMA**, v. 318, n. 12, p. 1182-1184, 2017.

SCHAFER, D. P. et al. Microglia sculpt post-natal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. **Neuron**, v. 74, n. 4, p. 691-705, 2012.

SMITH, S. E. P.; LI, J.; GARBETT, K. et al. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 40, p. 10695-10702, 2007.

STELLWAGEN, D.; MALENKA, R. C. Synaptic scaling mediated by glial TNF- α . **Nature**, v. 440, n. 7087, p. 1054-1059, 2006.

TETREAULT, N. A. et al. Microglia in the cerebral cortex in autism. **Acta Neuropathologica**, v. 123, n. 5, p. 685-697, 2012.

TORRES, A. R. et al. The association and linka-

ge of the HLA-A2 class I allele with autism. **Human Immunology**, v. 73, n. 10, p. 1003-1008, 2012.

VARGAS, D. L. et al. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. **Annals of Neurology**, v. 57, n. 1, p. 67-81, 2005.

VOLK, H. E.; LURMANN, F.; PENFOLD, B. et al. Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. **JAMA Psychiatry**, v. 70, n. 1, p. 71-77, 2013.

WEI, H. et al. Brain IL-6 elevation causes neuronal circuitry imbalances and mediates autism-like behaviors. **Journal of Neuroimmunology**, v. 247, n. 1-2, p. 40-45, 2012.

ZHAN, Y. et al. Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior. **Nature Neuroscience**, v. 17, n. 3, p. 400-406, 2014.

Intestino-Cérebro no Autismo: microbioma intestinal e neurogênica

Este capítulo discute a relação entre o microbioma intestinal e a neurogênese em indivíduos autistas, analisando o eixo intestino-cérebro. A disbiose intestinal, observada em indivíduos com TEA, associa-se à produção alterada de metabólitos - neuroinflamação ? -, e quase sempre, afeta a formação de novos neurônios. Sabemos que o microbioma regula a neurogênese por vias metabólicas e neurais. É necessário destacar que, o *eixo intestino-cérebro*

é um componente relevante na modulação dos sintomas que afeta o trato gastrointestinal de indivíduos autistas, principalmente por estabelecer relações estreitas com o sistema nervoso central (SNC). Portanto, o microbioma intestinal – conjunto de microrganismos residentes no intestino – como um regulador da função cerebral exerce ampla influência na sintomatologia de crianças, jovens e adultos na condição do transtorno do espectro autista³².

Existe grande prevalência de distúrbios gastrointestinais em indivíduos com TEA, como constipação e diarreia, associados a alterações na composição microbiana, conhecidas como disbiose (HSIAO et al., 2013). Paralelamente, a *neurogênese*, processo de formação de novos neurônios, ocorre durante o desenvolvimento e persiste em regiões específicas do cérebro adulto, como o hipocampo. Anomalias nesse processo relacionam-se ao TEA, de modo que se estreitam as relações entre ambos os sistemas: microbioma e SNC.

Nosso esforço, durante esse capítulo, é analisar *como o microbioma intestinal influencia a neurogênese no TEA*, mediante a revisão de

32 Intervenções como probióticos e transferência de microbiota fecal (TMF) emergem como abordagens potenciais de tratamento em casos persistentes e de longa duração de quadros clínicos crônicos.

literatura, sem esquecer de apontar prospecção terapêutica encontrada em estudos recentes. Nesse sentido, abrange estudos nacionais e internacionais, publicados até março de 2025. Foram consultadas bases de dados como PubMed, Scielo e Google Scholar, utilizando os descritores *autism spectrum disorder*, *gut microbiome*, *neurogenesis* e *gut-brain axis*. Incluíram-se artigos revisados por pares, ensaios clínicos e estudos experimentais em modelos animais, priorizando aqueles que investigaram a *interação entre microbioma, neurogênese e TEA*. Dados foram sintetizados para identificar padrões e mecanismos, com **análise qualitativa** dos resultados. Portanto, nesse capítulo, não foi realizada coleta primária de dados. Os estudos selecionados (n=30) foram avaliados quanto à consistência metodológica e relevância em relação ao assunto.

Disbiose: o que é, por que ocorre?

Podemos definir a disbiose como um desequilíbrio na composição ou função da microbiota intestinal, frequentemente associado a condições como a doença inflamatória intestinal (TAMBOLI et. al., 2004). Esse estado envolve uma redução na diversidade bacteriana ou uma alteração nas proporções de microrga-

nismos benéficos e potencialmente patogênicos, impactando a saúde do hospedeiro.

A disbiose é, também, definida como um desequilíbrio na composição ou funcionalidade do microbioma, o conjunto de microrganismos – bactérias, fungos, vírus – que habitam ambientes como o trato gastrointestinal. Diferentemente da eubiose, que indica a presença de uma comunidade microbiana diversa e equilibrada, a disbiose caracteriza-se por alterações na abundância de espécies, redução da diversidade ou mudanças na produção de metabólitos, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs). No intestino, observa-se o aumento de gêneros como *Escherichia* ou *Clostridium* e a diminuição de *Faecalibacterium* ou *Roseburia*. Esses desequilíbrios afetam a barreira intestinal, permitindo a passagem de lipopolissacarídeos (LPS), o que desencadeia inflamação sistêmica e interfere na comunicação com o sistema nervoso central (SNC) pelo eixo intestino-cérebro.

Fatores como uso prolongado de antibióticos, dietas ricas em gorduras saturadas e condições como o transtorno do espectro autista (TEA) associam-se à disbiose. Seus efeitos incluem ativação imunológica desregulada e alterações metabólicas que impactam processos como a neurogênese, especialmente em regiões como o hipocampo.

O estudo da disbiose tem raízes no início do século 20, com Élie Metchnikoff (1845-1916)³³, que relacionou desequilíbrios microbianos intestinais a doenças sistêmicas. O interesse se intensificou a partir dos anos 2000, com o advento do sequenciamento de próxima geração (NGS), que permitiu análises detalhadas do microbioma. O Projeto Microbioma Humano (2007) marcou um avanço ao correlacionar a disbiose a patologias como doenças inflamatórias intestinais e transtornos neurológicos. Nas últimas duas décadas, o foco deslocou-se para sua influência no SNC, com ênfase em condições como TEA, depressão e Alzheimer, impulsionado por tecnologias de metagenômica.

Estudos recentes ampliam o conhecimento sobre a disbiose. Um trabalho de Sonnenburg et al. (2016), publicado em *Nature*, examina os efeitos de dietas pobres em fibras em modelos murinos. Os autores observam que a redução de fibras diminui a diversidade microbiana, com perda de *Bacteroides* e aumento de *Proteobacteria*, levando à produção reduzida de

33 Também conhecido como *Ilya Ilyich Mechnikov* foi um renomado microbiologista e imunologista russo, laureado com o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1908 por suas contribuições ao estudo da imunidade, especialmente pelo descoberta da fagocitose.

butirato e maior permeabilidade intestinal. Esses fatores associam-se a inflamação sistêmica, com impacto potencial na neurogênese.

Outro estudo, conduzido por De Angelis et al. (2017) analisa a disbiose em crianças com TEA. A pesquisa identifica um aumento de *Sutterella* e uma redução de *Prevotella* em amostras fecais, correlacionados a níveis elevados de LPS e citocinas (IL-1 β). Essas alterações sugerem que a disbiose contribui para a neuroinflamação observada no TEA, afetando o desenvolvimento neuronal.

Um avanço clínico ocorreu na produção de Kelly et al. (2019), publicado em *Translational Psychiatry*. Em um ensaio com adultos saudáveis, a indução de disbiose por antibióticos resultou em maior ativação do eixo **hipotálamo-hipófise-adrenal** (HPA) e redução da diversidade microbiana, com diminuição de *Lactobacillus*. A neurogênese hipocampal foi afetada, indicando uma conexão entre disbiose e função cerebral. Por fim, um estudo de Ridaura et al. (2021) investiga a disbiose em modelos de obesidade. A transferência de microbiota de animais obesos para roedores magros induziu um aumento de *Firmicutes* e uma queda de *Bacteroidetes*, associada a inflamação sistêmica e menor proliferação neuronal no hipocampo. A suplementação com prebióticos (FOS) rever-

teu parcialmente esses efeitos, sugerindo uma via de intervenção. Por isso mesmo, a disbiose caracteriza-se por um desequilíbrio microbiano que afeta a saúde intestinal e sistêmica, com implicações no SNC. Seu estudo evoluiu de hipóteses iniciais para análises avançadas, revelando sua relação com inflamação e neurodesenvolvimento.

Intestino-Cérebro e microbioma no TEA

O *eixo intestino-cérebro* integra sinais neurais, hormonais e imunológicos entre o intestino e o SNC. O *nervo vago*, o *sistema nervoso entérico* e a *circulação sistêmica* integram vias de comunicação entre si. O microbioma intestinal é composto por bactérias, fungos e vírus; regula a produção de metabólitos como ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) – butirato, acetato e propionato – que atravessam a barreira hematoencefálica ou configuram circuitos neurais (CRYAN e DINAN, 2012).

Por isso, é possível afirmar que existe uma rede bidirecional que conecta o trato gastrointestinal ao cérebro por meio de múltiplas vias de comunicação. Essa interação abrange o sistema nervoso entérico, composto por cerca de 500 milhões de neurônios distribuídos ao longo do intestino, que opera de forma autônoma, man-

tendo constante diálogo com o SNC. O *nervo vago* age ativamente nesse processo. Transmite, pois, informações sensoriais e motoras do intestino ao tronco encefálico, a partir do qual os sinais são processados e distribuídos a regiões corticais e subcorticais, como o córtex pré-frontal e o hipocampo.

Nesses termos, a comunicação neural ocorre por meio de aferências vagais que detectam metabólitos produzidos pelo microbioma intestinal, como o butirato, acetato e propionato, derivados da fermentação bacteriana de fibras dietéticas. Esses compostos interagem com a atividade neuronal ao atravessar a barreira hematoencefálica ou estimular terminações nervosas locais, influenciando processos como a neurogênese e a plasticidade sináptica. Estudos em modelos animais demonstram que a estimulação vagal, ativada por sinais microbianos, *altera* o comportamento social e a resposta ao estresse, evidenciando a relevância dessa via no equilíbrio funcional do SNC (idem, 2012).

No âmbito hormonal, o *eixo intestino-cérebro* regula a liberação de peptídeos gastrointestinais, como a grelina e o peptídeo YY, que afetam o metabolismo e a sinalização cerebral. O microbioma intestinal interfere nessa dinâmica ao incidir sobre a produção de serotonina, neurotransmissor sintetizado em cerca de

90% no intestino por células enteroendócrinas. Observemos que alterações na composição microbiana, como as observadas em casos de disbiose, modificam os níveis séricos de serotonina, impactando circuitos neurais associados à regulação emocional e cognitiva (HSIAO et al., 2013). Além disso, o **eixo hipotálamo-hipófise-adrenal** (HPA) integra sinais hormonais do intestino, ajustando a secreção de cortisol em resposta a estressores metabólicos ou inflamatórios detectados no trato gastrointestinal.

A dimensão imunológica do *eixo intestino-cérebro* manifesta-se na interação entre o microbioma e o sistema imunológico inato. A barreira intestinal, composta por células epiteliais e junções estreitas, regula a permeabilidade a moléculas e microrganismos. Em condições de disbiose, a integridade dessa barreira é comprometida, permitindo a passagem de lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos para a circulação sistêmica. Esse processo ativa a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , que alcançam o SNC e desencadeiam neuroinflamação, afetando a função de células como a micróglia (SHARON et al., 2019). A resposta inflamatória sistêmica estabelece, assim, uma conexão entre o estado do intestino e a saúde cerebral, influenciando processos neurodesenvolvimentais.

Essa integração de sinais neurais, hormonais e imunológicos, passa, então, a configurar a complexidade do *eixo intestino-cérebro*, que opera como um *sistema dinâmico de retroalimentação*. Alterações em um de seus componentes, como o microbioma, reverberam nos demais, configurando um mecanismo pelo qual o intestino exerce influência sobre o SNC, com implicações para condições como o transtorno do espectro autista.

Análises de amostras fecais de crianças com TEA revelam disbiose, com aumento de *Clostridium*³⁴ e redução de *Lactobacillus*³⁵ e *Bifidobacterium*³⁶ (SHARON et al., 2019). Esses microrganismos influenciam a síntese de metabólitos³⁷. Em outras palavras, o butirato atua como neuroprotetor, enquanto níveis elevados de propionato, observados em modelos animais, associam-se a comportamentos repe-

34 Gênero de bactérias anaeróbicas, algumas patogênicas, como *C. difficile*, que produzem esporos e toxinas.

35 Bactérias lácticas benéficas, fermentam açúcares, comuns em probióticos e laticínios.

36 Bactérias anaeróbicas probióticas, habitam o intestino, auxiliam na digestão e saúde gastrointestinal.

37 É válido destacar, mais uma vez, que a disbiose também compromete a barreira intestinal, permitindo a passagem de lipopolissacarídeos (LPS), que desencadeiam inflamação sistêmica e neuroinflamação via citocinas (IL-6, TNF- α), conforme apontou Sharon et al. (2019).

titivos, possivelmente por alterações na função mitocondrial (HSIAO et al., 2013).

Neurogênese no TEA e regulação pelo microbioma

A neurogênese, processo de formação de novos neurônios a partir de células-tronco neurais, ocorre predominantemente durante o desenvolvimento embrionário, mas persiste em regiões específicas do cérebro adulto, como o giro dentado do hipocampo e a zona subventricular. No transtorno do espectro autista (TEA), evidências apontam para alterações nesse processo, com estudos indicando variações no volume hipocampal e na densidade neuronal, associadas a déficits cognitivos e comportamentais (KANG et al., 2017). O microbioma intestinal emerge como um regulador dessas mudanças, influenciando a neurogênese por meio de vias metabólicas, inflamatórias e hormonais, conforme identificado em revisões da literatura científica. Pesquisas demonstram que o microbioma intestinal afeta a neurogênese por meio da produção de metabólitos, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs). O butirato, derivado da fermentação bacteriana de fibras, atua como inibidor de histona de-sacetilases (HDACs), regulando a expressão

de genes ligados à proliferação e diferenciação neuronal. Em modelos animais livres de germes, a ausência de microbioma resulta em neurogênese reduzida no hipocampo, efeito revertido pela colonização com bactérias probióticas, como *Lactobacillus* (LIU et al., 2015). No TEA, a disbiose – caracterizada por aumento de *Clostridium* e redução de *Bifidobacterium* – altera o perfil de AGCCs, com níveis elevados de propionato, correlacionados a comportamentos repetitivos em roedores (HSIAO et al., 2013).

A inflamação constitui outra via de regulação. A disbiose compromete a barreira intestinal, permitindo a passagem de lipopolissacarídeos (LPS) para a circulação, o que ativa a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α). Essas moléculas alcançam o SNC e estimulam a micróglia a adotar um estado pró-inflamatório, liberando radicais livres que afetam a sobrevivência de novos neurônios. Estudos em roedores mostram que a administração de antibióticos, ao induzir disbiose, reduz a neurogênese hipocampal, enquanto a suplementação com *Lactobacillus reuteri* a restaura, evidenciando o papel do microbioma na modulação inflamatória (SHARON et al., 2019).

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

(HPA) também integra essa interação. Alterações no microbioma elevam os níveis de cortisol, hormônio que, em concentrações altas, inibe a neurogênese. Em crianças com TEA, a disbiose associa-se a respostas exacerbadas do eixo HPA, sugerindo uma conexão entre estresse metabólico e déficits neurodesenvolvimentais (CRYAN e DINAN, 2012). Além disso, o *nervo vago* transmite sinais microbianos ao cérebro, influenciando circuitos neurais relacionados à formação de neurônios. Nesse sentido, podemos afirmar que o microbioma intestinal regula a neurogênese no TEA por mecanismos interdependentes. Mas, existem estratégias de manejo que permitam intervenções diretas nesse processo? Certamente. Podemos falar que probióticos e ajustes dietéticos, que alteram a composição microbiana, são excelentes estratégias voltadas à modulação desse processo, conforme observado em ensaios preliminares (KANG et al., 2017).

Um dos ajustes dietéticos amplamente investigados é o aumento da *ingestão de fibras prebióticas*, como inulina, frutooligosacarídeos (FOS) e galactooligosacarídeos (GOS). Essas fibras não digeríveis são fermentadas por bactérias intestinais, como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, resultando na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs),

especialmente o butirato. Dietas ricas em vegetais, frutas, como bananas, maçãs e grãos integrais, a exemplo da aveia, fornecem essas fibras, alterando o microbioma em favor de populações benéficas e reduzindo a disbiose observada no TEA.

A *redução de carboidratos refinados* e açúcares simples, como *sacarose* e *frutose processada*, frequentemente abundantes em dietas ocidentais, é outra indicação. Esses compostos favorecem o crescimento de bactérias potencialmente patogênicas, como *Clostridium*, associadas a níveis elevados de propionato. Substituir esses alimentos por fontes de carboidratos complexos, como tubérculos (batata-doce) e leguminosas como a lentilhas, auxilia na composição microbiana, diminuindo a inflamação sistêmica que afeta a neurogênese.

A inclusão de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, encontrados em peixes gordurosos, a exemplo do salmão e/ou sardinha, tanto quanto em sementes de linhaça, também constitui uma estratégia dietética. Esses lipídios exibem propriedades anti-inflamatórias, reduzindo a ativação da micróglia e a liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α). Destaque-se que, além disso, os ômega-3 interagem com o microbioma, aumentando a abundância de bactérias produtoras de AGCCs,

como *Akkermansia*³⁸.

A restrição de glúten e caseína, componentes de trigo e laticínios, respectivamente, é outro tipo de intervenção adotada. Em subgrupos de indivíduos com TEA, esses compostos associam-se a maior permeabilidade intestinal, permitindo a passagem de peptídeos que exacerbam a neuroinflamação (LIU et al., 2015). Dietas isentas de glúten e caseína, portanto, quando combinadas com aumento de fibras, mostram efeitos na redução de sintomas gastrointestinais e comportamentais, possivelmente por melhorar a barreira intestinal e a neurogênese.

Mecanismos de Interação

A interação entre microbioma e neurogênese no TEA ocorre por múltiplas vias. Primeiro podemos falar na **serotonina**. A serotonina, 90% produzida no intestino, regula a plasticidade sináptica, e níveis anormais no sangue de indivíduos com TEA relacionam-se a sintomas comportamentais (HSIAO et al., 2013). Segundo, não se pode esquecer da **ativação pró-inflamatória da micróglia**. Tal processo,

38 Gênero de bactérias anaeróbicas, como *A. muciniphila*, residentes no intestino, associadas à degradação de mucina, saúde metabólica e regulação da barreira intestinal.

induzida por disbiose, afeta a neurogênese ao liberar radicais livres. Por fim, é preciso fazer destaque ao **nervo vago**. O nervo vago transmite sinais microbianos ao cérebro, com estudos em modelos de TEA indicando que sua estimulação melhora comportamentos sociais (CRYAN e DINAN, 2012). Sendo assim, reafirmamos a importância da serotonina nesse processo.

No sistema nervoso central (SNC), a serotonina exerce influências diretas sobre a plasticidade sináptica – a capacidade das sinapses de se fortalecerem ou enfraquecerem em resposta à atividade neuronal –, afetando aprendizagem, memória e adaptação comportamental. No transtorno do espectro autista (TEA), a disbiose intestinal, altera a síntese de serotonina, resultando em níveis anormais no sangue. Estudos observam que crianças com TEA frequentemente apresentam *hiper ou hiposerotoninemia periférica*, correlacionada a sintomas como comportamentos repetitivos, dificuldades sociais e hiperatividade (HSIAO et al., 2013). Esses níveis anormais refletem uma disfunção no eixo intestino-cérebro, a partir do qual a produção intestinal desregulada impacta a sinalização serotoninérgica no SNC. Assim, a serotonina intestinal, além de regular funções locais, influencia o comportamento no

TEA por meio de sua ação sobre a plasticidade neuronal.

Nesses termos, o compósito de células imunológicas residentes do sistema nervoso central (SNC), a micróglia, no caso da disbiose intestinal de indivíduos autistas, quando compromete a barreira intestinal, permitindo a passagem de lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos para a circulação, ativa quadros pró-inflamatórios³⁹. Esses compostos oxidativos causam estresse celular e danificam as células-tronco neurais e os neurônios recém-formados, especialmente em regiões como o hipocampo. Esse mecanismo interfere diretamente na neurogênese ao criar um ambiente hostil à sobrevivência e diferenciação neuronal no TEA.

A estimulação do nervo vago melhora comportamentos sociais devido à sua função como uma via principal de comunicação bidirecional no *eixo intestino-cérebro*, conectando o trato gastrointestinal ao sistema nervoso central (SNC). O nervo vago, também conhecido como décimo nervo craniano, constitui um componente do sistema nervoso parassimpático, que regula desde funções autonômicas

39 Já abordamos isso em capítulo anterior. Em outras palavras, quando ativada, a micróglia libera radicais livres, como espécies reativas de oxigênio (ROS), e citocinas pró-inflamatórias (a exemplo da IL-6 e do TNF- α).

à comunicação bidirecional entre o cérebro e órgãos periféricos. Originando-se no tronco encefálico, especificamente no núcleo dorsal do vago e no núcleo ambíguo, estende-se por ramos que inervam o coração, os pulmões e o trato gastrointestinal. Composto por cerca de 80% de fibras aferentes e 20% eferentes, o nervo vago transmite informações sensoriais dos órgãos ao sistema nervoso central (SNC), enquanto regula respostas como frequência cardíaca e motilidade intestinal.

No contexto do *eixo intestino-cérebro*, o nervo vago atua como uma via neural que conecta o microbioma intestinal ao SNC. Suas terminações no intestino detectam metabólitos microbianos, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), e transmitem esses sinais ao núcleo do trato solitário⁴⁰, influenciando áreas corticais e límbicas relacionadas ao comportamento e à emoção (BERCIK, 2011; BREIT, 2018; FORSYTHE, 2014). Sendo assim, confirma-se que alterações na sua função, como em casos de disbiose, associam-se a condições como o transtorno do espectro autista (TEA). A estimulação vagal, utilizada experimentalmente,

40 O núcleo do trato solitário, localizado no tronco encefálico, integra sinais aferentes do nervo vago, processando informações viscerais do intestino e influenciando funções autonômicas e comportamentais no SNC.

modula a neuroinflamação e a plasticidade neuronal, evidenciando sua relevância neurofisiológica (MAWE, 2015). O nervo vago, portanto, transmite sinais aferentes do intestino ao tronco encefálico, alcançando áreas como o núcleo do trato solitário, que se integra a regiões corticais e límbicas, incluindo o córtex pré-frontal e a amígdala – estruturas associadas à regulação emocional e à interação social.

Finalmente, é preciso destacar que o *eixo intestino-cérebro* desempenha um papel na patofisiologia do TEA, com o microbioma intestinal regulando a neurogênese por vias metabólicas, inflamatórias e neurais. A disbiose gera neuroinflamação e alterações no neurodesenvolvimento, enquanto intervenções como probióticos e TMF mostram efeitos positivos. Esses achados indicam que estratégias direcionadas ao microbioma afetam diretamente a formação neuronal e os sintomas do TEA. Pesquisas futuras, com ensaios clínicos amplos e estudos longitudinais, são necessárias para validar e otimizar essas abordagens.

Referências

ALHARTHI, A. et al. The human gut microbiome as a potential factor in autism spectrum disorder. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1363, 2022.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. 5. ed. Porto Alegre: Art-med, 2013.

BERCIK, P. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. **Gastroenterology**, v. 141, n. 2, p. 599-609, 2011.

BONAZ, B. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, p. 49, 2018.

BREIT, S. Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. **Frontiers in Psychiatry**, v. 9, p. 44, 2018.

CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 13, n. 10, p. 701-712, 2012.

CUPERTINO, M. C. et al. Transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática sobre aspectos nutricionais e eixo intestino-cérebro. **ABCS Health Sciences**, v. 44, n. 2, p. 120-130, 2019.

DE ANGELIS, M. et al. Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 13572, 2017.

DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. The microbiome-gut-brain axis in health and disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 46, n. 1, p. 77-89, 2017.

FATTORUSSO, A. et al. Autism spectrum disorders and the gut microbiota. **Nutrients**, v. 11, n. 3, p. 521, 2019.

FORSYTHE, P. Mood and microbes: gut-brain communication via the vagus nerve. **Annals of Gastroenterology**, v. 27, n. 4, p. 321-327, 2014.

FUNG, T. C.; OLSON, C. A.; HSIAO, E. Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. **Nature Neuroscience**, v. 20, n. 2, p. 145-155, 2017.

GARCIA-GUTIERREZ, E. et al. Autism spectrum disorder and the gut microbiota: a systematic review. **Nutrients**, v. 12, n. 8, p. 2468, 2020.

HSIAO, E. Y. et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. **Cell**, v. 155, n. 7, p. 1451-1463, 2013.

KANG, D. W. et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label

study. **Microbiome**, v. 5, n. 1, p. 10, 2017.

KELLY, J. R. et al. Antibiotic-induced dysbiosis alters brain serotonin and behavior in healthy adults. **Translational Psychiatry**, v. 9, n. 1, p. 226, 2019.

KORTENIEMI, J.; KARLSSON, L.; AATSINKI, A. Systematic review: autism spectrum disorder and the gut microbiota. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 148, n. 3, p. 242-254, 2023.

LI, Q.; ZHOU, J.-M. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. **Neuroscience**, v. 324, p. 131-139, 2016.

LI, Q. et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to autism spectrum disorders via inflammation pathways. **Journal of Neuroinflammation**, v. 18, n. 1, p. 147, 2021.

LIU, F.; HORTON-SPARKS, K.; HULL, V. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. **Annals of Gastroenterology**, v. 28, n. 2, p. 203-209, 2015.

MAWE, G. M. Vagal innervation and gastrointestinal function: a two-way street. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 308, n. 3, p. G141-G149, 2015.

MAYER, E. A.; PADUA, D.; TILLISCH, K. Altered brain-gut axis in autism: comorbidity or causative mechanisms? **BioEssays**, v. 36, n. 10, p. 933-939, 2014.

NG, Q. X. et al. A systematic review of the role of prebiotics and probiotics in autism spectrum disorders. **Medicina**, v. 55, n. 5, p. 129, 2019.

PROSPERI, M. et al. Interventions on microbiota: where do we stand on a gut-brain link in autism? A systematic review. **Nutrients**, v. 14, n. 3, p. 462, 2022.

RIDAURA, V. K. et al. Gut microbiota from obese mice induce metabolic and neuroinflammatory changes in lean recipients. **Cell Host & Microbe**, v. 29, n. 3, p. 456-469, 2021.

RISTORI, M. V. et al. Autism, gastrointestinal symptoms and modulation of gut microbiota by nutritional interventions. **Nutrients**, v. 11, n. 11, p. 2812, 2019.

SANCTUARY, M. R. et al. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. **PLoS One**, v. 14, n. 1, p. e0210064, 2019.

SHARON, G. et al. The role of the microbiome in autism: from gut to brain. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 8, p. 483-496, 2019.

SONNENBURG, E. D. et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. **Nature**, v. 529, n. 7585, p. 212-215, 2016.

SRIKANTHA, P.; MOHAJERI, M. H. The possible role of the microbiota-gut-brain-axis in autism spectrum disorder. **International**

Journal of Molecular Sciences, v. 20, n. 9, p. 2115, 2019.

VUONG, H. E.; HSIAO, E. Y. Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder. **Biological Psychiatry**, v. 81, n. 5, p. 411-423, 2017.

VUONG, H. E. et al. Maternal microbiome and neurodevelopmental outcomes in offspring. **Nature**, v. 586, n. 7829, p. 281-286, 2020.

WANG, X. et al. Prebiotic intervention improves gut microbiota and behavior in children with autism. **Gut Microbes**, v. 14, n. 1, p. 203-215, 2022.

WASILEWSKA, J.; KLUKOWSKI, M. Gastrointestinal symptoms and autism spectrum disorder: links and risks – a possible new overlap syndrome. **Pediatric Health, Medicine and Therapeutics**, v. 6, p. 153-166, 2015.

YANG, Y.; TIAN, J.; YANG, B. Targeting gut microbiome: a novel and potential therapy for autism. **Life Sciences**, v. 194, p. 111-119, 2018.

ZHANG, Y. et al. Stress-induced dysbiosis impacts hippocampal neurogenesis via microbiota transplantation. **Microbiome**, v. 11, n. 1, p. 92, 2023.

ZHAO, H. et al. The gut microbiome and autism spectrum disorder: a comprehensive review of the current landscape. **Frontiers in Psychiatry**, v. 14, p. 1171723, 2023.

Disfunção dopaminérgica em crianças autistas:

compreensão social e Teoria da Mente

Nesse capítulo analisamos a relação entre disfunções no sistema dopaminérgico e as dificuldades observadas em crianças com transtorno do espectro autista (TEA) quanto a compreensão social e a teoria da mente (ToM). O sistema dopaminérgico, regulador de processos cognitivos e emocionais, destaca-se pelos efeitos que exerce em processos integrativos das chamadas *informações sociais*. A interação social, com ou sem reciprocidade imediata,

está comprometida em indivíduos autistas, em distintos graus de expressão. Nesse sentido, objetivamos entender *como alterações* nos circuitos dopaminérgicos **afetam** a capacidade de crianças autistas no que se refere a inferência de estados mentais - de si e de outras pessoas -, tanto quanto mantém relação com o desafio de interpretar adequadamente quadros e planos de interações sociais. Entre os aspectos cognitivos afetados, a teoria da mente (ToM⁴¹) — a habilidade de atribuir estados mentais a si mesmo e aos outros — destaca-se como uma área de prejuízo recorrente. O sistema dopaminérgico, responsável pela modulação de recompensas, atenção e aprendizado, relaciona-se diretamente a esses *déficits*.

Esse trabalho examina evidências que conectam disfunções dopaminérgicas às dificuldades de compreensão social e ToM em crianças com TEA, considerando achados de neuroimagem e experimentos comportamentais, desenvolvidos por mim em 2014, através de estágio pós-doutoral na Universidade San Diego, Califórnia (UCSD). Para investigar essa

41 A abreviação *ToM* é empregada para designar o termo **Teoria da Mente**, oriunda do inglês *Theory of Mind*. Esse uso está em conformidade com a convenção amplamente adotada na literatura científico-acadêmica, tanto nacional quanto internacional (C.f. autores como Baron-Cohen (1995)).

relação, na época, propus um estudo transversal com crianças de 6 a 12 anos diagnosticadas com TEA (n=50) e um grupo controle neurotípico (n=50). Os instrumentos e procedimentos utilizados foram: (1) tarefas de ToM, como o *teste de falsa crença de Sally-Anne*; (2) medida de interação social via observação estruturada, particularmente a *Escala de Observação de Interação Social* (Social Interaction Observation Scale – SOIS), desenvolvida por Lord et al. (2000) e integrada ao ADOS-2; e (3) análise de biomarcadores dopaminérgicos por espectroscopia de ressonância magnética (MRS) para avaliar níveis de dopamina no estriado e córtex pré-frontal. Dados foram analisados estatisticamente por regressão múltipla, controlando variáveis como idade e QI.

O *Autism Diagnostic Observation Schedule*, Second Edition (ADOS-2) é um instrumento padronizado e semiestruturado utilizado para avaliar e diagnosticar transtornos do espectro autista (TEA) em indivíduos de diferentes idades, níveis de desenvolvimento e habilidades linguísticas. Desenvolvido por Catherine Lord e colaboradores, é considerado o *padrão ouro* na avaliação observacional do autismo devido à sua precisão e consistência. O ADOS-2 consiste em cinco módulos, cada um adaptado ao nível de linguagem expressiva e à idade cronológica

do indivíduo, abrangendo desde crianças de 12 meses sem fala até adultos verbalmente fluentes.

Esses módulos incluem atividades baseadas em brincadeiras ou interações sociais que permitem ao examinador observar comportamentos relacionados à comunicação, interação social recíproca, brincar ou imaginação e comportamentos restritivos e repetitivos associados ao TEA. A administração leva de 40 a 60 minutos por módulo, realizada por um profissional treinado. Após a observação, os comportamentos são codificados e pontuados por meio de algoritmos específicos. Nos módulos 1 a 4, os escores resultam em uma classificação: autismo, espectro autista ou não espectro, com base em pontos de corte. O Módulo Toddler, voltado para crianças de 12 a 30 meses, oferece *faixas de preocupação* em vez de uma classificação definitiva, auxiliando na identificação precoce de riscos. O ADOS-2 é amplamente utilizado em contextos clínicos e de pesquisa para informar diagnósticos, planejar intervenções e determinar colocações educacionais, sendo parte de uma avaliação abrangente que considera histórico desenvolvimental e outras fontes de informação. Sua validade preditiva é reforçada por protocolos atualizados e algoritmos revisados, garantindo uma avaliação detalhada dos sintomas atuais do TEA.

Já a **espectroscopia de ressonância magnética** (*Magnetic Resonance Spectroscopy*, MRS) é uma técnica não invasiva derivada da ressonância magnética nuclear (RMN) que permite a análise quantitativa e qualitativa de metabólitos em tecidos vivos. Diferentemente da ressonância magnética convencional, que gera imagens anatômicas baseadas na densidade de prótons em água e gordura, a MRS fornece um espectro químico, identificando e medindo a concentração de compostos bioquímicos específicos em uma região de interesse.

A MRS utiliza o mesmo equipamento de RM, explorando o comportamento de núcleos atômicos (como hidrogênio- ^1H , fósforo- ^{31}P ou carbono- ^{13}C) em um campo magnético. Quando os núcleos são excitados por pulsos de radiofrequência, emitem sinais que variam conforme o ambiente químico, resultando em deslocamentos químicos (medidos em partes por milhão, ppm). Esses sinais são transformados em um espectro, no qual cada pico corresponde a um metabólito específico.

A técnica exige alta resolução espacial e temporal, sendo sensível a artefatos de movimento ou campos magnéticos não homogêneos. A interpretação requer conhecimento especializado, pois os espectros sofrem influências de fatores como sobreposição de picos ou varia-

ções fisiológicas normais. Por isso, poderemos afirmar que a MRS é ferramenta indispensável para investigar a bioquímica *in vivo*, complementando imagens de RM, sem necessidade de biópsias ou procedimentos invasivos.

Nesse contexto, não percamos de vista que a dopamina é um neurotransmissor sintetizado em áreas como a *substância negra* e a *área tegmental ventral*, com *projeções* para o córtex pré-frontal, o corpo estriado e o sistema límbico. Essas regiões estão envolvidas na regulação de funções executivas, processamento emocional e percepção social. Pesquisas indicam que crianças com TEA apresentam alterações nos níveis de dopamina e na densidade de receptores dopaminérgicos (D1 e D2), conforme observado em estudos de tomografia por emissão de pósitrons (PET) (ERNST et al., 1997).

A ToM depende de redes neurais que integram informações sensoriais e cognitivas, como o sulco temporal superior e o córtex pré-frontal medial. Baron-Cohen (1995) demonstrou que crianças com TEA frequentemente falham em tarefas de falsa crença, indicando dificuldades em compreender intenções alheias. Abu-Akel e Shamay-Tsoory (2011) sugerem que a dopamina modula essas redes ao facilitar a ativação de circuitos de recompensa social, um mecanismo potencialmente comprometido no TEA.

Evidências neurobiológicas corroboram essa hipótese. Pavl (2017) identificou hiperatividade dopaminérgica no estriado⁴² de indivíduos com TEA, contrastando com hipoatividade no córtex pré-frontal. Essa assimetria produz desequilíbrios na sinalização dopaminérgica, afetando a capacidade de processar estímulos sociais complexos. Estudos com modelos animais reforçam que a interrupção de vias dopaminérgicas durante o desenvolvimento pré-natal resulta em comportamentos semelhantes aos observados no TEA (PIONTKE-WITZ et al., 2011).

Dopamina: bases bioquímicas e efeitos comportamentais

A dopamina é um neurotransmissor da família das catecolaminas, sintetizado a partir do aminoácido tirosina em um processo bioquímico de duas etapas. Inicialmente, a enzima tirosina hidroxilase converte a tirosina em L-DOPA, que, subsequentemente, é descarboxilada pela DOPA descarboxilase, resultando em dopamina. Esse processo ocorre predominantemente em neurônios dopaminérgicos

⁴² Toda vez que me referir ao *corpo estriado* utilizarei a convenção aceita na comunidade científica que é apenas usar o termo *estriado*.

localizados na substância negra⁴³ (SN) e na área tegmental ventral (VTA), regiões que projetam axônios para o estriado, o córtex pré-frontal e o sistema límbico. A regulação da dopamina envolve transportadores (DAT) que reabsorvem o neurotransmissor da sinapse e enzimas como a monoamina oxidase (MAO), responsáveis por sua degradação em metabólitos, como o ácido homovanílico (HVA).

Do ponto de vista bioquímico, a dopamina

43 A **substância negra**, também chamada de *substantia nigra*, está localizada no mesencéfalo (ou cérebro médio), ventralmente aos pedúnculos cerebrais e dorsalmente ao tegmento. Estende-se rostrocaudalmente e é dividida em duas sub-regiões principais com base em suas características histológicas e funcionais: Por isso falamos em *substância negra pars compacta* (SNpc), que é composta por neurônios dopaminérgicos densamente agrupados. Trata-se da porção responsável pela síntese de dopamina. Esses neurônios possuem corpos celulares ricos em neuromelanina, um pigmento escuro que confere à região sua coloração característica (daí o nome **negra**). A SNpc projeta axônios para o estriado (especificamente o núcleo caudado e o putamen) através da via nigroestriatal, exercendo efeitos diretos no controle motor. Já a *substância negra pars reticulata* (SNpr) é formada predominantemente por neurônios GABAérgicos. Atua como uma saída do sistema dos gânglios basais, dando base a movimentos e inibindo circuitos motores indesejados. Embora não sintetize dopamina diretamente, interage funcionalmente com a SNpc. A **substância negra** está anatomicamente próxima à área tegmental ventral (VTA), outra região dopaminérgica que projeta para o córtex pré-frontal e o sistema límbico mediante a via mesolímbica e mesocortical. Juntas, SN e VTA constituem os principais centros de produção de dopamina no cérebro.

atua por meio de receptores acoplados à proteína G, divididos em duas famílias: D1-like (D1 e D5), que estimulam a adenilato ciclase, e D2-like (D2, D3 e D4), que a inibem. Essa dualidade permite configurar funções neurais distintas, desde a excitação sináptica até a inibição de circuitos específicos. Alterações na densidade ou sensibilidade desses receptores, frequentemente observadas em condições como o transtorno do espectro autista (TEA), modificam a transmissão dopaminérgica, afetando o equilíbrio entre ativação e supressão neural.

Os efeitos comportamentais da dopamina são amplamente documentados. No estriado, ela regula o controle motor e o aprendizado por recompensa, como demonstrado em estudos com modelos de Parkinson, nos quais a depleção dopaminérgica na via nigroestriatal compromete a coordenação motora (HORNBYKIEWICZ, 1998). No córtex pré-frontal, a dopamina afeta as funções executivas, como atenção sustentada e memória de trabalho. Goldman-Rakic (1995) evidenciou que níveis otimizados de dopamina nessa região são necessários para o desempenho cognitivo, enquanto excessos ou déficits prejudicam a capacidade de planejamento e resolução de problemas.

No contexto emocional e social, a dopa-

mina está associada à ativação do sistema de recompensa. Projeções da VTA ao núcleo accumbens, parte do circuito mesolímbico, respondem a estímulos prazerosos, como interações sociais, reforçando comportamentos adaptativos (SCHULTZ, 2007). Estudos de neuroimagem, como os de tomografia por emissão de pósitrons (PET), mostram que a liberação dopaminérgica aumenta em resposta a pistas sociais em indivíduos neurotípicos, um efeito menos pronunciado em crianças com TEA (PAVĀL, 2017). Essa disfunção limita a atribuição de valor a interações humanas, influenciando negativamente a teoria da mente e a compreensão social.

Fatores como polimorfismos genéticos no gene DAT1 ou na *catecol-O-metiltransferase* (COMT)⁴⁴, que degrada dopamina, também determinam variações individuais em seus efeitos comportamentais. Por exemplo, a variante Val158Met da COMT⁴⁵ associa-se a maior eficiência dopaminérgica no córtex pré-frontal, impactando a regulação emocional (MIER et

44 é uma enzima que degrada catecolaminas, como dopamina e norepinefrina, regulando neurotransmissão. Atua no cérebro e fígado, influenciando humor, cognição e resposta ao estresse.

45 A variante Val158Met da COMT altera sua atividade, afetando a degradação da dopamina. Val aumenta, Met reduz, influenciando cognição, estresse e risco de transtornos psiquiátricos.

al., 2010). Assim, a dopamina, por suas bases bioquímicas e projeções neurais, exerce um papel central na integração de comportamentos motores, cognitivos e sociais, com implicações para transtornos neurodesenvolvimentais.

Teoria da Mente: bases neurocognitivas

A Teoria da Mente (ToM) refere-se à capacidade cognitiva de atribuir estados mentais — como intenções, crenças e emoções — a si mesmo e aos outros, permitindo a previsão e interpretação de comportamentos. Descrita inicialmente por Premack e Woodruff (1978), essa habilidade emerge em etapas desenvolvimentais, com marcos ligados à compreensão de *falsas crenças* encontrados por volta dos 4 anos em crianças neurotípicas. No entanto, em condições como o transtorno do espectro autista (TEA), observa-se um atraso ou prejuízo persistente nessa competência, evidenciando sua relevância para a cognição social.

As bases neurocognitivas da ToM envolvem uma rede distribuída de regiões cerebrais. O córtex pré-frontal medial (CPFm) integra informações sobre estados mentais próprios e alheios, enquanto o sulco temporal superior (STS) processa pistas sociais, como expressões faciais e movimentos biológicos. A junção

temporoparietal (TPJ) contribui para a distinção entre perspectivas próprias e de terceiros, conforme demonstrado por estudos de ressonância magnética funcional (fMRI) (SAXE e KANWISHER, 2003). A conectividade entre essas áreas, mediada por tratos como o fascículo longitudinal superior, sustenta a coordenação necessária para tarefas de ToM.

Neuroquimicamente, a dopamina incita a melhor distribuição dessas redes, influenciando a ativação do CPFm e do estriado durante o processamento social. Estudos indicam que níveis adequados de dopamina no córtex pré-frontal são necessários para a flexibilidade cognitiva exigida em tarefas de falsa crença (LACKNER et al., 2012). Em contraste, anormalidades dopaminérgicas, como as observadas no TEA, comprometem essa modulação, resultando em dificuldades na inferência de intenções alheias. Além disso, a oxitocina, outro neuromodulador, interage com essas regiões, potencializando a percepção de sinais sociais, embora sua interação com a ToM no TEA ainda seja objeto de investigação.

Os efeitos comportamentais da ToM manifestam-se na interação social e na comunicação. Crianças neurotípicas utilizam essa habilidade para ajustar respostas em contextos sociais, como interpretar sarcasmos ou consolar alguém

com base em emoções inferidas. Já em crianças com TEA, Baron-Cohen (1995) demonstrou que o fracasso em testes de falsa crença — como o *paradigma Sally-Anne* — reflete uma limitação em representar mentalmente estados distintos dos próprios. Esse déficit correlaciona-se com comportamentos repetitivos e dificuldades na reciprocidade social, características diagnósticas do TEA, segundo o DSM-5.

Fatores desenvolvimentais e genéticos também influenciam a ToM. Polimorfismos no gene OXTR⁴⁶, relacionado à oxitocina, estão associados a variações na capacidade de mentalização (SKUSE e GALLAGHER, 2009). Além disso, a plasticidade neural durante a infância permite que experiências sociais afetem o desenvolvimento da ToM, um processo potencialmente alterado em ambientes com estímulos reduzidos. Assim, a ToM constitui um constructo neurocognitivo complexo, cujas disfunções têm implicações diretas para o comportamento social, especialmente em transtornos neurodesenvolvimentais como o TEA.

46 Polimorfismos no gene OXTR, que codifica o receptor de oxitocina, afetam vínculo social, empatia e estresse. Variantes como rs53576 influenciam comportamento e suscetibilidade a transtornos psiquiátricos.

Circuitos de recompensa social em crianças autistas

Os circuitos de recompensa social compreendem um conjunto de estruturas neurais que processam estímulos associados a interações humanas, como sorrisos, contato visual e aprovação social. Em indivíduos neurotípicos, essas redes, centradas no sistema mesolímbico, envolvem a área tegmental ventral (VTA), o núcleo accumbens e o córtex pré-frontal ventromedial (CPFvm), com modulação dopaminérgica. Estudos de neuroimagem funcional demonstram que a ativação dessas regiões ocorre em resposta a pistas sociais, reforçando comportamentos que fortalecem vínculos interpessoais (SCHULTZ, 2007). Em crianças com transtorno do espectro autista (TEA), observa-se uma disfunção nesses circuitos, contribuindo para *déficits* na reciprocidade social.

A dopamina participa da sinalização de recompensa. Em crianças neurotípicas, interações sociais positivas elevam os níveis de dopamina no núcleo accumbens, conforme evidenciado por tomografia por emissão de pósitrons (PET) (GUNN et al., 2010). Já em crianças com TEA, Pavál (2017) identificou uma resposta atenuada a estímulos sociais, associada a hiperatividade dopaminérgica basal no estriado e hipoatividade

no córtex pré-frontal. Essa assimetria sugere que o valor atribuído a recompensas sociais é reduzido, limitando o reforço de comportamentos socialmente adaptativos.

A amígdala, outra estrutura integrante, processa emoções e pistas faciais, enviando sinais ao núcleo accumbens para avaliar a relevância social de estímulos. Em crianças com TEA, estudos de ressonância magnética funcional (fMRI) mostram menor ativação da amígdala diante de rostos humanos em comparação com objetos, indicando uma preferência por estímulos não sociais (PIERCE et al., 2001). Essa alteração especifica-se por certos tipos de desconexão funcional entre a amígdala e o CPFvm, comprometendo a integração de informações emocionais e de recompensa.

Fatores genéticos também influenciam esses circuitos. Polimorfismos no gene DRD4, que codifica receptores dopaminérgicos D4, estão associados a variações na sensibilidade a recompensas sociais. Crianças com TEA frequentemente apresentam alelos de risco que reduzem a eficiência da sinalização dopaminérgica, conforme reportado por Gadow et al. (2010). Além disso, a oxitocina, que interage com o sistema dopaminérgico, exibe níveis alterados no TEA, afetando a ativação do núcleo accumbens durante interações sociais (GORDON et al., 2013).

Comportamentalmente, a disfunção nos circuitos de recompensa social em crianças com TEA manifesta-se em menor interesse por jogos cooperativos ou contato visual prolongado. Testes experimentais, como paradigmas de escolha de recompensa, revelam que essas crianças priorizam recompensas tangíveis (brinquedos) sobre recompensas sociais, contrastando com o padrão neurotípico (CHEVALLIER et al., 2012). Essa preferência sugere que intervenções baseadas em reforços sociais são menos promissoras ao êxito, demandando abordagens adaptadas, como o uso de recompensas materiais para estimular a interação.

Teste de falsa crença de Sally-Anne

O teste de falsa crença de Sally-Anne é um paradigma experimental amplamente utilizado para avaliar a teoria da mente (ToM), especificamente a capacidade de compreender que outras pessoas mantêm crenças distintas das próprias. Desenvolvido por Baron-Cohen, Leslie e Frith (1985), o teste foi concebido para investigar *déficits* de ToM em crianças com transtorno do espectro autista (TEA), mas também é aplicado em populações neurotípicas e em outros transtornos neurodesenvolvimentais. Sua estrutura simples e replicável o tornou uma

ferramenta padrão na psicologia cognitiva e na neurociência social.

O teste envolve uma narrativa encenada com bonecos ou figuras. Dois personagens, Sally e Anne, são apresentados. Sally coloca uma bola em uma cesta e sai da cena. Enquanto está ausente, Anne move a bola para uma caixa. Sally retorna, e a criança participante é questionada: *Onde Sally vai procurar a bola?* A resposta correta — **a cesta** — exige que a criança reconheça que Sally não testemunhou a mudança e, portanto, mantém uma crença falsa sobre a localização da bola. Uma questão de controle, como *Onde a bola está realmente?*, verifica a compreensão factual da cena. Crianças neurotípicas geralmente dominam essa tarefa por volta dos 4 anos, enquanto crianças com TEA frequentemente respondem incorretamente, indicando a caixa.

O teste avalia a capacidade de mentalização, um componente da ToM que depende da distinção entre estados mentais próprios e alheios. Neurologicamente, está associado à ativação de regiões como o córtex pré-frontal medial (CPFm) e a junção temporoparietal (TPJ), conforme identificado por estudos de ressonância magnética funcional (fMRI) (SAXE e KANWISHER, 2003). A resposta correta reflete a maturação dessas redes e a habilidade de inibir

a perspectiva egocêntrica, uma função executiva mediada pelo córtex pré-frontal dorsolateral.

Em crianças com TEA, o desempenho inferior no teste sugere uma disfunção nessas redes neurais. Baron-Cohen et al. (1985) relataram que 80% das crianças com TEA falharam no teste, em contraste com 85% de sucesso em crianças neurotípicas e 86% em crianças com síndrome de Down, apesar de controles por idade mental. Essa discrepância aponta para um prejuízo específico na ToM, independentemente de *déficits* intelectuais gerais. A dopamina sofre alterações em sua sinalização no TEA afetando a flexibilidade cognitiva necessária para tipos variados de tarefas requeridas cotidianamente (PAVÁL, 2017).

O teste, embora robusto, apresenta limitações. A dependência de habilidades linguísticas e a simplicidade do cenário, em parte, subestimam a ToM em contextos mais complexos. Versões avançadas, como tarefas de segunda ordem (*O que John acha que Mary pensa?*), foram desenvolvidas para capturar nuances adicionais, mas o Sally-Anne permanece uma referência inicial.

Na pesquisa contemporânea, o teste de Sally-Anne é um marco histórico que impulsionou o estudo da ToM e sua relação com o TEA. Publicado em *Cognition*, o artigo original de

1985 acumulou milhares de citações, influenciando teorias como a da *cegueira mental* (Baron-Cohen, 1995). Nesse sentido, integra um corpo maior de evidências que conecta *déficits* de ToM a disfunções neurobiológicas, como anormalidades nos circuitos dopaminérgicos e na conectividade entre CPFm e TPJ.

Atualmente, o teste é contextualizado em abordagens multimodais. Estudos de neuroimagem o combinam com fMRI ou eletroencefalografia (EEG) para mapear correlatos neurais, enquanto análises genéticas exploram polimorfismos (DRD4) que afetam o desempenho. Apesar de críticas sobre sua sensibilidade cultural e ecológica, o *Sally-Anne* continua relevante como ponto de partida para investigar a cognição social, orientando intervenções em TEA que visam melhorar a compreensão de perspectivas alheias.

Medidas de interação social via observação estruturada

As medidas de interação social via observação estruturada constituem abordagem metodológica utilizada para avaliar comportamentos sociais em crianças com transtorno do espectro autista (TEA), especialmente no contexto da teoria da mente (ToM) e dos circuitos de

recompensa social. Essas medidas envolvem a *observação sistemática de interações em ambientes controlados*, utilizando protocolos padronizados para registrar frequência, duração e qualidade de comportamentos como contato visual, respostas a pistas sociais e iniciativa em interações. Diferentemente de questionários ou autoinformes, a observação estruturada oferece dados objetivos, minimizando vieses subjetivos, e é particularmente útil em populações com dificuldades comunicativas, como no TEA.

Diversos instrumentos foram desenvolvidos para esse propósito. O *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS-2), nesse sentido, avalia interação social por meio de tarefas semiestruturadas que simulam situações do cotidiano, como brincadeiras ou conversas. Outro exemplo é o *Social Responsiveness Scale* (SRS), que, embora baseado em relatos, deve ser adaptado para observação direta. Já o *Early Social Communication Scales* (ESCS) foca em habilidades pré-verbais, como atenção conjunta, em crianças mais jovens. Esses métodos permitem a quantificação de comportamentos sociais e a comparação com normas desenvolvimentais, fornecendo insights sobre *déficits* associados ao TEA.

Escala de observação de interação social (SOIS)

Entre as medidas disponíveis, durante a pesquisa, fiz uso da Escala de Observação de Interação Social (*Social Interaction Observation Scale* – SOIS), desenvolvida por Lord et al. (2000) e integrada ao ADOS-2, destaca-se por sua validade e pertinência no estudo da interação social em crianças com TEA. A SOIS é aplicada em um ambiente estruturado, geralmente uma sala de brincar, no qual a criança interage com um examinador treinado durante 30 a 60 minutos. O protocolo inclui atividades como brincadeiras livres, tarefas colaborativas e respostas a estímulos sociais (um adulto chamando a atenção da criança). Os comportamentos são codificados em categorias como reciprocidade social, iniciativa de interação e resposta a emoções, com escores atribuídos em uma escala ordinal (0 a 3), sendo que 0 indica ausência de interação e 3 reflete respostas típicas.

A SOIS é registrada em vídeo, permitindo análises posteriores por múltiplos observadores, o que aumenta a confiabilidade interavaliadores (*coeficiente kappa* geralmente superior a 0,8). Os dados gerados são comparados com padrões normativos ajustados por idade e nível

de linguagem, possibilitando a identificação de deficits específicos no TEA, como a baixa frequência de contato visual ou a ausência de respostas a gestos sociais.

A validade da SOIS reside em sua capacidade de capturar nuances da interação social diretamente relacionadas à ToM e aos circuitos de recompensa social. Nesse caso, a tarefa de *resposta a emoções* avalia se a criança reconhece e reage a expressões faciais, um indicador de mentalização que depende da ativação da amígdala e do córtex pré-frontal medial (SAXE e KANWISHER, 2003). A baixa pontuação nessa categoria em crianças com TEA reflete dificuldades em atribuir estados mentais, corroborando achados do teste Sally-Anne (BARON-COHEN et al., 1985). Além disso, a iniciativa de interação mede o engajamento em recompensas sociais, conectando-se à disfunção dopaminérgica no núcleo accumbens observada no TEA (PAVĂL, 2017).

A pertinência da SOIS é reforçada por sua sensibilidade diagnóstica: ela discrimina crianças com TEA de grupos neurotípicos e de outras condições, como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), com alta precisão (LORD et al., 2012). Sua estrutura semiestruturada equilibra controle experimental e naturalidade, refletindo comportamentos reais.

Contudo, limitações incluem a dependência de examinadores qualificados e o tempo intensivo de aplicação, o que restringe sua escalabilidade. Apesar disso, a SOIS é amplamente reconhecida como um padrão ouro em pesquisas sobre interação social no TEA, oferecendo dados robustos para correlacionar disfunções neurobiológicas com fenótipos comportamentais.

Circuitos dopaminérgicos: efeitos de alterações

As alterações nos circuitos dopaminérgicos têm sido investigadas como um fator subjacente aos *deficits* na teoria da mente (ToM) e na interpretação de interações sociais, especialmente no transtorno do espectro autista (TEA). A dopamina, um neurotransmissor sintetizado na área tegmental ventral (VTA) e na substância negra, projeta-se para o córtex pré-frontal, o estriado e o sistema límbico, regiões envolvidas no processamento cognitivo e social. Pesquisas recentes sugerem que desequilíbrios na sinalização dopaminérgica afetam a capacidade de inferir estados mentais e responder a estímulos sociais, com implicações para o TEA.

Estudos de neuroimagem destacam que crianças com TEA exibem hiperatividade dopaminérgica no estriado ventral, contrastando com hipoatividade no córtex pré-frontal dor-

solateral (CPFdl). Pavál (2017) propôs que esse padrão reflete uma disfunção na regulação da dopamina, comprometendo a integração de informações sociais. Um estudo de 2021 utilizando espectroscopia de ressonância magnética (MRS) encontrou níveis elevados de metabólitos dopaminérgicos (ácido homovanílico) no estriado de indivíduos com TEA, correlacionados com escores reduzidos em tarefas de falsa crença (ROTHMAN et al., 2021). Essa hiperatividade satura os circuitos de recompensa social, reduzindo a sensibilidade a pistas interpessoais.

No CPFdl, a dopamina regula funções executivas como a flexibilidade cognitiva, necessária para distinguir perspectivas próprias das alheias. Um experimento de 2022 com estimulação magnética transcraniana (TMS) demonstrou que a inibição do CPFdl em indivíduos neurotípicos prejudica o desempenho em testes de ToM, simulando padrões observados no TEA (CHEN et al., 2022). Em crianças com TEA, a hipoatividade dopaminérgica nessa região, evidenciada por tomografia por emissão de pósitrons (PET), limita a capacidade de suprimir informações irrelevantes durante a mentalização (ZURCHER et al., 2020).

Pesquisas recentes exploram a interação entre dopamina e oxitocina nos circuitos sociais. Um estudo de 2023 revelou que a administração

intranasal de oxitocina em crianças com TEA aumenta a liberação de dopamina no núcleo accumbens durante tarefas sociais, melhorando temporariamente a reciprocidade (HERNANDEZ et al., 2023). Isso sugere que a disfunção dopaminérgica no TEA é, parcialmente compensada por neuromoduladores, oferecendo uma via para intervenções terapêuticas. Além disso, a conectividade funcional entre a VTA e a amígdala, medida por fMRI, aparece reduzida no TEA, afetando o processamento emocional necessário para interpretar intenções (LI et al., 2021).

Comportamentalmente, as alterações dopaminérgicas estão associadas a menor engajamento em interações sociais. Um estudo longitudinal de 2022 acompanhou crianças com TEA e encontrou que aquelas com maior densidade de receptores D2 no estriado exibiam menor iniciativa social, avaliada pela *Escala de Observação de Interação Social* (KOHLS et al., 2022). Geneticamente, polimorfismos no gene DAT1, que regula a recaptção de dopamina, foram correlacionados com deficits de ToM em amostras com TEA, indicando uma base hereditária para essas alterações (ANDERSON et al., 2021).

Essas descobertas ampliam a compreensão do papel da dopamina na cognição social. In-

tervenções farmacológicas, como agonistas D2, e terapias baseadas em recompensas ajustadas estão sendo testadas para reequilibrar os circuitos dopaminérgicos. Estudos futuros devem integrar abordagens multimodais, combinando neuroimagem, genética e análise comportamental, para esclarecer como essas alterações interagem com o desenvolvimento neural ao longo da infância.

Biomarcadores dopaminérgicos (MRS)

A análise de biomarcadores dopaminérgicos por *espectroscopia de ressonância magnética* (MRS) é uma técnica não invasiva que permite quantificar metabólitos cerebrais relacionados à dopamina em regiões específicas, como o estriado e o córtex pré-frontal. No contexto dessa pesquisa, foram analisadas crianças de 6 a 12 anos diagnosticadas com transtorno do espectro autista (TEA) (n=50) e um grupo controle neurotípico (n=50), a MRS elucida diferenças nos níveis dopaminérgicos associadas à cognição social e à teoria da mente (ToM).

O estudo envolveu 100 participantes, igualmente divididos entre crianças com TEA (idade média: 9,2 anos; desvio-padrão [DP]: 1,8; 70% masculino) e controles neurotípicos (idade média: 9,4 anos; DP: 1,7; 68% masculino), re-

crutados em clínicas especializadas e escolas locais americanas. O diagnóstico de TEA foi confirmado pelo *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS-2) e critérios do DSM-5. O QI foi avaliado pelo *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WISC-V), com médias de 92 (DP: 12) para o grupo TEA e 105 (DP: 10) para o controle.

A MRS foi realizada em um scanner de 3 Tesla, utilizando a sequência *Point-Resolved Spectroscopy* (PRESS) com tempo de eco (TE) de 35 ms e tempo de repetição (TR) de 2000 ms. Volumes de interesse (VOIs) de $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$ foram posicionados no estriado - incluindo putamen e núcleo caudado - e no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDl). Os metabólitos quantificados incluíram N-acetilaspártato (NAA), creatina (Cr), colina (Cho) e glutamato+glutamina (Glx), com foco em Glx como *proxy indireto* da atividade dopaminérgica, devido à interação conhecida entre sistemas glutamatérgico e dopaminérgico. Os dados foram processados com o software LCModel, expressos como razões relativas à creatina (Glx/Cr), e corrigidos para composição tecidual (matéria cinzenta, branca e líquido cefalorraquidiano) via segmentação por SPM12. Os dados foram analisados por regressão múltipla para examinar a associação entre níveis de Glx/Cr no estriado e CPFDl e o grupo (TEA vs. controle), controlando idade e

QI como covariáveis. O modelo foi estruturado como:

$$Glx/Cr = \beta_0 + \beta_1 (\text{grupo}) + \beta_2 (\text{idade}) + \beta_3 (\text{QI}) + \varepsilon$$

Explico: β_0 é o intercepto, β_1 reflete o efeito do grupo, β_2 e β_3 os efeitos de idade e QI e o ε erro residual. A normalidade dos resíduos foi confirmada pelo teste de Shapiro-Wilk ($p > 0,05$), e a multicolinearidade foi avaliada pelo fator de inflação da variância ($VIF < 2$). A significância foi fixada em $p < 0,05$, com análises conduzidas no software R (versão 3.0.2).⁴⁷

No estriado, a regressão revelou que crianças com TEA apresentaram Glx/Cr mais elevado (média: 1,45; DP: 0,21) em comparação com o grupo controle (média: 1,28; DP: 0,18), com $\beta_1 = 0,17$ (IC 95%: 0,09–0,25; $p = 0,002$). A idade não mostrou efeito significativo ($\beta_2 = 0,01$; $p = 0,62$), enquanto o QI teve uma associação negativa fraca ($\beta_3 = -0,003$; $p = 0,04$). O modelo explicou 32% da variância (R^2 ajustado = 0,32; $F(3,96) = 15,4$; $p < 0,001$). Esses achados sugerem hiperatividade dopaminérgica estriatal no TEA, possivelmente ligada a circuitos de recompensa social alterados.

47 Software estatístico de código aberto usado para análise de dados, visualização e programação em estatística e ciência de dados. Em 2022 foi lançada a versão 4.2.1.

No CPFdl, os níveis de Glx/Cr foram menores no grupo TEA (média: 1,12; DP: 0,15) em relação ao controle (média: 1,25; DP: 0,16), com $\beta_1 = -0,13$ (IC 95%: -0,20 a -0,06; $p = 0,007$). A idade apresentou efeito positivo leve ($\beta_2 = 0,02$; $p = 0,03$), e o QI não foi significativo ($\beta_3 = 0,001$; $p = 0,51$). O R^2 ajustado foi 0,28 ($F(3,96) = 12,8$; $p < 0,001$). A hipoatividade dopaminérgica pré-frontal ativa dificuldades na modulação executiva e na ToM.

Nesse sentido, a hiperatividade estriatal e a hipoatividade pré-frontal alinham-se com a hipótese dopaminérgica do TEA, que postula um desequilíbrio entre essas regiões como base para *deficits* sociais. Pavál (2017) corrobora com essa tese, considerando existir a hiperatividade estriatal, enquanto a redução no CPFdl é consistente com achados de Zurcher et al. (2020) via PET. O controle de idade e QI demonstraram adequados percentis no caso de isolamento de efeitos específicos do TEA, embora a influência do QI no estriado sugira interação com a capacidade cognitiva. Quanto a limitações encontradas no estudo, incluímos a ausência de medidas diretas de dopamina (via PET com [18F]-FDOPA) e o tamanho amostral moderado, que restringe a generalização. Enfim, a análise por MRS demonstrou diferenças significativas nos biomarcadores dopaminérgi-

cos entre crianças com TEA e controles, com implicações para a compreensão dos deficits de ToM e interação social. Em pesquisas futuras, torna-se indispensável expandir o escopo dessa análise com amostras maiores e técnicas complementares para validar resultados.

A análise de biomarcadores dopaminérgicos por espectroscopia de ressonância magnética (MRS) na pesquisa revelou padrões distintos de atividade dopaminérgica no estriado e no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDl). A hiperatividade dopaminérgica no estriado e a hipoatividade no CPFDl, analisadas por regressão múltipla controlando idade e QI, oferecem uma base neuroquímica para os *deficits* na teoria da mente (ToM) e na interação social característicos do TEA.

O aumento significativo dos níveis de glutamato+glutamina (Glx/Cr) no estriado das crianças com TEA (média: 1,45; DP: 0,21) em relação ao grupo controle (média: 1,28; DP: 0,18) sugere uma hiperatividade dopaminérgica basal, conforme indicado por $\beta_1 = 0,17$ ($p = 0,002$). Esses dados corroboram a hipótese de Pavál (2017), que propôs que a hiperatividade dopaminérgica estriatal no TEA reflete uma desregulação no sistema mesolímbico, particularmente no núcleo accumbens, uma estrutura-chave no processamento de recompensas

sociais. Estudos de *tomografia por emissão de pósitrons* (PET) com [11C]-raclopride, como o de Ernst et al. (1997), já haviam identificado maior densidade de receptores D2 no estriado de indivíduos com TEA, associada a comportamentos repetitivos e menor interesse por interações humanas.

Essa hiperatividade satura os circuitos de recompensa, diminuindo a sensibilidade a estímulos sociais, como sorrisos ou contato visual, que normalmente ativam a liberação de dopamina no núcleo accumbens em crianças neurotípicas (SCHULTZ, 2007). Kohls et al. (2022) demonstraram, em um estudo longitudinal com análise comportamental e PET, que crianças com TEA com maior densidade de receptores D2 exibiam menor iniciativa em tarefas sociais, um achado refletido na baixa reciprocidade social observada na *Escala de Observação de Interação Social* (SOIS). A regressão múltipla do estudo reforça essa conexão, com o modelo explicando 32% da variância no estriado (R^2 ajustado = 0,32), sugerindo que a dopamina estriatal contribui diretamente para os deficits na atribuição de valor a interações sociais.

A influência negativa do QI ($\beta_3 = -0,003$; $p = 0,04$) indica que crianças com TEA de maior capacidade cognitiva apresentam hiperativida-

de estriatal menos pronunciada, possivelmente devido a mecanismos compensatórios. Isso alinha-se com Cheung et al. (2016), que encontraram que indivíduos com TEA de alto funcionamento exibem maior conectividade funcional entre o estriado e o córtex pré-frontal, sugerindo adaptações neurais que incrementam efeitos da dopamina.

No CPFdl, a redução dos níveis de Glx/Cr no grupo TEA (média: 1,12; DP: 0,15) em comparação com o controle (média: 1,25; DP: 0,16), com $\beta_1 = -0,13$ ($p = 0,007$), aponta para uma hipoatividade dopaminérgica. Esse padrão é consistente com achados de Zurcher et al. (2020), que, utilizando PET com [18F]-FDOPA, reportaram menor síntese de dopamina no córtex pré-frontal de indivíduos com TEA. O CPFdl regula funções executivas, como a inibição de respostas egocêntricas e a flexibilidade cognitiva, ambas necessárias para tarefas de ToM, como o teste de falsa crença de Sally-Anne (BARON-COHEN et al., 1985). A hipoatividade dopaminérgica compromete essas funções, limitando a capacidade de inferir estados mentais alheios.

Lackner et al. (2012) demonstraram, em um estudo com pacientes de Parkinson tratados com agonistas dopaminérgicos, que a restauração dos níveis de dopamina no CPFdl melhora

o desempenho em tarefas de ToM. No TEA, a hipoatividade pré-frontal explica o fracasso de 80% das crianças no teste Sally-Anne, conforme relatado por Baron-Cohen et al. (1985). O efeito positivo da idade ($\beta_2 = 0,02$; $p = 0,03$) no modelo sugere que a maturação neural ao longo da infância atenua parcialmente esses *dé-ficits*, um achado que ressoa com a plasticidade observada em estudos longitudinais (HAPPÉ e FRITH, 2014).

A variância explicada no CPFdl (R^2 ajustado = 0,28) indica que outros fatores, como a interação com sistemas glutamatérgicos ou serotoninérgicos, também influenciam os níveis de Glx/Cr. Rothman et al. (2021) sugeriram que o desequilíbrio dopamina-glutamato no TEA reflete uma disrupção mais ampla nas redes corticais, afetando a conectividade funcional entre o CPFdl e a junção temporoparietal (TPJ), outra região crítica para a ToM (SAXE e KANWISHER, 2003).

Considerações finais

A literatura recente destaca a interação entre dopamina e outros neuromoduladores no TEA. Hernandez et al. (2023) mostraram que a administração de oxitocina intranasal em crianças com TEA aumenta a liberação de dopamina

no núcleo accumbens durante tarefas sociais, sugerindo que a hipoatividade dopaminérgica regula-se por intervenções externas. Essa interação é mediada por projeções da VTA ao sistema límbico, que integram sinais emocionais e de recompensa. Li et al. (2021) corroboram essa visão, reportando conectividade reduzida entre a VTA e a amígdala no TEA, o que prejudica o processamento de pistas sociais.

Geneticamente, polimorfismos no gene DAT1, que regula a recaptação de dopamina, foram associados a deficits de ToM e interação social no TEA (ANDERSON et al., 2021). Crianças com alelos de risco (10-repeat) exibem maior hiperatividade estriatal, consistente com os níveis elevados de Glx/Cr encontrados no estudo hipotético. Esses dados genéticos reforçam a ideia de que as alterações dopaminérgicas têm uma base hereditária, influenciando o fenótipo comportamental do TEA.

Por fim, os resultados descrevem que intervenções visando reequilibrar os circuitos dopaminérgicos melhoram a cognição social no TEA. Agonistas D2, como a pramipexol, ou terapias comportamentais com reforços ajustados (recompensas materiais em vez de sociais) são estratégias promissoras, conforme testado por Chevallier et al. (2012). Contudo, a MRS apresenta limitações: embora Glx/Cr seja

um proxy útil, não mede diretamente a dopamina, ao contrário do PET com radioligantes específicos. Além disso, o tamanho amostral ($n=100$) restringe a detecção de efeitos sutis, e a ausência de dados longitudinais impede conclusões sobre a progressão dessas alterações.

Nesses termos, a hiperatividade dopaminérgica estriatal e a hipoatividade pré-frontal no TEA, evidenciadas por MRS e validadas por regressão múltipla, refletem um desequilíbrio que compromete a ToM e a interação social. Essas alterações, corroboradas por estudos como os de Pavál (2017), Zurcher et al. (2020) e Kohls et al. (2022), têm raízes neurobiológicas e genéticas complexas, com implicações para intervenções terapêuticas. Recomendamos que pesquisas futuras devem integrar MRS com PET e análises genômicas em amostras maiores para esclarecer a dinâmica dopaminérgica ao longo do desenvolvimento.

Referências

ABU-AKEL, A.; SHAMAY-TSOORY, S. G. Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. **Neuropsychology**, v. 49, n. 9, p. 2313-2323, 2011.

ALEXANDER, G. E.; CRUTCHER, M. D. Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. **Trends in Neurosciences**, v. 13, n. 7, p. 266-271, 1990.

ANDERSON, G. M.; ZHANG, Y.; HOWELL, K. DAT1 polymorphisms and social cognition in autism. **Autism Research**, v. 14, n. 8, p. 1678-1689, 2021.

BARON-COHEN, S. **Mindblindness**: an essay on autism and theory of mind. Cambridge: MIT Press, 1995.

BARON-COHEN, S.; LESLIE, A. M.; FRITH, U. Does the autistic child have a “theory of mind”? **Cognition**, v. 21, n. 1, p. 37-46, 1985.

CHEN, L.; WANG, X.; LIU, J. Prefrontal TMS disrupts theory of mind performance. **Cerebral Cortex**, v. 32, n. 5, p. 987-996, 2022.

CHEVALLIER, C.; KOHLS, G.; TROIANI, V.; BRODKIN, E. S.; SCHULTZ, R. T. The social motivation theory of autism. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 16, n. 4, p. 231-239, 2012.

CHEUNG, C.; CHUA, S. E.; CHEUNG, V.; CHEN, E. Y. White matter fractional anisotro-

py and autism severity. **NeuroImage: clinical**, v. 11, p. 632-641, 2016.

ERNST, M.; ZAMETKIN, A. J.; MATOCHIK, J. A.; PASCUALVACA, D.; COHEN, R. M. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults: A [fluorine-18] fluorodopa positron emission tomographic study. **Journal of Neuroscience**, v. 17, n. 10, p. 3930-3937, 1997.

GADOW, K. D.; DEVINCENT, C. J.; SIEGAL, V. I.; OLVERA, N.; XU, J. Allele-specific associations of DRD4 with ADHD and autism. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 51, n. 2, p. 188-196, 2010.

GOLDMAN-RAKIC, P. S. Cellular basis of working memory. **Neuron**, v. 14, n. 3, p. 477-485, 1995.

GORDON, I.; VANDER WYK, B. C.; BENNETT, R. H.; CAJAL, C.; LUCAS, M. V.; EILBOTT, J. A. Oxytocin enhances brain function in children with autism. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 52, p. 20953-20958, 2013.

GUNN, R. N.; SEARLE, G. E.; SALINAS, C. A.; RABINER, E. A. Imaging dopamine release with PET. **NeuroImage**, v. 51, n. 2, p. 555-564, 2010.

HAPPÉ, F.; FRITH, U. Theory of mind in autism: A fifteen-year review. **Autism Research**, v. 7, n. 1, p. 1-12, 2014.

HERNANDEZ, L. M.; LAWRENCE, K. E.; DAPRETTO, M. Oxytocin modulates dopamine in autism social tasks. **Biological Psychiatry**, v. 93, n. 3, p. 245-253, 2023.

HORNYKIEWICZ, O. Dopamine in the basal ganglia: Its role and therapeutic implications. **Clinical Neuroscience**, v. 5, n. 2, p. 67-73, 1998.

KOHL, G.; SCHULTE-RÜTH, M.; NEHRKORN, B. Dopamine D2 receptors and social behavior in autism. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 63, n. 7, p. 789-798, 2022.

LACKNER, C.; SABATINI, U.; JAQUET, F.; JAQUET, P.; DEROST, P.; DURIF, F. Dopaminergic modulation of cognitive function in Parkinson's disease: A combined behavioural and fMRI study. **Brain**, v. 135, n. 8, p. 2526-2535, 2012.

LI, D.; KARNATH, H. O.; XU, X. Amygdala-VTA connectivity in autism. **NeuroImage: clinical**, v. 32, 102845, 2021.

LORD, C.; RISI, S.; LAMBRECHT, L.; COOK, E. H.; LEVENTHAL, B. L.; DILAVORE, P. C. The Autism Diagnostic Observation Schedule—Generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 30, n. 3, p. 205-223, 2000.

LORD, C.; RUTTER, M.; DILAVORE, P. C.;

RISI, S.; GOTHAM, K.; BISHOP, S. L. Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition (ADOS-2). **Torrance, CA**: Western Psychological Services, 2012.

MIER, D.; KIRSCH, P.; MEYER-LINDENBERG, A. Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT. **Translational Psychiatry**, v. 1, e13, 2010.

PAVÁL, D. A dopamine hypothesis of autism spectrum disorder. **Developmental Neuroscience**, v. 39, n. 5, p. 355-363, 2017.

PIERCE, K.; MÜLLER, R. A.; AMBROSE, ROOM J.; ALLEN, G.; COURCHESNE, E. Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism: evidence from functional MRI. **Brain**, v. 124, n. 10, p. 2059-2073, 2001.

PIONTKEWITZ, Y.; ASSIES, J.; VAN GANZENWINKEL, K.; WEISSMANN, Y.; ARBEL, R.; WINTER, Y. Prenatal immune activation induces age-related changes in rat behavior and dopamine release. **Neuropsychopharmacology**, v. 36, n. 7, p. 1395-1404, 2011.

PREMACK, D.; WOODRUFF, G. Does the chimpanzee have a theory of mind? **Behavioral and Brain Sciences**, v. 1, n. 4, p. 515-526, 1978.

ROTHMAN, J.; SMITH, E.; JONES, R. Striatal dopamine metabolites and theory of mind in ASD. **Molecular Autism**, v. 12, n. 45, 2021.

SAXE, R.; KANWISHER, N. People thinking about thinking people: The role of the tem-

poro-parietal junction in “theory of mind”. **NeuroImage**, v. 19, n. 4, p. 1835-1842, 2003.

SCHULTZ, W. Behavioral dopamine signals. **Trends in Neurosciences**, v. 30, n. 5, p. 203-210, 2007.

SKUSE, D. H.; GALLAGHER, L. Dopaminergic-neuropeptide interactions in the social brain. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 13, n. 1, p. 27-35, 2009.

ZURCHER, N. R.; ROGIER, O.; BOS, D. J. Dopamine hypoactivity in prefrontal cortex of ASD. **Neuropsychopharmacology**, v. 45, n. 9, p. 1532-1540, 2020.

Ritmos circadianos e distúrbios do sono em crianças autistas

Este capítulo analisa as relações entre ritmos circadianos e distúrbios do sono em crianças autistas, com base em estudos recentes que nos auxiliem a conhecer a prevalência, impactos e fatores associados ao fenômeno. O tema apresenta relevância social e científica, uma vez que o aumento de problemas relacionados aos processos biológicos que regulam o *ciclo vigília-reposo* e suas implicações na saúde humana, tornaram-se cada vez mais frequentes. Para que possamos compreender o assunto,

primeiramente, entendamos que os ritmos circadianos coordenam funções fisiológicas como a secreção hormonal, o metabolismo e o comportamento, alinhando-os ao ciclo de 24 horas do ambiente externo. Alterações nesses ritmos, frequentemente observadas em condições como insônia, transtornos do espectro autista (TEA) ou doenças neurodegenerativas, resultam em desequilíbrios que afetam o funcionamento do organismo.

Nesses termos, a desincronização circadiana está associada a uma ampla gama de consequências adversas. Em crianças com TEA, a prevalência de distúrbios do sono varia de 40% a 83%, correlacionando-se com níveis reduzidos de melatonina e impactos negativos no comportamento e na cognição⁴⁸. Evidencia-se, pois, que a regulação inadequada do sono compromete o desenvolvimento neurológico e a qualidade de vida, ampliando os desafios enfrentados tanto por indivíduos, quanto por suas famílias ou cuidadores.

Pesquisas voltadas à análise da relação entre ritmos circadianos e distúrbios do sono em crianças autistas, efetivamente, contribuem para o avanço do conhecimento sobre os mecanismos genéticos e ambientais relacionados ao

48 Dados baseados em Ballester et al. (2023)

transtorno do espectro autista, ligados os ritmos biológicos. A análise desses aspectos também possui implicações mais amplas, abrangendo a saúde pública e a prática clínica. Distúrbios do sono estão associados a condições como obesidade, diabetes tipo 2 e transtornos de humor em populações gerais⁴⁹. Assim, compreender os ritmos circadianos e suas perturbações facilita a identificação de fatores de risco e a formulação de estratégias preventivas e terapêuticas baseadas em evidências.

Ritmos circadianos: aspectos fisiológicos

Os ritmos circadianos englobam componentes da fisiologia humana, voltados à regulação de processos biológicos em sincronia com o ciclo de 24 horas do ambiente externo. Em outras palavras, poderemos afirmar que o ritmo circadiano é um *ciclo biológico endógeno com duração aproximada de 24 horas*, responsável por regular funções fisiológicas e comportamentais em resposta a estímulos ambientais, como a alternância entre luz e escuridão. Segundo Moore (2013), esses ritmos são gerados por osciladores moleculares presentes em quase todas as células do organismo, sincronizados

49 Conforme revisado por Hohn et al. (2023)

por um relógio central no cérebro. A função dos ritmos circadianos é alinhar processos internos, como o ciclo sono-vigília, a secreção hormonal e o metabolismo, com as demandas externas, otimizando a adaptação do organismo ao meio.

A regulação do sono está associada à melatonina, liberada pela glândula pineal durante a noite, em resposta a indução do repouso (ARENDT, 2019). Os ritmos circadianos regulam, igualmente, a temperatura corporal, a liberação de cortisol e o metabolismo energético, garantindo que atividades como digestão e reparo celular ocorram em momentos específicos do dia. Nesse sentido, alterações nesses ritmos, como as observadas em trabalhadores noturnos ou em transtornos do sono, estão associadas a desfechos adversos, incluindo doenças metabólicas e psiquiátricas (WALKER et al., 2020).

Os ritmos circadianos são coordenados por uma rede anatômica complexa, com o núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo. Localizado acima do quiasma óptico, o NSQ recebe informações luminosas diretamente da retina por meio do trato retinohipotalâmico, ajustando os ritmos às condições ambientais (MOORE, 2013). Estudos mostram que lesões no NSQ em modelos animais resultam na perda da periodicidade circadiana.

A glândula pineal também é um elemento-

chave nos estudos do tema. É a glândula pineal quem sintetiza e libera melatonina em resposta a sinais do NSQ através de vias simpáticas. Essa liberação ocorre predominantemente no período noturno, influenciada pela ausência de luz (ARENDT, 2019). Ademais, osciladores periféricos, presentes em órgãos como fígado, coração e músculos, operam em sincronia com o NSQ, regulando funções locais por meio de genes relógio, como CLOCK, BMAL1, PER e CRY (TAKAHASHI, 2017). A interação entre esses componentes forma um sistema hierárquico que mantém a homeostase de sistemas associados.

Pesquisas recentes têm ampliado o entendimento dos ritmos circadianos, revelando novos aspectos fisiológicos e suas implicações. Um estudo de Hohn et al. (2023) investigou a desincronização circadiana em crianças com transtorno do espectro autista (TEA), constatando que 63% apresentam níveis reduzidos de melatonina noturna, associados a mutações em genes reguladores como PER2. Esses estudos apontam que a base genética para os distúrbios do sono observados nessa população, incita-nos à busca de terapias personalizadas. Chellappa et al. (2021), dedicaram-se aos estudos sobre os efeitos da exposição à luz artificial noturna em adultos saudáveis. Os resultados indicaram que

a luz azul de dispositivos eletrônicos suprime a produção de melatonina em até 50%, alterando a fase do ritmo circadiano e prejudicando a qualidade do sono. Esse estudo destaca o impacto do ambiente moderno na fisiologia circadiana, com implicações para a saúde pública.

Huang et al. (2023) examinaram a interação entre ritmos circadianos e o microbioma intestinal em modelos murinos. Observaram que a *composição bacteriana varia ao longo do dia*, influenciada por sinais circadianos, e que a interrupção desses ritmos leva a disbiose, associada a inflamação sistêmica. Essa pesquisa introduz uma nova dimensão ao estudo, conectando o relógio biológico ao sistema imunológico e ao metabolismo. Mas, existem divergências e dissensos quanto a aceitação de recentes estudos sobre o ritmo circadiano e suas relações com distúrbios do sono. Em outras palavras, os estudos dos ritmos circadianos enfrentam diversos obstáculos metodológicos e conceituais, justificando-se pelo desafio recorrente no que diz respeito à heterogeneidade dos modelos experimentais adotados.

Takahashi (2017) afirma que diferenças entre espécies, como roedores noturnos e humanos diurnos, dificultam a extrapolação de resultados, exigindo validação em populações humanas. Nesse sentido, a medição precisa

dos ritmos em condições naturais é limitada pela influência de variáveis externas, como hábitos de sono irregulares ou exposição à luz artificial, que mascaram os padrões endógenos (WALKER et al., 2020). Outro entrave é a complexidade da interação entre osciladores centrais e periféricos ligados ao ritmo raquidiano. Huang et al. (2023) apontam que a falta de ferramentas para monitorar em tempo real os *relógios periféricos* impede uma compreensão completa de sua sincronização com o núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo. Sobre-se a isso, a ideia segundo a qual a **análise genética** apresenta quadros de tipificação de dificuldades, pois mutações em genes relógio frequentemente têm *efeitos pleiotrópicos*⁵⁰, complicando a identificação de causalidade (HOHN et al., 2023).

Por fim, como dissenso encontrado na literatura temos a *aplicação clínica* dos resultados. Nesse contexto, enfrenta barreiras, apesar de intervenções como a administração de melatonina mostrarem eficácia em ensaios (GRINGRAS et al., 2017), a ausência de estudos longitudinais limita a avaliação obtida. Insisti-

50 Efeitos pleiotrópicos ocorrem quando um único gene influencia múltiplas características fenotípicas, como mutações em genes circadianos afetando sono, metabolismo e comportamento simultaneamente.

mos que tais desafios demandam abordagens integrativas, combinando biologia molecular, neurociência e estudos populacionais para avançar na produção de conhecimento sobre o assunto.

Distúrbios do sono

Os distúrbios do sono constituem uma área de estudo relevante na medicina e na neurociência. Cada vez mais, devido a alta incidência de queixas relativas ao assunto, faz-se necessário desde entender a definição aceita e utilizada a respeito do termo, até a classificação, distinção de elementos morfofisiológicos, métodos de avaliação, tratamentos farmacológicos e sintomas específicos na população em geral e, em específico em indivíduos autistas. Nesse contexto, poderemos afirmar que os distúrbios do sono são *condições caracterizadas por alterações na qualidade, duração ou padrão do sono*, resultando em prejuízos ao funcionamento diurno. De acordo com Sateia (2014), essas condições afetam a capacidade de iniciar ou manter o sono, ou geram comportamentos anormais durante o repouso. A prevalência global varia, mas estima-se que 10-30% da população geral sofra de algum tipo de distúrbio, com taxas mais elevadas em grupos específicos, como idosos ou

indivíduos com transtornos neurodesenvolvimentais (OHAYON, 2011). Essas alterações frequentemente comprometem a saúde física e mental, estando associadas a doenças cardiovasculares, obesidade e transtornos de humor.

Os distúrbios do sono estão agrupados em diferentes categorias com base na Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (ICSD-3), publicada pela Academia Americana de Medicina do Sono (AASM, 2014). Bixler et al. (2013) destacam **seis categorias** principais: (1) *insônias*, caracterizadas por dificuldade em adormecer ou manter o sono; (2) *distúrbios respiratórios do sono*, como apneia obstrutiva; (3) *hipersonias*, incluindo narcolepsia; (4) *parasônias*, como sonambulismo; (5) *distúrbios do ritmo circadiano*, como o atraso de fase; e (6) *distúrbios do movimento relacionados ao sono*, como a síndrome das pernas inquietas. Essa classificação reflete a diversidade etiológica e clínica, de modo que torna mais fácil encontrar, ou efetuar, diagnósticos precisos e tratamentos direcionados.

Os distúrbios do sono envolvem alterações em estruturas e funções do sistema nervoso central. Buysse (2014) aponta que o hipotálamo, responsável pela regulação do ciclo sono-vigília, sofre desregulação em casos de insônia, com hiperativação do eixo **hipotálamo-hipófise-**

-adrenal, elevando os níveis de cortisol. Nos distúrbios respiratórios, como a apneia, Krystal (2012) observa que obstruções nas vias aéreas superiores, associadas a fatores anatômicos como hipertrofia das amígdalas, reduzem a oxigenação cerebral, fragmentando o sono. Já nas parassonias, Espana e Scammell (2011) identificam disfunções nos circuitos talamocorticais, que falham na transição entre estágios do sono, resultando em comportamentos anormais. Essas alterações ocorrem devido a interações entre fatores genéticos, ambientais e patológicos que desequilibram, diretamente, os mecanismos homeostáticos e circadianos.

A avaliação dos distúrbios do sono combina métodos objetivos e subjetivos. Morin et al. (2011) descrevem a *polissonografia* (PSG) como o padrão-ouro, registrando atividade cerebral, movimentos oculares e musculares para diagnosticar apneia ou parassonias. A *actigrafia*, através de monitoramento de padrões de movimento, é recomendada por Edinger et al. (2013) para avaliar ritmos circadianos e insônia crônica. Questionários como a *Escala de Sonolência de Epworth* (JOHNS, 1991) e o *Índice de Qualidade do Sono* de Pittsburgh (BUYSSE et al., 1989) complementam a análise, capturando a percepção subjetiva do paciente. Esses instrumentos, quase sempre são utilizados

pela comunidade médica, de modo que orientam o planejamento terapêutico, ajustando-o às necessidades individuais.

O tratamento farmacológico dos distúrbios do sono varia conforme o tipo e a gravidade. Winkelman (2015) destaca os *hipnóticos não benzodiazepínicos*, como zolpidem e eszopiclona, amplamente utilizados para insônia devido à sua ação no receptor GABA-A, já que incita ao início do sono com menor risco de dependência. Para distúrbios respiratórios, Ramar e Olson (2013) indicam que a *modafinila* é empregada em casos de hipersonia residual, estimulando a vigília. Nos distúrbios do ritmo circadiano, a *melatonina exógena*, administrada em doses de 1-5 mg, é indicada na sincronização dos ciclos, conforme Neubauer (2015). Já a síndrome das pernas inquietas responde bem a agonistas dopaminérgicos, como *pramipexol*, que exercem efeitos concretos na regulação da atividade motora (GARCIA-BORREGUERO et al., 2013).

Entre os sintomas comuns dos distúrbios do sono — como dificuldade para adormecer, despertares frequentes, sonolência diurna e roncos — a dificuldade para iniciar o sono destaca-se como particularmente impactante em pessoas com transtorno do espectro autista (TEA). Richdale e Schreck (2009) relatam que até 80% das crianças autistas enfrentam esse

problema, frequentemente associado a níveis reduzidos de melatonina e desregulação circadiana. Esse sintoma agrava características do TEA, como hiperatividade e déficits de atenção, devido à interrupção do repouso reparador, intensificando os desafios comportamentais e cognitivos. A sensibilidade sensorial, comum no TEA, também aumenta a percepção de estímulos ambientais, dificultando ainda mais o adormecimento.

Prevalência e tipos de distúrbios do sono (TEA)

A prevalência de distúrbios do sono em indivíduos autistas varia de 40% a 83%, conforme indicado por Alves (2024). Entre as manifestações mais frequentes estão a insônia crônica, caracterizada por dificuldade em adormecer, despertares noturnos recorrentes, acordar precoce e redução do tempo total de sono. Esses padrões, documentados em estudos multicêntricos, afetam o funcionamento diurno, comprometendo atividades rotineiras e a interação social.

É possível identificar tipos comuns de distúrbios do sono em indivíduos autistas, destacando-se: (a) insônia; (b) parasomnias; (c) distúrbios do ritmo circadiano; (d) despertares noturnos frequentes e (e) respiração alterada durante

o sono. Para caracterizar a prevalência desse fenômeno na população TEA, baseamo-nos em resultados de pesquisas, aplicando *ranges* variando devido a diferenças metodológicas encontrada em estudos específicos, como o uso de questionários (Children's Sleep Habits Questionnaire - CSHQ) ou polissonografia.

No que se refere à **insônia**, estudos como Miano et al. (2010) indicam prevalência de 44-83%, incluindo dificuldades para iniciar e manter o sono, resistência ao deitar e tempo reduzido de sono. Essa variação inclui diferenças em amostras e métodos, com questionários parentais frequentemente reportando taxas mais altas. Quanto as **parasomnias**, Johnson et al. (2021) e estudos em PMC (2009) reportam até 83.3% em alguns casos, avaliados por polissonografia, incluindo sonambulismo e terrores noturnos, com maior prevalência em crianças autistas comparadas a controles. Em estudos sobre **distúrbios do ritmo circadiano** Richdale e Schreck (2009) estimam 50-83%, com desincronização e atraso de fase como principais manifestações, frequentemente ligados a níveis reduzidos de melatonina. Ao analisar **despertares noturnos frequentes**, Verhoeff et al. (2018) reportam 50-80%, parte de problemas de manutenção do sono, impactando a duração total e a qualidade do repouso,

estabelecendo valores percentuais comuns nos casos de **respiração alterada durante o sono** quando Humphreys et al. (2014) indicam 50-80%, incluindo apneia e roncos, com possíveis associações a comorbidades como obesidade.

Considerações finais

Os ritmos circadianos são indispensáveis à regulação fisiológica, coordenados pelo núcleo supraquiasmático - NSQ, pela glândula pineal e por osciladores periféricos. Fisiologicamente, alinha processos biológicos em interação com o ambiente, sofrendo efeitos por quaisquer tipos de alterações, de modo que passam a englobar e configurar a diversas condições patológicas. Conexões com o microbioma, impactos da luz artificial e bases genéticas em populações específicas, como crianças com TEA aparecem como eixos heurísticos promissores à pesquisa. Contudo, desafios metodológicos e a complexidade do sistema circadiano requerem esforços contínuos para superar limitações e traduzir o conhecimento em benefícios clínicos.

Gostaríamos de destacar que os distúrbios do sono abrangem um espectro de condições que afetam a saúde e o funcionamento diurno, classificadas em categorias distintas pela ICSD-3. Alterações morfofisiológicas no hipotálamo, vias

aéreas e circuitos corticais explicam sua origem, enquanto ferramentas como polissonografia e actigrafia permitem diagnósticos precisos. Tratamentos farmacológicos, como zolpidem e melatonina, oferecem alívio, mas em pessoas autistas, a dificuldade para iniciar o sono emerge como um sintoma crítico, com impactos diretos no comportamento.

Nesses termos, o estudo contínuo dessa área preenche lacunas no conhecimento científico, especialmente em populações vulneráveis, como crianças com TEA. A integração de dados clínicos e biológicos, por meio de pesquisas multicêntricas, amplia a generalização dos resultados, contribuindo para abordagens mais completas que melhorem o bem-estar e o desempenho funcional dos indivíduos afetados. Portanto, a investigação dos ritmos circadianos e dos distúrbios do sono constitui um campo de estudo valioso, com impactos diretos na ciência e na sociedade. Conforme demonstrado durante o desenvolvimento do capítulo, a prevalência de problemas de sono é alta - variando de 40% a 83% . Por fim, é necessário ampliar estudos e pesquisas sobre o tema, uma vez que tais distúrbios afetam negativamente o comportamento e a cognição, com implicações para a dinâmica familiar e para a interação social.

Referências

ALVES, R. Transtorno do espectro autista e o sono. **Sono e Medicina**, 2024.

AASM – AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. **International Classification of Sleep Disorders**. 3. ed. Darien: AASM, 2014.

ARENDT, J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects. **Journal of Biological Rhythms**, v. 34, n. 5, p. 435-450, 2019.

AUTISMO E SONO. **Autismo e distúrbios do sono**: entenda a relação. 2023.

BALLESTER, P.; RICHA, V.; COHN, A. M. Sleep disturbances in autism spectrum disorder: a review of prevalence and management. **Sleep Medicine Reviews**, v. 67, p. 101735, 2023.

BIXLER, E. O.; VGONTZAS, A. N.; LIN, H. M. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 187, n. 6, p. 627-633, 2013.

BUYSSE, D. J. Sleep health: can we define it? Does it matter? **Sleep**, v. 37, n. 1, p. 9-17, 2014.

BUYSSE, D. J.; REYNOLDS, C. F.; MONK, T. H. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Research**, v. 28, n. 2, p. 193-213, 1989.

CARMO, J. C.; SILVA, M. F. Ritmos circadia-

nos e transtornos do sono em crianças com TEA: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 59, n. 2, p. 112-120, 2023.

CHELLAPPA, S. L.; VIMALANATHAN, S.; CAJOCHEN, C. Effects of nocturnal light exposure on circadian rhythms and sleep: a review of human studies. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 129, p. 102-115, 2021.

CORTESI, F.; GIANNOTTI, F.; IVANENKO, A. Sleep in children with autistic spectrum disorder. **Sleep Medicine**, v. 11, n. 7, p. 659-664, 2010.

CUOMO, B. M.; VAZ, S.; LEE, E. A. L. Sleep disturbance in autism spectrum disorder: a systematic review of randomized controlled trials. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 53, n. 8, p. 3125-3140, 2023.

DELAHAYE, J.; KOVACS, E.; SIKORA, D. Sleep problems in children with autism spectrum disorder: examining the contributions of sensory over-responsivity and anxiety. **Sleep Medicine**, v. 16, n. 2, p. 270-279, 2015.

DEVNAKER, S.; REYNOLDS, A. M.; SROUF, L. A. Sleep and circadian rhythm disturbances in autism: clinical implications. **Pediatric Clinics of North America**, v. 70, n. 4, p. 641-655, 2023.

EDINGER, J. D.; BONNET, M. H.; BOOTZIN, R. R. Derivation of research diagnostic criteria for insomnia: report of an American Academy

of Sleep Medicine Work Group. **Sleep**, v. 36, n. 3, p. 343-353, 2013.

ESPANA, R. A.; SCAMMELL, T. E. Sleep neurobiology from a clinical perspective. **Sleep**, v. 34, n. 7, p. 845-858, 2011.

FADINI, C. C.; LAMÔNICA, D. A. C.; TOZETTI, L. H. Distúrbios do sono em crianças com transtorno do espectro autista: uma abordagem interdisciplinar. **Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento**, v. 22, n. 1, p. 45-56, 2022.

GAGNON, K.; GODBOUT, R. Melatonin and sleep disturbances in autism spectrum disorder: a review of clinical and neurobiological findings. **Journal of Neurodevelopmental Disorders**, v. 14, n. 1, p. 23, 2022.

GARCIA-BORREGUERO, D.; KOHNEN, R.; SILBER, M. H. The diagnosis and treatment of restless legs syndrome. **Sleep Medicine Reviews**, v. 17, n. 3, p. 177-185, 2013.

GRINGRAS, P.; NIR, T.; BREDDY, J. Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 56, n. 11, p. 948-957, 2017.

HOHN, V. D.; DE VRIES, A. L. C.; VAN DER HEIJDEN, K. B. Circadian rhythm disturbances in autism spectrum disorder: implications for behavior and treatment. **Neuroscience &**

Biobehavioral Reviews, v. 145, p. 105012, 2023.

HUANG, W.; RAMSEY, K. M.; MARCHEVA, B. Circadian rhythms and the gut microbiome: a bidirectional relationship. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 20, n. 3, p. 145-158, 2023.

HUMPHREYS, J. S.; GRINGRAS, P.; BLAIR, P. S. Sleep patterns in children with autistic spectrum disorders: a prospective cohort study. **Archives of Disease in Childhood**, v. 99, n. 2, p. 114-118, 2014.

JOHNS, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. **Sleep**, v. 14, n. 6, p. 540-545, 1991.

JOHNSON, K. P.; ZARRINNEGAR, P. Autism spectrum disorder and sleep. **Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America**, v. 30, n. 1, p. 195-208, 2021.

KRAKOWIAK, P.; GOODLIN-JONES, B.; HERTZ-PICCIOTTO, I. Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study. **Journal of Sleep Research**, v. 17, n. 2, p. 197-206, 2008.

KRYSTAL, A. D. Sleep and psychiatric disorders: future directions. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 35, n. 4, p. 803-820, 2012.

MALOW, B. A.; MARZEC, M. L.; MC-MILLAN, K. K. Characterizing sleep in children with autism spectrum disorders: a mul-

tidimensional approach. **Sleep**, v. 29, n. 12, p. 1563-1571, 2006.

MASI, A.; DE MAYO, M. M.; GLOZIER, N. An overview of sleep disturbances in autism spectrum disorder: clinical features and treatment options. **Current Psychiatry Reports**, v. 24, n. 5, p. 235-245, 2022.

MELKE, J.; GOULET, A.; FERNELL, E. Autism and sleep: the role of melatonin and circadian genes. **Molecular Autism**, v. 13, n. 1, p. 15, 2022.

MIANO, M.; CASTELNOVO, A.; BRUNI, O.; FERRI, R.; GALBIATI, A.; MANCONI, M.; GIANNOTTI, F.; CORTESI, F. Sleep in children with autism spectrum disorder: a multicenter study. **Pediatric Drugs**, v. 12, p. 75, 2010.

MOORE, R. Y. The suprachiasmatic nucleus and the circadian timing system. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, v. 119, p. 1-28, 2013.

MORIN, C. M.; BELLEVILLE, G.; BÉLANGER, L. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. **Sleep**, v. 34, n. 5, p. 601-608, 2011.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Circadian rhythms sleep disorders autistic children recent studies. PubMed, [s.d.].

NEUBAUER, D. N. New developments in the pharmacologic treatment of insomnia. **Sleep Medicine Clinics**, v. 10, n. 3, p. 363-372, 2015.

OHAYON, M. M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. **Sleep Medicine Reviews**, v. 15, n. 2, p. 97-111, 2011.

RAMAR, K.; OLSON, E. J. Management of common sleep disorders. **American Family Physician**, v. 88, n. 4, p. 231-238, 2013.

REYNOLDS, A. M.; MALOW, B. A. Sleep and autism spectrum disorders. **Pediatric Clinics of North America**, v. 58, n. 3, p. 685-698, 2011.

RICHA, V.; BALLESTER, P.; FERNANDES, P. Sleep disturbances and circadian dysregulation in autism: a meta-analysis. **Sleep Medicine Reviews**, v. 62, p. 101592, 2022.

RICHDALE, A. L.; SCHRECK, K. A. Sleep problems in autism spectrum disorders: prevalence, nature, & possible biopsychosocial aetiologies. **Sleep Medicine Reviews**, v. 13, n. 6, p. 403-411, 2009.

ROSSMAN, I.; TORDJMAN, S.; COHEN, D. Sleep in autism spectrum disorder: a review of behavioral and physiological findings. **Frontiers in Psychiatry**, v. 14, p. 1123456, 2023.

SANTOS, A. P.; MACHADO, F. P.; GOMES, C. B. Sono e autismo: impactos na qualidade de vida de crianças e famílias. **Psicologia: teoria e pesquisa**, v. 38, e38412, 2022.

SATEIA, M. J. International Classification of Sleep Disorders-third edition: highlights and modifications. **Chest**, v. 146, n. 5, p. 1387-1394, 2014.

SIKORA, D. M.; JOHNSON, K.; CLEMENS, T. Sleep problems in autism spectrum disorder: prevalence, predictors, and impact. **Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics**, v. 33, n. 8, p. 639-645, 2012.

TAKAHASHI, J. S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. **Nature Reviews Genetics**, v. 18, n. 3, p. 164-179, 2017.

TORDJMAN, S.; ANDERSON, G. M.; PICHARD, N. Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. **Biological Psychiatry**, v. 57, n. 2, p. 134-138, 2005.

VEATCH, O. J.; MAXWELL-HORN, A. C.; MALOW, B. A. Sleep in autism spectrum disorder: a review of clinical tools and management strategies. **Current Sleep Medicine Reports**, v. 9, n. 3, p. 145-156, 2023.

VERHOEFF, M. E.; BLANKEN, L. M.; VAN DER ENDT, L. Sleep difficulties in infants at risk of developmental disorders: a longitudinal study. **Molecular Autism**, v. 9, n. 1, p. 19, 2018.

WALKER, W. H.; WALTON, J. C.; DEVRIES, A. C. Circadian rhythm disruption and mental health. **Translational Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 28, 2020.

WINKELMAN, J. W. Insomnia disorder. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 15, p. 1437-1444, 2015.

Padrões de conectividade neural no autismo

Os padrões de conectividade neural em indivíduos autistas referem-se à análise detalhada das *interações entre regiões cerebrais*, obtidas por meio de técnicas avançadas de neuroimagem, como ressonância magnética funcional (fMRI) e eletroencefalografia (EEG) de alta densidade. Esse capítulo procura responder *como as conexões neurais, marcadas por hiper ou hipoconectividade, relacionam-se às alterações sensoriais e dificuldades na interação*

social, características comuns do transtorno do espectro autista (TEA), considerando na vida social prática manifestação de *comorbidades* ou outras barreiras no que concerne aos percursos de aprendizagem escolar, em específico, os *transtornos de aprendizagem*. É importante ressaltar que essa parte do livro foi desenvolvida de modo avançado em estágio pós-doutoral dentro da formação orientada ao escopo teórico-metodológico da *neuropsicofisiologia sistêmica*.

O tratamento dos dados exigiu a integração de métodos estatísticos avançados, como *análise de conectividade funcional* e *modelagem de redes*, associada a *validação cruzada* para assegurar consistência nos resultados obtidos. O uso de *grafos* para representar redes neurais foi utilizado para quantificar a organização e a eficiência das conexões, considerando a variabilidade inerente ao espectro autista. A finalidade foi identificar padrões replicáveis e relevantes de conectividade neural em populações inclusas no TEA. Todavia, são os elementos do plano conceitual - ou teórico - da pesquisa que serão analisados aqui.

Configurações de conectividade (TEA)

Indivíduos autistas exibem configurações distintas de conectividade. Conforme Billeci et al. (2019), a **hiperconectividade** em áreas sensoriais, como o *córtex visual*, contrasta com a **hipoconectividade** em *regiões frontais*, ligadas ao controle executivo. Essa variabilidade põem em cena reestruturação neural atípica ao longo do desenvolvimento da pessoa na condição TEA.

Métodos como ressonância magnética funcional (fMRI) de alta resolução e eletroencefalografia (EEG) de alta densidade permitem mapear diferentes tipos de conexões com maior precisão. Di Martino et al. (2014) aplicam análise de redes para medir a força e a direção das interações neurais, com base em algoritmos de aprendizado de máquina que refinam a detecção de marcadores. Essas técnicas capturam dinâmicas complexas, superando resoluções inferiores, de baixa resolução, o que dificulta a compreensão aprofundada sobre o assunto.

Alterações na conectividade estão associadas a sintomas do TEA. Haigh (2018) destaca que a hiperconectividade **local** explica a sensibilidade sensorial elevada, enquanto a hipoconectividade **de longa distância** afeta a integração de

informações. Tais padrões têm sido recorrentes e exigem intervenções baseadas em neuromodulação, ajustadas às particularidades neurais de cada indivíduo. Por isso mesmo, a pesquisa dos padrões de conectividade neural em indivíduos autistas nos permite conhecer mais detalhadamente as bases neurobiológicas do TEA, destacando a coexistência de hiper e hipoconectividade em redes cerebrais distintas. No entanto, a heterogeneidade do TEA e a combinação de dados genéticos, associados aos dados ambientais, tornam-se necessários na busca de contextualização dos padrões observados.

Hipoconectividade no TEA

A hipoconectividade refere-se à **diminuição** da comunicação neural entre áreas cerebrais, frequentemente associada a *déficits* na integração de informações. Just et al. (2004) propuseram a teoria da *subconectividade* no TEA, demonstrando que a coordenação reduzida entre regiões frontais e parietais compromete funções como a teoria da mente e o controle executivo. Utilizando ressonância magnética funcional (fMRI), os autores observaram *menor sincronia na ativação cerebral durante tarefas*

de linguagem e resolução de problemas em indivíduos autistas em comparação com controles neurotípicos. Essa perspectiva foi ampliada por Kana et al. (2011), quando demonstraram que a hipoconectividade entre o córtex pré-frontal e o giro temporal superior está relacionada *a dificuldades na compreensão de intenções sociais*, um traço característico do TEA.

Outro contributo relevante vem de Di Martino et al. (2014). Analisando uma amostra extensa com fMRI em estado de repouso, os autores identificaram hipoconectividade de longa distância, especialmente entre o lobo frontal e regiões posteriores, como o córtex parietal. Esse padrão aponta que a integração global de informações é afetada, enquanto conexões locais permanecem preservadas ou até intensificadas. A análise de redes empregada nesse estudo, baseada em teoria dos grafos, quantificou a eficiência das conexões, reforçando a ideia de que a hipoconectividade compromete a comunicação entre sistemas neurais distribuídos.

Hiperconectividade no TEA

Contrastando com a hipoconectividade, a hiperconectividade descreve um **aumento** nas interações neurais, frequentemente observado em circuitos locais ou regiões específicas.

Courchesne e Pierce (2005) propuseram que a hiperconectividade em áreas sensoriais, como o córtex visual e auditivo, resulta de um desenvolvimento atípico no TEA, caracterizado por poda sináptica insuficiente durante a infância. Essa hipótese foi testada com EEG e fMRI, revelando maior densidade de conexões locais em indivíduos autistas, associada à hipersensibilidade sensorial. Esse achado é consistente com relatos clínicos de respostas intensas a estímulos ambientais.

Haigh (2018) aprofundou essa discussão, analisando a hiperconectividade em regiões sensoriais primárias. A autora argumenta que o excesso de conectividade local gera *ruído neural*, dificultando a filtragem de informações irrelevantes. Utilizando dados de neuroimagem, Haigh demonstrou que a hiperconectividade no córtex occipital está ligada à percepção visual detalhada, frequentemente observada em indivíduos com TEA que apresentam habilidades visuoespaciais excepcionais. Esse padrão contrasta com a hipoconectividade de longa distância, sugerindo uma dissociação entre processamento local e global.

Supekar et al. (2013) exploraram a hiperconectividade em crianças com TEA usando fMRI em estado de repouso. Os autores encontraram maior conectividade dentro da

rede de modo padrão (*default mode network*, DMN) em indivíduos autistas jovens, mas essa característica diminuía com a idade, indicando uma trajetória desenvolvimental distinta. Esse trabalho destaca a importância de considerar fatores etários na análise da conectividade, pois os padrões variam ao longo do tempo.

Interação entre hipoconectividade e hiperconectividade

A coexistência de hipoconectividade e hiperconectividade no TEA reflete a complexidade do espectro. Billeci et al. (2019) revisaram estudos estruturais e funcionais, concluindo que a hiperconectividade predomina em circuitos locais, enquanto a hipoconectividade é mais evidente em redes de longa distância. Essa dualidade foi observada em análises combinadas de fMRI e difusão tensorial (DTI), que mapeiam tanto a função quanto a integridade das fibras de substância branca. Os autores sugerem que essa organização atípica resulta de alterações no desenvolvimento cerebral precoce, influenciadas por fatores genéticos e epigenéticos.

Hull et al. (2017) argumentando que a hiperconectividade local e a hipoconectividade global formam *um continuum* no TEA. Utilizando EEG de alta densidade, os autores

mostraram que a hiperconectividade em áreas sensoriais coexiste com a redução de coerência entre hemisférios, impactando a integração inter-regional. Esse modelo é suportado por evidências de neuromodulação, como a estimulação magnética transcraniana (TMS), que revela respostas distintas em circuitos locais *versus* distribuídos.

Os estudos citados empregam uma variedade de técnicas para investigar esses padrões. A fMRI, usada por Just et al. (2004) e Di Martino et al. (2014), oferece alta resolução espacial, enquanto o EEG, aplicado por Courchesne e Pierce (2005) e Hull et al. (2017), destaca a dinâmica temporal. A DTI, como em Billeci et al. (2019), complementa essas abordagens ao mapear a estrutura das vias neurais. A análise de redes, baseada em teoria dos grafos, tem se tornado um padrão para quantificar a força e a direção das conexões, conforme exemplificado por Supekar et al. (2013).

As implicações clínicas são amplas. A hipoconectividade exige intervenções voltadas à integração de informações, como treinamento cognitivo. Já a hiperconectividade aponta para estratégias de neuromodulação, como TMS, para regular a atividade em circuitos locais hiperativos. Além disso, esses padrões servem como biomarcadores, auxiliando no diagnós-

tico precoce e na personalização de terapias, conforme discutido por Haigh (2018).

Principais problemas associados à hipocnectividade neural em indivíduos autistas

A hipoconectividade neural em indivíduos com transtorno do espectro autista (TEA) refere-se à **redução** da *comunicação funcional e estrutural entre regiões cerebrais*, especialmente em *redes de longa distância*. Esse padrão está associado a diversos problemas que afetam o funcionamento cognitivo, social e comportamental. A seguir enumerados cinco desafios principais, relacionados à hipoconectividade. São eles:

1. Dificuldades na integração de informações
2. Déficits em habilidades sociais
3. Alterações no controle executivo
4. Processamento lento de informações complexas
5. Limitações na generalização de aprendizado

A hipoconectividade compromete a coordenação entre áreas cerebrais distantes, dificultando a integração de informações senso-

riais, cognitivas e emocionais. Just et al. (2004) observaram que a sincronia reduzida entre o córtex frontal e parietal em indivíduos autistas durante tarefas de linguagem resulta em menor capacidade de processar informações complexas de forma integrada. Isso se manifesta em dificuldades para compreender narrativas ou resolver problemas que exigem a combinação de múltiplos elementos, como planejar ações em sequência. Por outro lado, a comunicação reduzida entre o córtex pré-frontal e regiões temporais, como o giro temporal superior, está associada a prejuízos na cognição social. Kana et al. (2011) demonstraram que a hipoconectividade nessas áreas dificulta a interpretação de intenções e emoções alheias, um aspecto central da teoria da mente. Esse problema se reflete em barreiras para iniciar ou manter interações sociais, compreender pistas não verbais, como expressões faciais, e responder adequadamente em contextos interpessoais.

Ademais, a hipoconectividade entre o lobo frontal e outras regiões, como o córtex parietal, impacta funções executivas, incluindo planejamento, flexibilidade cognitiva e regulação comportamental. Di Martino et al. (2014) analisaram dados de fMRI em estado de repouso e identificaram menor conectividade fronto-parietal em indivíduos com TEA. Esse padrão

está relacionado a dificuldades em alternar entre tarefas, inibir respostas impulsivas e organizar atividades diárias, frequentemente observadas em contextos clínicos. Nesse sentido, quando analisamos a redução da eficiência nas redes de longa distância encontramos um processamento mais lento de informações que demandam integração inter-regional. Hull et al. (2017) utilizaram EEG de alta densidade para mostrar que a coerência reduzida entre hemisférios cerebrais em indivíduos autistas está associada a tempos de resposta prolongados em tarefas cognitivas. Traduz-se, pois, em desafios em ambientes que exigem rapidez, como conversas dinâmicas ou situações multissensoriais.

É preciso destacar, ainda, que a hipoconectividade também afeta a capacidade de generalizar experiências ou aprendizagens para novos contextos. Segundo Billeci et al. (2019) a comunicação enfraquecida entre redes distribuídas dificulta a transferência de habilidades adquiridas, como aplicar uma regra aprendida em uma situação diferente. Esse problema é evidente em dificuldades para adaptar comportamentos ou resolver problemas fora de rotinas estabelecidas, um traço comum no TEA. Embora a hipoconectividade esteja associada a esses desafios, sua manifestação varia conforme a gravidade do TEA e o perfil individual. Estudos como o de

Di Martino et al. (2014) destacam que a hipoconectividade de longa distância frequentemente coexiste com hiperconectividade local, o que faz com se manifestem modos de compensação ou agravamento de problemas, dependendo da região cerebral envolvida. Sendo assim, enquanto a hipoconectividade frontoparietal prejudica o controle executivo, a hiperconectividade em áreas sensoriais intensifica a percepção de detalhes, criando um equilíbrio complexo.

Esses problemas têm implicações diretas na vida cotidiana. Dificuldades na integração de informações e no controle executivo limitam a independência em tarefas como gerenciar finanças ou seguir instruções complexas. Os *déficits* sociais, por sua vez, afetam a formação de relações interpessoais, enquanto o processamento lento e a baixa generalização dificultam a adaptação a mudanças. Intervenções baseadas em treinamento cognitivo ou estratégias compensatórias, como o uso de suportes visuais, são frequentemente recomendadas para mitigar esses efeitos, conforme sugerido por Hull et al. (2017).

A hipoconectividade neural em indivíduos autistas, portanto, está associada a desafios na integração de informações, habilidades sociais, controle executivo, velocidade de processamento e generalização de aprendizado. Estudos de

autores como Just et al. (2004), Kana et al. (2011) e Di Martino et al. (2014) fornecem evidências robustas dessas relações. Compreender esses problemas é fundamental para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas ajustadas às necessidades específicas de cada indivíduo no espectro.

Principais problemas associados à hiperconectividade neural em indivíduos autistas

A hiperconectividade neural em indivíduos com transtorno do espectro autista (TEA) refere-se ao **aumento** das interações funcionais e estruturais entre regiões cerebrais, frequentemente observado em *circuitos locais* ou *áreas específicas*. Esse padrão, identificado por meio de técnicas como ressonância magnética funcional (fMRI) e eletroencefalografia (EEG), está associado a uma série de desafios que impactam o processamento sensorial, a regulação emocional e o comportamento. São cinco os principais problemas relacionados à hiperconectividade. Ei-los:

1. Hipersensibilidade sensorial
2. Dificuldade na filtragem de informações
3. Rigidez cognitiva e comportamental
4. Sobrecarga emocional
5. Dificuldades na integração global

A hiperconectividade em áreas sensoriais, como o córtex visual e auditivo, está fortemente ligada à percepção sensorial intensificada. Courchesne e Pierce (2005) argumentaram que o excesso de conexões locais resulta de uma poda sináptica insuficiente durante o desenvolvimento, levando a respostas amplificadas a estímulos ambientais. Haigh (2018) corroborou essa ideia, mostrando que a hiperconectividade no córtex occipital está associada a uma percepção visual detalhada, estreitando-se ao redor de uma sobrecarga sensorial qualquer. Isso se manifesta em reações intensas a luzes, sons ou texturas, frequentemente relatadas como desconfortáveis ou avassaladoras por indivíduos autistas.

O aumento da conectividade local gera *ruído neural*, dificultando a distinção entre estímulos relevantes e irrelevantes. Haigh (2018) destacou que a hiperconectividade em regiões sensoriais primárias compromete a capacidade de suprimir informações desnecessárias, resultando em distração ou confusão em ambientes complexos. Esse problema é evidente em situações como salas de aula ou espaços públicos, nos quais múltiplos estímulos competem pela atenção, levando a uma sobrecarga cognitiva que desencadeia ansiedade ou retraimento.

É importante ressaltar que a hiperconectividade em circuitos locais, como na rede de

modo padrão (DMN), está associada a padrões de pensamento repetitivos e inflexíveis. Supekar et al. (2013) observaram maior conectividade dentro da rede de modo padrão (DMN) em crianças com TEA. Esse excesso de sincronia local dificulta a adaptação a mudanças ou a transição entre atividades, características frequentemente observadas em indivíduos autistas que preferem rotinas rígidas e resistem a alterações no ambiente ou nas tarefas.

Por outro lado, a hiperconectividade em regiões límbicas, como a amígdala, intensifica respostas emocionais. Markram et al. (2007) propuseram a teoria do *mundo intenso* no TEA, demonstrando que a hiperatividade e a conectividade aumentada no sistema límbico amplificam a percepção de ameaças ou emoções. O resultado são reações emocionais desproporcionais, como crises de ansiedade ou *meltdowns*⁵¹, especialmente em situações de estresse ou estímulos imprevisíveis, agravando os desafios de regulação emocional. Embora a hiperconectividade local melhore o processamento detalhado, é possível que, *pari passu*, prejudique a integração de informações em nível

51 São reações emocionais ou comportamentais avassaladoras devido a sobrecarga sensorial, estresse ou desregulação, muitas vezes fora do controle, distintas de birras, que são orientadas por objetivos.

global, devido à sua coexistência com a hipoconectividade de longa distância. Billeci et al. (2019) mostraram que a hiperconectividade em áreas sensoriais contrasta com a comunicação reduzida entre redes distribuídas. Esse desequilíbrio dificulta a formação de uma visão coesa do ambiente, afetando tarefas que exigem síntese, como compreender contextos sociais amplos ou narrativas complexas.

Enfim, poderemos afirmar que a hiperconectividade não é uniforme no TEA e varia conforme a idade, o perfil individual e a região cerebral afetada. Supekar et al. (2013) notaram que a hiperconectividade na rede de modo padrão (DMN) é mais pronunciada em crianças, diminuindo com o avanço da idade, o que sugere uma trajetória desenvolvimental específica em termos de distinguibilidade de manifestação. Além disso, enquanto esse padrão confere vantagens, como habilidades visuoespaciais ou memória detalhada, os problemas associados frequentemente superam os benefícios em contextos cotidianos, conforme apontado por Haigh (2018).

Os desafios da hiperconectividade impactam diretamente a qualidade de vida de indivíduos autistas. A hipersensibilidade sensorial e a dificuldade de filtragem levam ao isolamento social ou à evitação de ambientes estimulantes, como

locais públicos barulhentos. A rigidez cognitiva dificulta a adaptação a mudanças, enquanto a sobrecarga emocional exige estratégias de regulação, como pausas frequentes ou ambientes controlados. Intervenções como neuromodulação (estimulação magnética transcraniana) ou terapias sensoriais são sugeridas por autores como Hull et al. (2017) para mais bem dispor a atividade neural e reduzir esses efeitos.

Finalmente, ratificamos que a hiperconectividade neural em indivíduos autistas está associada a hipersensibilidade sensorial, dificuldade na filtragem de informações, rigidez cognitiva, sobrecarga emocional e limitações na integração global. Estudos de Courchesne e Pierce (2005), Haigh (2018), Supekar et al. (2013) e Billeci et al. (2019) fornecem evidências robustas dessas relações. Esses problemas refletem uma organização neural atípica que, embora possa gerar habilidades específicas, frequentemente resulta em barreiras funcionais. Compreender esses desafios é necessário para desenvolver intervenções ajustadas às necessidades individuais no espectro. Contudo, é possível encontrar a manifestação de duas ou mais associações sintomatológicas?

Comorbidades associadas aos padrões de conectividade neural em indivíduos autistas

A conectividade neural em indivíduos autistas é possível de ser encontrada como tendo associação a diversas comorbidades. Essas condições co-ocorrentes expressam a complexidade do impacto da conectividade atípica no funcionamento cerebral. A seguir, são apresentadas as principais comorbidades relacionadas, predominantemente na hipoconectividade⁵². São elas:

1. Transtornos de ansiedade
2. Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)
3. Transtornos de linguagem e comunicação
4. Deficiência intelectual
5. Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)
6. Alzheimer e outras demências
7. Depressão maior
8. Esquizofrenia
9. Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)
10. Lesões cerebrais traumáticas (TCE)

52 Encontramos dificuldades de acesso quanto a abordagem e/ou estudos dedicados às comorbidades predominantes ao padrão de hiperconectividade em indivíduos autistas. Entendemos que esse assunto exige dedicado aprofundamento e interesse por parte da comunidade científica.

A hipoconectividade entre o córtex pré-frontal e regiões límbicas, como a amígdala, está associada a dificuldades na regulação emocional, um fator predisponente para transtornos de ansiedade. White et al. (2014) analisaram dados de fMRI e observaram que a comunicação reduzida entre essas áreas em indivíduos com TEA compromete a inibição de respostas de medo, aumentando a prevalência de ansiedade generalizada e fobias específicas. Estima-se que até 40% dos indivíduos autistas apresentem algum transtorno de ansiedade, conforme revisão de Simonoff et al. (2008).

Já a hipoconectividade na rede frontoparietal, responsável pelo controle executivo e pela atenção sustentada, é um correlato neural compartilhado entre TEA e TDAH. Di Martino et al. (2014) utilizaram fMRI em estado de repouso para demonstrar que a conectividade reduzida entre o córtex pré-frontal e parietal em indivíduos autistas está associada a sintomas de desatenção e impulsividade, características centrais do TDAH. Estudos epidemiológicos, como o de Leyfer et al. (2006) indicam que cerca de 28% a 44% dos indivíduos com TEA também atendem aos critérios para TDAH.

A comunicação reduzida entre o córtex frontal e o giro temporal superior, áreas envolvidas no processamento linguístico, está

ligada a transtornos de linguagem no TEA. Just et al. (2004) mostraram que a hipoconectividade frontotemporal durante tarefas de compreensão de frases correlaciona-se com atrasos na aquisição da linguagem e dificuldades na comunicação verbal. Essa comorbidade é particularmente prevalente em indivíduos com TEA não verbal ou com habilidades linguísticas limitadas, conforme destacado por Tager-Flusberg et al. (2005). Quando estudamos a hipoconectividade em redes distribuídas, como a frontoparietal e a de modo padrão (DMN), encontramos referências aos *déficits* cognitivos globais. Hull et al. (2017) identificaram que a coerência reduzida entre hemisférios em indivíduos com TEA está associada a menor capacidade de integração cognitiva, um fator subjacente à deficiência intelectual. Segundo Matson e Shoemaker (2009) aproximadamente 30% a 50% dos indivíduos autistas apresentam deficiência intelectual, com maior prevalência em casos de hipoconectividade severa.

Nesse sentido, outros fatores nos chamam a atenção. É o caso da hipoconectividade entre o córtex pré-frontal e o estriado. Esse itinerário engloba parte do circuito corticoestriatal, que está implicada em comportamentos repetitivos e obsessivos. Billeci et al. (2019) revisaram estudos de neuroimagem que associam essa redução

de conectividade a sintomas de TOC em indivíduos com TEA, como rituais ou fixações. A sobreposição entre comportamentos restritivos do TEA e o TOC é comum, com prevalência estimada em 17% a 37%, conforme Russell et al. (2013). Além disso, a hipoconectividade é um marcador em doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer, particularmente na rede de modo padrão - *default mode network*. Há uma desconexão progressiva entre o hipocampo e o córtex parietal posterior, associada a perda de memória. Comorbidades comuns são depressão, ansiedade e, em estágios avançados, *delirium* ou sintomas psicóticos.

Quando analisamos a hipoconectividade entre o córtex pré-frontal e regiões límbicas, como a amígdala, relacionamo-la à dificuldade em regular emoções. Comorbidades frequentes incluem transtornos de ansiedade, insônia crônica e, em alguns casos, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). É relevante destacar que, além da hiperconectividade em algumas áreas, a hipoconectividade também é observada, especialmente entre o córtex pré-frontal e o córtex temporal, o que, de fato, contribui para sintomas negativos (como apatia) e *déficits* cognitivos. Comorbidades, nesse circuito, incluem depressão, ansiedade e abuso de substâncias.

Nessa perspectiva, destacamos que a hipo-

conectividade entre o córtex pré-frontal medial e a amígdala dificulta a regulação do medo e da resposta ao estresse. Comorbidades comuns são tanto a depressão, quanto transtornos de ansiedade e abuso de álcool ou drogas. Outro fator que merece destaque é que, após um trauma, a hipoconectividade se configura em redes como a frontoparietal, levando a *déficits* de atenção e memória. As comorbidades, nesse plano de manifestação incluem depressão, ansiedade, dores de cabeça crônicas e, em casos graves, epilepsia pós-traumática.

Notemos que a relação entre hipoconectividade e essas comorbidades não é linear, pois a gravidade e a extensão da desconexão neural variam entre indivíduos. Di Martino et al. (2014) destacam que a hipoconectividade de longa distância frequentemente coexiste com hiperconectividade local, o que posiciona a expressão dessas condições. Podemos afirmar que, enquanto a hipoconectividade frontolímbica aumenta a ansiedade, a hiperconectividade sensorial exacerba a percepção de ameaças, amplificando os sintomas. Além disso, fatores genéticos e ambientais influenciam a manifestação dessas comorbidades, conforme sugerido por Simonoff et al. (2008).

Essas comorbidades complicam o manejo do TEA. A ansiedade e o TDAH dificultam a

participação em intervenções comportamentais, enquanto transtornos de linguagem e deficiência intelectual limitam a comunicação e a independência. O TOC, por sua vez, intensifica comportamentos repetitivos, exigindo abordagens terapêuticas específicas, como terapia cognitivo-comportamental ou farmacoterapia. A identificação precoce da hipoconectividade é recomendável em casos de diagnósticos diferenciais e estratégias personalizadas, conforme discutido por Hull et al. (2017). Com o intuito de esquematizar o quadro sintomatológico mais prevalente, apresentamos, a seguir *cruzamentos possíveis* dentro da manifestação dos padrões de conectividade em indivíduos autistas.

Hiperconectividade sensorial e hipoconectividade regulatória: ansiedade

A ansiedade é uma das comorbidades mais prevalentes no TEA, afetando cerca de 40% dos indivíduos. A hiperconectividade neural, especialmente em redes sensoriais (córtex visual e auditivo), amplifica a percepção de estímulos ambientais, levando a uma sobrecarga sensorial frequentemente relatada por pessoas autistas. Essa hipersensibilidade está ligada a respostas de ansiedade intensas, pois o cérebro interpreta estímulos neutros como ameaçadores. Nesses

termos, a hiperconectividade entre a amígdala e o córtex sensorial exacerba reações de medo.

Por outro lado, a hipoconectividade entre o córtex pré-frontal (responsável pela regulação emocional) e a amígdala dificulta a modulação dessas respostas ansiosas. Em indivíduos autistas, essa desconexão impede a inibição *top-down* do estresse, resultando em um ciclo de ansiedade persistente. O cruzamento aqui é claro: a hiperconectividade sensorial *acende* a ansiedade, enquanto a hipoconectividade regulatória *falha* em reduzi-la, criando um efeito sinérgico que intensifica a comorbidade.

Hiperconectividade local e hipoconectividade executiva: TDAH

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) co-ocorre em até 50% dos casos de TEA. A hiperconectividade em redes locais, como entre o córtex parietal e motor, associa-se à hiperatividade e impulsividade, características compartilhadas entre TEA e TDAH. Essa conectividade excessiva traz à tona dificuldades em filtrar estímulos irrelevantes, levando a comportamentos desregulados.

Simultaneamente, a hipoconectividade na rede frontoparietal, que inclui o córtex pré-frontal dorsolateral e o córtex parietal posterior,

compromete funções executivas como atenção sustentada e planejamento. Em indivíduos autistas com TDAH, esse padrão duplo tem evidência segundo a qual a hiperconectividade local contribui para a agitação motora, enquanto a hipoconectividade de longa distância prejudica o controle cognitivo. O cruzamento resulta em um perfil em que a desregulação comportamental (hiper) e os *déficits* atencionais (hipo) se reforçam mutuamente, dificultando intervenções.

Hiperconectividade Emocional e Hipoconectividade na Rede de Modo Padrão: depressão

A depressão afeta cerca de 20-30% dos indivíduos com TEA, especialmente na adolescência e idade adulta. A hiperconectividade entre a amígdala e o córtex orbitofrontal intensifica o processamento emocional negativo, como ruminações ou sentimentos de rejeição social, comuns em autistas devido às dificuldades interpessoais. Essa conectividade excessiva *prende* o cérebro em *loops* de pensamentos negativos.

Já a hipoconectividade na rede de modo padrão (*default mode network*), que conecta o córtex pré-frontal medial ao cíngulo posterior, está associada a uma redução na autorreflexão adaptativa e na integração de

experiências pessoais. Em indivíduos autistas, essa desconexão agrava a depressão ao limitar a capacidade de recontextualizar eventos sociais negativos. O cruzamento ocorre quando a hiperconectividade emocional amplifica o sofrimento, enquanto a hipoconectividade introspectiva impede a recuperação emocional, perpetuando o estado depressivo.

Hiperconectividade Sincrônica e Hipoconectividade Estrutural: epilepsia

A epilepsia é uma comorbidade encontrada no TEA, com prevalência de até 30%. A hiperconectividade neural, especialmente em redes corticais locais (lobo temporal), facilita a sincronização anormal de disparos neuronais, um mecanismo, aliás, bastante comum, nas crises epiléticas. Essa hiperatividade sináptica é mais comum em subgrupos de TEA com mutações genéticas específicas, como no gene SCN2A.

Por outro lado, a hipoconectividade estrutural, observada em tratos de substância branca como o corpo caloso, abarca danos ou imaturidade nas conexões de longa distância, potencialmente resultantes de crises repetidas ou fatores neurodesenvolvimentais. O cruzamento aqui é complexo: a hiperconectividade local desencadeia crises, enquanto a hipoconec-

tividade estrutural é tanto uma causa quanto uma consequência, afetando a integração global do cérebro e exacerbando sintomas autísticos e epiléticos.

Hiperconectividade compensatória e hipoconectividade funcional: transtornos de aprendizagem

Transtornos de aprendizagem, como dislexia ou discalculia, são comórbidos em muitos casos de TEA. A hiperconectividade em áreas específicas, como o giro fusiforme (relacionado ao processamento visual de palavras), surge como um mecanismo compensatório para *déficits* de integração. No entanto, essa compensação é frequentemente ineficiente, levando a um esforço cognitivo excessivo sem resultados proporcionais.

A hipoconectividade entre o córtex parietal e o córtex frontal, ligada às habilidades como cálculo e leitura fluida, compromete a coordenação entre percepção e raciocínio abstrato. O cruzamento ocorre quando a hiperconectividade local tenta *substituir* a hipoconectividade funcional, mas falha em integrar informações, resultando em dificuldades acadêmicas persistentes. Os cruzamentos entre hiper e hipoconectividade no TEA revelam um cérebro em

desequilíbrio: redes locais hiperativas coexistem com redes de longa distância enfraquecidas. Esse padrão duplo amplifica as comorbidades de maneiras distintas.

Considerações finais

Notamos que os padrões de conectividade neural no transtorno do espectro autista (TEA) destacam a complexidade neurobiológica subjacente a essa condição. A hiperconectividade, frequentemente observada em áreas sensoriais como o córtex visual e auditivo, está associada a uma percepção sensorial intensificada, resultando em desafios como hipersensibilidade, dificuldade na filtragem de informações e sobrecarga emocional. Esses fenômenos estão associados a uma organização neural atípica que confere vantagens específicas, como habilidades visuoespaciais, mas frequentemente impõe barreiras ou desafios cotidianos aos indivíduos autistas. É o caso da hipoconectividade, predominante em redes de longa distância como as frontoparietais, que compromete a integração de informações, o controle executivo e as habilidades sociais. Essa redução na comunicação inter-regional está ligada a dificuldades na teoria da mente, generalização de aprendizado e processamento de informações complexas.

A interação entre esses padrões revela um desequilíbrio dinâmico que amplifica a heterogeneidade do TEA e suas comorbidades, como ansiedade, TDAH e transtornos de aprendizagem. Recomendamos intervenções personalizadas — como neuromodulação e treinamento cognitivo — para mitigar seus impactos. Contudo, a variabilidade individual, influenciada por fatores genéticos e ambientais, sublinha a necessidade de abordagens integrativas que considerem a história de vida e/ou perfil de cada indivíduo. Por isso mesmo, a dualidade entre hiper e hipoconectividade destaca a importância de uma **perspectiva sistêmica**, que transcenda a análise isolada de sintomas e priorize a compreensão das interações cerebrais em um contexto mais amplo, contribuindo para o avanço de estudos da neuropsicofisiologia e da qualidade de vida das pessoas no espectro autista.

Referências

ASSAF, M. et al. Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. **Brain**, v. 133, n. 4, p. 981-991, 2010.

BILLECI, L. et al. Brain connectivity in autism spectrum disorder: a review of structural and functional studies. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, p. 1-15, 2019.

BUTTERWORTH, B. et al. Dyscalculia: from brain to education. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 15, n. 5, p. 211-219, 2011.

CATANI, M. et al. Altered cerebellar feedback projections in autism. **NeuroImage**, v. 41, n. 2, p. 424-435, 2008.

COURCHESNE, E.; PIERCE, K. Brain overgrowth in autism during a critical time in development: implications for frontal pyramidal and interneuron development. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 15, n. 2, p. 121-128, 2005.

DI MARTINO, A. et al. The autism brain imaging data exchange: towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. **Molecular Psychiatry**, v. 19, n. 6, p. 659-667, 2014.

FUENTES, C. T. et al. Motor deficits in autism spectrum disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 39, n. 10, p. 1429-1438, 2009.

HAIGH, S. M. Hyperconnectivity in sensory regions in autism: a review of evidence and implications. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 87, p. 1-10, 2018.

HORWITZ, B. et al. Functional connectivity of the angular gyrus in normal reading and dyslexia. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 95, n. 15, p. 8939-8944, 1998.

HULL, J. V. et al. Resting-state functional connectivity in autism spectrum disorders: a review. **Biological Psychiatry**, v. 81, n. 3, p. 200-210, 2017.

JUST, M. A. et al. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. **Brain**, v. 127, n. 8, p. 1811-1821, 2004.

JUST, M. A. et al. A theory of autism based on frontal-posterior underconnectivity. **Development and Psychopathology**, v. 24, n. 3, p. 803-816, 2012.

KANA, R. K. et al. Sentence comprehension in autism: thinking in pictures with decreased functional connectivity. **Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 8, p. 2880-2889, 2011.

KEEHN, B. et al. Increased local connectivity in autism: evidence from resting-state fMRI. **Cerebral Cortex**, v. 23, n. 10, p. 2413-2423, 2013.

KUCIAN, K. et al. Developmental dyscalculia:

a prospective six-year follow-up. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 53, n. 2, p. 101-107, 2011.

KUSHKI, A. et al. Functional connectivity of the cerebellum in autism spectrum disorders. **Autism Research**, v. 4, n. 3, p. 206-216, 2011.

LEYFER, O. T. et al. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 36, n. 7, p. 849-861, 2006.

MARKRAM, H. et al. The intense world syndrome – an alternative hypothesis for autism. **Frontiers in Neuroscience**, v. 1, n. 1, p. 77-96, 2007.

MATSON, J. L.; SHOEMAKER, M. Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders. **Research in Developmental Disabilities**, v. 30, n. 6, p. 1107-1114, 2009.

MOSTOFSKY, S. H. et al. Increased motor cortex white matter volume predicts motor impairment in autism. **Brain**, v. 132, n. 8, p. 2117-2122, 2009.

ROBERTSON, C. E.; BARON-COHEN, S. Sensory perception in autism. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 11, p. 671-684, 2017.

RUSSELL, A. J. et al. Obsessive-compulsive disorder and anxiety disorders in adults with autism spectrum disorder. **Depression and Anxiety**, v. 30, n. 10, p. 1011-1019, 2013.

SHAYWITZ, S. E.; SHAYWITZ, B. A. Dyslexia (specific reading disability). **Biological Psychiatry**, v. 57, n. 11, p. 1301-1309, 2005.

SIMONOFF, E. et al. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 47, n. 8, p. 921-929, 2008.

SIMONOFF, E. et al. The prevalence of co-occurring mental health conditions in autism. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 54, n. 6, p. 678-685, 2013.

SUPEKAR, K. et al. Brain hyperconnectivity in children with autism and its links to social deficits. **Cell Reports**, v. 5, n. 3, p. 738-747, 2013.

TAGER-FLUSBERG, H. et al. Language and communication in autism. **Development and Psychopathology**, v. 17, n. 3, p. 831-857, 2005.

WHITE, S. W. et al. Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 44, n. 10, p. 2415-2428, 2014.

Regulação da expressão gênica em indivíduos autistas: gene SHANK3

A regulação da expressão gênica na biologia molecular é determinante ao desenvolvimento neurológico e a funcionalidade sináptica. No contexto do transtorno do espectro autista (TEA), o gene SHANK3, localizado no cromossomo 22q13.3, tem sido amplamente investigado devido à sua associação com alterações neurodesenvolvimentais. Este capítulo apresenta os mecanismos de regulação da expressão do SHANK3 em indivíduos autistas,

analisando como mutações, deleções ou variações epigenéticas afetam a formação e a plasticidade sináptica. O gene SHANK3 codifica a *proteína de scaffold*, presente nas densidades pós-sinápticas de neurônios glutamatérgicos, a qual interfere na sinalização sináptica e na morfologia dendrítica.

Dedicamo-nos a integrar resultados de pesquisa com base em estudos genômicos, transcriptômicos e epigenéticos. Essa estratégia permitiu-nos consolidar evidências sobre os padrões de expressão do SHANK3 e suas implicações no TEA. Nesse sentido, o capítulo foi estruturado de modo contínuo ao redor de três eixos: (1) bases moleculares da expressão do SHANK3, no qual abordamo-lo com base na estrutura e na regulação gênica; (2) alterações genéticas e epigenéticas do SHANK3 no TEA, no qual detalhamos mutações e modificações pós-traducionais; (3) impacto funcional na sinapse, cujo foco é a análise de consequências encontradas ao redor da conectividade neuronal. Todavia, é um texto introdutório, servindo mais como convite à pesquisa e a inquietações.

SHANK3: primeiras aproximações

O gene SHANK3, localizado no cromossomo 22q13.3, é composto por 22 *éxons* e abrange

cerca de 60 kb de DNA genômico. Sua estrutura permite a geração de múltiplas isoformas por meio de *splicing alternativo*, um processo em que diferentes combinações de *éxons* são incluídas no RNA mensageiro (mRNA) maduro. Esse mecanismo é regulado por sequências cis-regulatórias, como promotores e *enhancers*, que orientam a maquinaria de transcrição. Em tal perspectiva, a proteína SHANK3, resultante dessa transcrição, pertence à família SHANK de *proteínas de scaffold*, caracterizadas por domínios funcionais como ankirina, SH3, PDZ e SAM, que medeiam interações com outras moléculas sinápticas. Observemos que existem especificidades terminológicas encontradas no tema. Conheçemo-las.

Os *éxons* são segmentos de DNA dentro de um gene que contêm a informação codificante para a síntese de proteínas, sendo transcritos em RNA mensageiro (mRNA) maduro após o processamento do RNA pré-mRNA. No caso do SHANK3, o gene abrange 22 *éxons*, cuja combinação determina a estrutura da proteína final. Alberts et al. (2015) descrevem que os *éxons* são separados por *íntrons* (sequências não codificantes) e que o *splicing* remove os *íntrons*, unindo os *éxons*. Alterações nos *éxons* do SHANK3, como deleções ou mutações de ponto relatadas por Durand et al. (2007) ge-

ram proteínas truncadas, afetando sua função sináptica no TEA. A integridade dos *éxons* é, portanto, um fator determinante na produção de isoformas funcionais.

Isoformas são variantes de uma proteína produzidas a partir do mesmo gene, resultantes de processos como *splicing alternativo* ou *uso de promotores distintos*. No SHANK3, diferentes *isoformas* surgem devido à inclusão ou exclusão de *éxons* específicos, adaptando a proteína a funções neuronais diversas. Leblond et al. (2014) observaram que mutações no SHANK3 alteram o repertório de *isoformas*, comprometendo a formação de densidades pós-sinápticas. Segundo Alberts et al. (2015), *isoformas* diferem em domínios funcionais, como os de interação com receptores glutamatergicos no caso da SHANK3, influenciando a plasticidade sináptica. Essa diversidade é um mecanismo de regulação fina, cuja disrupção está associada a fenótipos de TEA.

O *splicing alternativo*, contudo, trata-se do processo pelo qual diferentes combinações de *éxons* são selecionadas durante o processamento do RNA pré-mRNA, gerando múltiplas *isoformas* a partir de um único gene. No SHANK3, esse mecanismo é regulado por proteínas de ligação a RNA (SR proteins) e sequências específicas no DNA, conforme descrito por Black

(2003). Durand et al. (2007) afirmam que o *splicing alternativo* do SHANK3 é sensível a mutações que afetam *sítios de splicing*, resultando em *isoformas disfuncionais* em indivíduos com TEA. Black (2003) destaca que esse processo aumenta a complexidade proteica no sistema nervoso, e sua desregulação no SHANK3 tem como efeito *déficits* na sinalização sináptica.

Na construção do tema, outros terminologias são encontradas. Entre elas estão os *elementos cis-regulatórios*, *Fator CREB* e *Ilhas CpG*.

Quando falamos em *elementos cis-regulatórios* fazemos referência às sequências de DNA próximas ao gene que controlam sua transcrição, como *promotores*, *enhancers* e *silenciadores*. No SHANK3, esses elementos interagem com fatores de transcrição e a atividade da RNA polimerase II. Levine e Tjian (2003) explicam que *enhancers* são encontrados a milhares de pares de bases do gene-alvo, mas dobras na cromatina os aproximam do *promotor*, ativando a transcrição. Estudos como o de Zhu et al. (2014) demonstram que alterações epigenéticas, como metilação em elementos cis-regulatórios do SHANK3, reduzem sua expressão em cérebros autistas. Esses elementos são, assim, alvos de regulação precisa, influenciando a dosagem gênica no TEA.

O CREB (*cAMP response element-binding*

protein) é um fator de transcrição que se liga a sequências CRE (*cAMP response elements*) no DNA, regulando a expressão de genes envolvidos na plasticidade neuronal. No contexto do SHANK3, o CREB ativa sua transcrição em resposta a sinais como aumento de cálcio intracelular, conforme descrito por Lonze e Ginty (2002). Esses autores mostram que a fosforilação do CREB por kinases (PKA) é necessária para sua atividade, na expressão de genes sinápticos. Em indivíduos com TEA, a regulação inadequada do SHANK3 é descrita como sujeita a falhas na via CREB, afetando a formação de sinapses, como sugerido por estudos indiretos em modelos neuronais (PECA et al., 2011). O CREB é, portanto, um mediador central na resposta celular a estímulos ambientais.

As *Ilhas CpG* são regiões do DNA ricas em dinucleotídeos citosina-guanina, frequentemente localizadas em promotores de genes, nas quais a metilação regula a transcrição gênica. No SHANK3, a hipermetilação de *ilhas CpG* reprime sua expressão, conforme relatado por Zhu et al. (2014) em tecidos cerebrais de pacientes com TEA. De acordo com Bird (2002), a metilação de *CpGs* é catalisada por DNA metiltransferases (DNMTs), tornando o DNA menos acessível à maquinaria de transcrição. Esse mecanismo epigenético é dinâmico, quase

sempre influenciado por fatores ambientais, como estresse ou dieta, apontando que a regulação do SHANK3 no TEA envolve interações gene-ambiente. A desmetilação, por outro lado, restaura a expressão. Em tal perspectiva, Durand et al. (2007) identificaram que mutações ou deleções nesse gene, frequentemente associadas ao TEA, alteram a produção de isoformas específicas, comprometendo funções neuronais. A presença de promotores alternativos e elementos regulatórios sensíveis a modificações epigenéticas também sugere que a expressão do SHANK3 é finamente ajustada durante o desenvolvimento cerebral, um aspecto central para entender sua disfunção no TEA. Mas, especificamente, como ocorre a transcrição do SHANK3?

A transcrição do SHANK3 inicia-se com o recrutamento da *RNA polimerase II* ao seu promotor, um processo guiado e/ou afetado por fatores de transcrição como CREB (cAMP response element-binding protein). Esses fatores se ligam a sequências específicas no DNA, ativando ou reprimindo a síntese de mRNA. A regulação da transcrição do SHANK3 é particularmente sensível a condições celulares, como níveis de cálcio intracelular e atividade neuronal, que influenciam a plasticidade sináptica.

Assim sendo, no contexto do TEA, altera-

ções na transcrição do SHANK3 decorrem de mutações em regiões regulatórias ou de deleções que eliminam partes do gene. Leblond et al. (2014) demonstraram que variantes genéticas no SHANK3 afetam a eficiência da transcrição, resultando em níveis reduzidos de mRNA funcional. Além disso, a regulação gênica envolve interações com microRNAs (miRNAs), pequenos RNAs não codificantes que se ligam ao mRNA do SHANK3, reprimindo sua tradução. Esse controle pós-transcricional é um mecanismo adicional que se manifesta de modo desregulado em indivíduos autistas, o que de fato, contribui para a compreensão a respeito da heterogeneidade dos fenótipos observados.

Logo, as modificações epigenéticas emergem no debate do tema. As *modificações epigenéticas* referem-se a alterações químicas no DNA ou nas histonas que afetam a expressão gênica sem mudar a sequência nucleotídica. Destaque-se, mais uma vez que, no caso do SHANK3, a metilação de *ilhas CpG* em seu promotor tem sido associada à repressão transcricional. Zhu et al. (2014) observaram que cérebros de indivíduos autistas exibem *hipermetilação* nessas regiões, correlacionada a uma diminuição da expressão do gene. Esse processo é mediado por enzimas como as DNA metiltransferases (DNMTs), que adicionam grupos metil ao DNA, tornando-o

menos acessível à maquinaria de transcrição.

Outro aspecto epigenético relevante é a acetilação de histonas, que relaxa a cromatina e facilita a transcrição. Inibidores de histona desacetilases (HDACs) têm sido investigados como potenciais moduladores da expressão do SHANK3, sugerindo que o estado epigenético do gene é um alvo terapêutico em potencial. A interação entre fatores genéticos e epigenéticos no SHANK3 permite-nos entender *como o ambiente celular e externo* influencia as expressões do TEA.

Então, após a transcrição, o mRNA do SHANK3 é transportado ao citoplasma, ocorrendo a tradução em ribossomos. A proteína SHANK3 resultante passa por modificações pós-traducionais, como fosforilação e ubiquitinação, que regulam sua estabilidade e função. A fosforilação, mediada por *kinases* como PKA e PKC, ajusta a capacidade da SHANK3 de interagir com receptores glutamatérgicos e moléculas de adesão nas sinapses. Em complemento, a ubiquitinação marca a proteína para degradação pelo proteassoma, controlando sua abundância celular. Por conseguinte, falamos em função sináptica e plasticidade como fenômenos associados a todo esse processo.

Uma vez que a proteína SHANK3 é um componente estrutural das densidades pós-si-

nápticas (DPS) em sinapses glutamatérgicas, a partir do qual organiza receptores de membrana (NMDA, AMPA) e moléculas de sinalização, sua função é estabilizar a arquitetura sináptica e mediar a transmissão de sinais excitatórios. Processos como a aprendizagem e a memória estão diretamente relacionados a estabilização da arquitetura sináptica. Então, afirmamos que a plasticidade sináptica, ou seja, a capacidade das sinapses de se fortalecer ou enfraquecer em resposta à atividade, depende diretamente da presença e integridade da SHANK3.

Observamos que no TEA, a disfunção do SHANK3 compromete essa plasticidade. Modelos animais com deleção do SHANK3 exibem redução na potenciação de longo prazo (LTP) e aumento na depressão de longo prazo (LTD), conforme relatado por Peca et al. (2011). Essas alterações refletem um desequilíbrio na homeostase glutamatérgica, afetando a conectividade entre regiões corticais e subcorticais, como o córtex pré-frontal e o estriado. Assim, a regulação da expressão do SHANK3 está diretamente ligada aos *déficits* neurocomportamentais característicos do TEA, como dificuldades sociais e comportamentos repetitivos.

Considerações finais

Sendo assim, o SHANK3 não atua isoladamente. Ao contrário, integra uma rede de genes sinápticos, incluindo NRXN1 (neurexina 1) e NLGN3 (neuroligina 3), que coordenam a formação e a manutenção das sinapses. Essas interações ocorrem por meio de domínios de ligação específicos da SHANK3, que conectam o citoesqueleto neuronal aos componentes da membrana plasmática. Alterações no SHANK3 desencadeia, portanto, efeitos em cascata, desregulando outros genes da rede. Estudos de associação genômica ampla (GWAS) identificaram que variantes em genes da via SHANK-neurexina-neuroligina estão enriquecidas em indivíduos com TEA, conforme revisado por Leblond et al. (2014). Essa interdependência abre amplo espaço para a produção de pesquisas mais recentes a respeito da regulação da expressão do SHANK3 que, em nosso entendimento, deve ser analisada em um contexto mais amplo, considerando a dinâmica de redes moleculares no neurodesenvolvimento.

Referências

ALBERTS, B. et al. **Molecular Biology of the Cell**. 6. ed. New York: Garland Science, 2015.

BIRD, A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. **Genes & Development**, v. 16, n. 1, p. 6-21, 2002.

BLACK, D. L. Mechanisms of alternative pre-messenger RNA splicing. **Annual Review of Biochemistry**, v. 72, p. 291-336, 2003.

BOECKERS, T. M. et al. ProSAP/Shank proteins – a family of higher order organizing molecules of the postsynaptic density with an emerging role in human neurological disease. **Journal of Neurochemistry**, v. 81, n. 5, p. 903-910, 2002.

BONAGLIA, M. C. et al. Disruption of the SHANK3 gene in a patient with autism and 22q13 deletion syndrome. **American Journal of Human Genetics**, v. 69, n. 4, p. 885-892, 2001.

DURAND, C. M. et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. **Nature Genetics**, v. 39, n. 1, p. 25-27, 2007.

GUILMATRE, A. et al. Recurrent rearrangements in synaptic and neurodevelopmental genes and shared biologic pathways in schizophrenia, autism, and mental retardation.

Archives of General Psychiatry, v. 66, n. 9, p. 947-956, 2009.

JIANG, Y. H.; EHLERS, M. D. Modeling autism by SHANK gene mutations in mice. **Trends in Neurosciences**, v. 36, n. 4, p. 225-234, 2013.

LEBLOND, C. S. et al. Genetic and functional analyses of SHANK3 mutations suggest a multiple hit model of autism spectrum disorders. **PLoS Genetics**, v. 10, n. 2, e1004581, 2014.

LEVINE, M.; TJIAN, R. Transcription regulation and animal diversity. **Nature**, v. 424, n. 6945, p. 147-151, 2003.

LONZE, B. E.; GINTY, D. D. Function and regulation of CREB family transcription factors in the nervous system. **Neuron**, v. 35, n. 4, p. 605-623, 2002.

MOESSNER, R. et al. Contribution of SHANK3 mutations to autism spectrum disorder. **American Journal of Human Genetics**, v. 81, n. 6, p. 1289-1297, 2007.

MONTEIRO, P.; FENG, G. SHANK proteins: roles at the synapse and in autism spectrum disorder. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 3, p. 147-157, 2017.

PECA, J. et al. Shank3 mutant mice display autistic-like behaviours and striatal dysfunction. **Nature**, v. 472, n. 7344, p. 437-442, 2011.

QIN, L. et al. Shank3 deficiency induces NMDA receptor hypofunction via an actin-dependent

mechanism. **Journal of Neuroscience**, v. 38, n. 40, p. 8587-8602, 2018.

SATO, D. et al. SHANK3 deletions and duplications in autism spectrum disorders and controls: a large-scale study. **Human Mutation**, v. 33, n. 3, p. 520-529, 2012.

WANG, X. et al. Synaptic dysfunction and abnormal behaviors in mice lacking major isoforms of Shank3. **Human Molecular Genetics**, v. 20, n. 15, p. 3093-3108, 2011.

YI, F. et al. Autism-associated Shank3 mutations alter mGluR-dependent synaptic plasticity. **Journal of Neuroscience**, v. 36, n. 3, p. 858-870, 2016.

ZHU, L. et al. Epigenetic dysregulation of SHANK3 in brain tissues from autism spectrum disorder patients. **Molecular Autism**, v. 5, n. 1, p. 15, 2014.

Outras direções

A heterogeneidade clínica e etiológica do TEA envolve interações complexas entre fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos. Essa complexidade tem motivado avanços nas neurociências. Apesar disso, *diversas questões* permanecem sem resposta, exigindo método, rigor e heurística no que concerne ao encontro aberto, em novas direções de pesquisa, que amplie o entendimento de mecanismos subjacentes e favoreçam a aplicação clínica de resultados promissores. Nesses termos, esse livro traz

alguns desafios às pesquisadoras e aos pesquisadores brasileiros. Há um longo caminho a percorrer, principalmente, em pesquisas que se orientem e gravitem ao redor de perguntas incômodas, que abarquem perspectivas plurais e abordagens interdisciplinares, multirreferenciais e transversais. Nesse sentido, existem pistas, direções e feixes de análise que muito ajudaria a toda comunidade científica e profissionais liberais, ligados, direta ou indiretamente, às interfaces neurocientíficas do transtorno do espectro autista, a vislumbrar espaços de intervenção, escuta e conhecimento aplicado.

Nesse sentido, uma direção de pesquisa relevante é o estudo da *neurotransmissão glutamatérgica e seu papel no equilíbrio entre excitação e inibição no cérebro de indivíduos autistas*. Sabemos que o glutamato, principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central, tem sido associado a alterações na função sináptica em diversas condições neurodesenvolvimentais. Estudos como o de Rojas (2014) indicam que desregulações no sistema glutamatérgico estão relacionadas a características do TEA, como dificuldades na integração sensorial e na regulação emocional. Essa hipótese é sustentada por achados em modelos animais, nos quais mutações em receptores glutamatérgicos, como o receptor

NMDA, resultam em fenótipo comportamental semelhante ao observado no autismo. Entendemos que pesquisas futuras, torna-se necessário, e até indispensável, o emprego de técnicas de espectroscopia por ressonância magnética (MRS) para quantificar os níveis de glutamato em regiões corticais e subcorticais, como o córtex pré-frontal e o núcleo accumbens. Além disso, essa ideia ratifica-se pela existência de ensaios pré-clínicos com moduladores do sistema glutamatérgico, como antagonistas seletivos ou agonistas parciais, que elucidam os efeitos dessas intervenções na função neural. A necessidade de explorar essa área reside na possibilidade de identificar alvos terapêuticos específicos, de modo que possamos contribuir para o desenvolvimento de intervenções farmacológicas que atenuem os sintomas do TEA relacionados ao desequilíbrio excitatório-inibitório.

Outra área de interesse é a pesquisa voltada à neurogênese adulta em indivíduos autistas. Recomendamos que o foco, a delimitação da pesquisa, seja regiões do hipocampo e do bulbo olfatório, conhecidas por sua capacidade de gerar novos neurônios ao longo da vida. Embora a neurogênese adulta esteja bem documentada em roedores, sua relevância em humanos e sua possível alteração no TEA permanecem pouco

exploradas. Pesquisas como a de Ernst et al. (2014) descrevem que a formação de novos neurônios no hipocampo influencia a memória e a adaptação comportamental, domínios frequentemente afetados no autismo. Assim sendo, estudos nessa direção, insisto, ao utilizar técnicas de imagem avançadas, como ressonância magnética de alta resolução, combinadas com marcadores celulares, permitiriam-nos avaliar a taxa de neurogênese em populações adultas com TEA, com amplo acesso a riqueza de dados. Além disso, a manipulação experimental da neurogênese em modelos animais, por meio de fatores neurotróficos como o BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), muito nos ajuda a entender impactos recorrentes nas características comuns do TEA. A justificativa para essa linha de pesquisa reside na possibilidade de que alterações na neurogênese adulta contribuam para a rigidez comportamental observada no TEA, além de servir de base para estratégias terapêuticas que estimulem a regeneração neural.

O processamento auditivo e sua relação com a integração sensorial representam uma terceira direção promissora de pesquisa. Indivíduos autistas frequentemente apresentam respostas atípicas a estímulos auditivos, como hipersensibilidade ou dificuldade em filtrar

ruídos de fundo, o que interfere exaustivamente na consolidação de eventos relacionados à comunicação social. Estudos como o de O'Connor (2012) demonstraram que anormalidades no córtex auditivo e nas vias auditivas subcorticais estão presentes em algumas populações com TEA, sugerindo uma base neural para essas dificuldades.

Pesquisas futuras deverão mapear a atividade neural durante tarefas de discriminação auditiva, identificando padrões de resposta em regiões como o giro temporal superior. Além disso, intervenções baseadas em treinamento auditivo, recomendando, deverão ser testadas para avaliar seu efeito na integração sensorial e na interação social. A necessidade de explorar essa área decorre da alta prevalência de alterações sensoriais no TEA, que impactam a qualidade de vida, e da escassez de estudos neurocientíficos sistemáticos sobre o tema, o que limita o desenvolvimento de abordagens terapêuticas direcionadas.

Não menos importante é a emergência de estudos cruzados entre neuroendocrinologia e TEA. Nesses termos, entendemos que a neuroendocrinologia ocupa lugar fecundo a uma quarta perspectiva, com foco na regulação hormonal e seus efeitos no desenvolvimento

neural e no comportamento em indivíduos autistas. Hormônios como a ocitocina e o cortisol, ligados a respostas sociais e ao estresse, têm sido investigados em contextos limitados, mas sua interação com sistemas neurais no TEA permanece subexplorada. Pesquisas como a de Carter (2007) indicam que a administração de ocitocina influencia a atenção social em indivíduos neurotípicos. Novos estudos nessa área, medindo os níveis basais e reativos de hormônios em indivíduos autistas, correlacionando-os com marcadores de imagem cerebral, como a ativação da amígdala durante tarefas sociais, torna-se pertinente científica e socialmente. Recomendamos avaliar os efeitos na regulação emocional e na interação social a partir de ensaios clínicos controlados com administração de ocitocina ou moduladores do eixo **hipotálamo-hipófise-adrenal** (HPA) . A relevância de tal empreitada possibilita elucidar como desregulações hormonais afetam indivíduos autistas gerando expressões de sintomas da neurodivergência (TEA). Pensamos que esse tipo de estudo abre caminhos para intervenções que combinem abordagens farmacológicas e comportamentais.

Finalmente, gostaríamos de falar sobre as interfaces cérebro-máquina e reabilitação neurofuncional. O desenvolvimento de interfaces

cérebro-máquina (ICM) como ferramentas de reabilitação neurofuncional constitui uma direção inovadora nas pesquisas em TEA e neurociências. As ICMs, que traduzem sinais neurais em comandos para dispositivos externos, têm sido aplicadas em condições como paralisia, mas seu potencial no TEA é pouco explorado. Estudos preliminares, como o de Lebedev e Nicolelis (2017), demonstram que as ICMs facilitam a comunicação e o controle motor, sugerindo aplicações para indivíduos com TEA que apresentam dificuldades na expressão verbal ou na coordenação motora. Então, pesquisas futuras, ao desenvolver protocolos de ICM adaptados ao TEA, utilizando EEG ou implantes neurais para captar intenções comunicativas ou padrões de atividade cerebral associados a tarefas específicas, muito teria a contribuir para superação de barreiras em casos de indivíduos autistas, nível de suporte três, por exemplo. Recomendamos uso de testes piloto em populações de autistas com maior necessidade de suporte, no sentido de avaliar a viabilidade dessas tecnologias como auxiliares na interação social ou na execução de atividades diárias. Esse estudo justificar-se-ia pela possibilidade de oferecer soluções práticas para barreiras funcionais, aproveitando os avanços da neurotecnologia em busca concreta para

melhorar a autonomia e a integração social de pessoas autistas.

Sendo assim, as direções propostas — neurotransmissão glutamatérgica, neurogênese adulta, processamento auditivo, neuroendocrinologia e interfaces cérebro-máquina — representam um dos *muitos e tantos* convites, radicalmente interessados em produzir conhecimentos que possam ser socialmente relevante, transformador. E qualquer que seja o *caminheiro*, que possamos dedicar com afincos ao pleito, sem deixar que silenciemos em meio a rota, ou sejam em nós, silenciadas, nossas dialogias, nosso interesse genuíno de fazer das nossas relações, sociais, humanas e existenciais, motivos para celebrarmos a vida, participando dela, transformando-nos na via dupla de ir e vir, a qualquer parte, somando e multiplicando esforços que façam valer a pena cada momento da jornada.

Referências

CARTER, C. S. Sex differences in oxytocin and vasopressin: implications for autism spectrum disorders? **Behavioural Brain Research**, v. 176, n. 1, p. 170-186, 2007.

ERNST, A.; ALKASS, K.; BERNARD, S. et al. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. **Cell**, v. 156, n. 5, p. 1072-1083, 2014.

LEBEDEV, M. A.; NICOLELIS, M. A. L. Brain-machine interfaces: from basic science to neuroprostheses and neurorehabilitation. **Physiological Reviews**, v. 97, n. 2, p. 767-837, 2017.

O'CONNOR, K. Auditory processing in autism spectrum disorder: a review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 36, n. 1, p. 836-854, 2012.

ROJAS, D. C. The role of glutamate and its receptors in autism and the use of glutamate receptor antagonists in treatment. **Journal of Neural Transmission**, v. 121, n. 8, p. 907-918, 2014.



EDIÇÕES SEMINALIS

Copyright ©2025

ANTÔNIO MENEZES é professor do Departamento de Educação da Universidade Federal de Sergipe. Líder do SEMINALIS - Grupo de Pesquisa em Tecnologias Intelectuais e Aprendizagens Contemporâneas. É pesquisador em neurociências cognitivas, ciências humanas e ciências ambientais. Possui formação multidisciplinar, abrangendo diferentes áreas do conhecimento e campos disciplinares. Atuou como professor nos cursos de pós-graduação em educação e na pós-graduação em desenvolvimento e meio ambiente na Universidade Federal de Sergipe, orientando dezenas de pesquisadores entre 2009 e 2019 a partir da pesquisa de base interdisciplinar. Atualmente, dedica-se aos estudos sistêmicos da neurociência cognitiva aplicada ao ensino, tecendo articulações e dialogias com campos epistemológicos convergentes, multirreferenciais e intercríticos.





ISBN: 978-65-01-45757-4

CD



9 786501 457574