

INVESTIGAÇÃO DA BASE GENÉTICA DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA E ABORDAGENS DE INTERVENÇÃO

INVESTIGATION OF THE GENETIC BASIS OF AUTISTIC SPECTRUM DISORDER AND INTERVENTION APPROACHES

SILVA, Karina A.¹; VIDAL, Leticia M.¹; SOUSA, Luana S.¹; KOHN, Luciana K.²

¹Graduanda de Ensino Superior do Curso de Biomedicina da Universidade São Francisco;

²Professora Doutora do curso de Biomedicina da Universidade São Francisco;

luciana.kohn@usf.edu.br

RESUMO. O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento com uma base genética complexa, afetando a comunicação e interação social. Estudos identificaram fatores genéticos em cerca de 10-20% dos casos, com uma herança poligênica predominante. Além disso, fatores ambientais, que afetam a expressão dos genes podem levar ao desenvolvimento dessa deficiência. O TEA é classificado em três níveis de gravidade, com diferentes necessidades de suporte. Seu diagnóstico é principalmente clínico, baseado em observações comportamentais e avaliações especializadas. O método para esta revisão, decorreu de pesquisas em artigos publicados entre 2000 a 2023, selecionados de acordo com a relevância acadêmica e excluído de acordo com a data de publicação, ênfase ao tema e confiabilidade da fonte. Em resultados e discussões observa-se que os genes do grupo SHANK, particularmente SHANK 1, SHANK 2 e SHANK 3, desempenham um papel relevante no autismo, influenciando a função sináptica. A terapia ABA (Análise do Comportamento Aplicada) tem se mostrado eficaz no tratamento de crianças com TEA, visando desenvolver habilidades sociais e comportamentais. Alvos farmacológicos, como os antipsicóticos atípicos têm sido usados no tratamento de sintomas associados ao autismo, como agressão e comportamento repetitivo. Risperidona é amplamente utilizada, mas outros medicamentos, como clozapina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona e aripiprazol, também mostraram benefícios em estudos clínicos. Conclui-se que o diagnóstico e o tratamento do TEA são desafios complexos, abordagens interdisciplinares que envolvem profissionais de diferentes áreas, desempenham um papel fundamental na compreensão e no suporte a estes indivíduos. Estudos ressaltam a importância contínua da pesquisa e da colaboração interdisciplinar na busca por respostas mais completas e soluções eficazes, investigações fornecem uma base sólida para futuros estudos e orientam ações que podem melhorar a qualidade de vida das pessoas com o transtorno do espectro autista.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista (TEA); Genética; Terapia ABA; Antipsicóticos atípicos.

ABSTRACT. Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder with a complex genetic basis, affecting communication and social interaction. Studies have identified genetic factors in about 10-20% of cases, with a predominant polygenic inheritance. In addition, environmental factors that affect gene expression can lead to the development of this deficiency. ASD is classified into three levels of severity, with different support needs. Its diagnosis is primarily clinical, based on behavioral observations and expert assessments. The method for this review was based on research in articles published between 2000 and 2023, selected according to academic relevance and excluded according to the date of publication, emphasis on the topic, and reliability of the source. In results and discussions, it is observed that the genes of the SHANK group, particularly SHANK 1, SHANK 2 and SHANK 3, play a relevant role in autism, influencing synaptic function. ABA (Applied Behavior Analysis)

therapy has been shown to be effective in the treatment of children with ASD, aiming to develop social and behavioral skills. Risperidone is widely used, but other drugs, such as clozapine, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, and aripiprazole, have also shown benefits in clinical studies. It is concluded that the diagnosis and treatment of ASD are complex challenges, interdisciplinary approaches that involve professionals from different areas, play a fundamental role in understanding and supporting these individuals. Studies underscore the continued importance of research and interdisciplinary collaboration in the search for more complete answers and effective solutions, research provides a solid foundation for future studies, and guides actions that can improve the quality of life of people with autism spectrum disorder.

Keywords: Autism Spectrum Disorder (ASD); Genetics; ABA therapy; Atypical antipsychotics.

INTRODUÇÃO

As primeiras investigações sobre o autismo começaram a surgir em torno de 1943, ano este em que foi publicado o artigo “Autistic Disturbances of Affective Contact” (Distúrbio Autista do Contato Afetivo). Os estudos deram início quando Leo Kanner, psiquiatra austriaco, recebeu em seu consultório, uma criança (Donald T.), que após seus 2 anos de idade passou a apresentar comportamentos que não eram condizentes com pacientes da mesma idade, dentre eles o desinteresse em interagir com pessoas (DONVAN, John; ZUCKER, Caren, 2017).

O Dia Mundial do Autismo é celebrado anualmente em 2 de abril, foi criado pela Organização das Nações Unidas em 18 de dezembro de 2007 para a conscientização acerca da questão (TROIANI, et. al, 2020).

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) está associado ao distúrbio do neurodesenvolvimento, condição que acomete 1 em cada 88 crianças (MARQUES; BOSA, 2015), e podendo ser geneticamente hereditário, sendo que, o diagnóstico, pode ser considerado de forma leve até uma forma mais grave. A doença afeta não somente as habilidades de comunicação, como um conjunto de requisitos que podem se desenvolver, ao longo da convivência humana, como ferramenta para se conectar e interagir com as pessoas ao seu redor (GRIESI-OLIVEIRA, 2017).

De acordo com WIŚNIEWIECKA-KOWALNIK et al. 2013, o TEA é caracterizado por mecanismos moleculares ainda pouco compreendidos, com causas genéticas reconhecidas em apenas 10% a 20% dos casos. Muitos estudos de genes e marcadores moleculares associados não encontraram marcadores definitivos, apresentando resultados semelhantes em outras famílias. Entretanto, novas pesquisas utilizando o *Genome Wide Association* (GWAS) tem revelado a influência de fatores genéticos complexos que consistem em diversas formas de variação genética (LUO, 2014).

Estudos indicam que cerca de 20 genes podem estar envolvidos no autismo. Por exemplo, análises de ligação estudando todo o genoma encontraram sinais positivos de correlação nos cromossomos 2, 7, 1 e 17, particularmente em 2q e 7q. Genes como FOXP2, RELN e HOXA1 parecem estar associados, embora com achados ainda inconsistentes. Outro estudo revela uma relação entre autismo e a transmissão preferencial de alelos de marcadores genéticos de dois genes transportadores de serotonina. Porém, esses achados não foram replicados em um estudo posterior (BERNARD, et. al. 2012).

Na literatura, estima-se que de 50% a 90% dos casos de TEA sejam de padrão hereditário, tendo em vista os fatores genéticos presentes na doença, tal como, pode estar ligado também a fatores ambientais. O fator hereditário se dá por um padrão poligênico ou

multifatorial. Porém, atualmente foram observados casos em que o indivíduo apresentava alteração em um único gene que era capaz de causar a doença, sugerindo um padrão monogênico. O mesmo padrão foi observado em pacientes, em que a doença não foi manifestada, caracterizando uma herança monogênica com penetrância fenotípica incompleta (GRIESI-OLIVEIRA, 2017).

Observam-se ainda na literatura fatores ambientais epigenéticos, ou seja, influências ambientais que afetam a expressão dos genes que podem levar ao desenvolvimento do TEA ainda na gestação, dentre eles estão a falta de vitamina D no organismo materno. Estudos apontaram que a exposição aos raios UVB, conferem fator de risco para o desenvolvimento do TEA, visto que a produção de vitamina D endógena tem impacto direto com as radiações UVB, que têm maior incidência nos meses de março, julho e outubro. Em outro estudo, foram selecionados dois grupos de crianças, um grupo controle e o outro grupo que continha crianças com o diagnóstico de TEA, em ambos os grupos foram medidos os níveis de vitamina D, as crianças com diagnóstico de TEA apresentaram níveis significativamente menores de vitamina D do que o grupo controle (MARQUES DA SILVA, 2015).

Para um diagnóstico, não há dados sobre a existência de algum exame laboratorial que possa permitir identificar biomarcadores de Transtorno do Espectro Autista. O histórico do neurodesenvolvimento e a pesquisa de alterações na comunicação, habilidades sociais e comportamentos restritivos, serão aceitáveis para fazer o diagnóstico de Autismo. Quando mais cedo (em aspecto juvenil) ou quando haver dúvidas sobre a investigação, o correto seria que o diagnóstico seja feito por uma equipe composta por profissionais com diversas qualificações, experiências e técnicas diferenciais, mas complementares, que incluam neurologistas e/ou psiquiatras da infância e adolescência, psicólogos, fonoaudiólogos e terapeutas ocupacionais, avaliando todos pacientes, com base em diálogos e observações estruturadas (ROJAS; RIVERA; NILO, 2019), como a entrevista de diagnóstico de autismo ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised ou Entrevista Diagnóstica para o Autismo Revisada, em português) (FRIGAUX, A.; EVRARD, R.; LIGHEZZOLO-ALNOT, J, 2019).

O diagnóstico ao longo dos últimos anos vem sendo bem variado, uma dessas ferramentas, a mais utilizada, é o teste ADOS (que vem do inglês – Autism Diagnostic Observation Schedule, e significa Protocolo de Observação para Diagnóstico de Autismo). O ADOS-G (genérico), possui quatro critérios, nos quais são específicos e sensíveis para o melhor diagnóstico (GONZÁLEZ; VASQUEZ; HERNANDEZ-CHAVEZ, 2019).

A Entrevista Diagnóstica para o Autismo Revisada (ADI-R) e Protocolo de Observação para Diagnóstico de Autismo (ADOS), são considerados as medidas de avaliação "padrão-ouro" na avaliação do Autismo (FRIGAUX, A.; EVRARD, R.; LIGHEZZOLO-ALNOT, J, 2019).

Existe uma amplitude de estudos, principalmente internacionais, comprovando a eficácia das estratégias e técnicas advindas da ciência da Análise do Comportamento Aplicada (ABA- do inglês *Applied Behavior Analysis*), com contribuições significativas para crianças com TEA. A ABA tem sua origem na ciência da Análise do Comportamento, derivada dos estudos e princípios comportamentais de Skinner sobre o condicionamento operante, em que as consequências de um comportamento determinarão o aumento ou a diminuição da mesma conduta. Dessa forma, os comportamentos são influenciados por estímulos que o antecedem e são mantidos por suas consequências (MARTINS.; CAMARGO.; 2023).

Como o próprio nome sugere, ABA é a parte aplicada da ciência, que não restringe apenas a uma intervenção para o autismo, mas a uma abordagem comportamental de aplicabilidade abrangente em contextos escolares, clínicos, empresariais, hospitalares e domésticos. Trata-se de um sistema teórico consistente para explicar e modificar comportamentos de adultos e crianças com ou sem deficiência, com base em ampla evidência empírica (MARTINS.; CAMARGO.; 2023).

A análise do comportamento aplicada (ABA) no autismo constitui-se como um

domínio influente nos EUA, cuja eficácia dos procedimentos provenientes desse campo é amplamente reconhecida. O entendimento das contingências que operam nesse ambiente profissional e o conhecimento das práticas que vêm produzindo sucesso como consequência podem trazer benefícios para outros ambientes, incluindo a comunidade científica brasileira (ODA.; 2018).

Existem várias medicações com diferentes mecanismos de ação, que têm sido estudados em ensaios clínicos randomizados e controlados, e alguns deles têm se mostrado eficazes para sintomas relativo ao autismo, como risperidona, aripiprazol, e haloperidol para irritabilidade, outros como metilfenidato, atomoxetina, clonidina e guanfacina para sintomas de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e melatonina para distúrbios do sono (SIAFIS, 2022).

De acordo com NIKOLOV et, al. 2006 os antipsicóticos atípicos (AAPs) são uma classe de medicamentos desenvolvidos originalmente para tratar a psicose. Este grupo engloba substâncias introduzidas no mercado nos últimos dez anos, oferecendo alternativas consideradas mais seguras e bem toleradas em comparação com os antipsicóticos “típicos” existentes. Alguns dos medicamentos nesse grupo incluem a Clozapina, Quetiapina, Olanzapina e Ziprasidona. Eles são amplamente utilizados no tratamento de graves comportamentos mal-adaptativos, como agressão, automutilação, destruição de propriedades e crises, particularmente em pacientes com TEA. Esses medicamentos substituíram em grande parte os antipsicóticos tradicionais, como o haloperidol e a clorpromazina, no tratamento desses sintomas alvo.

METODOLOGIA

O presente estudo foi desenvolvido, por meio de uma revisão bibliográfica da literatura especializada pelo assunto. Foram utilizadas publicações no período de 2000 à 2023, pesquisadas em bases de dados eletrônicas, como, PubMed, SciELO, Google acadêmico, Science Direct, DECS, LILACS e BVS, pesquisas epidemiológicas em bases de dados governamentais como ANVISA, OMS e ferramentas de pesquisas de órgãos públicos. Os descritores utilizados foram: Transtorno do Espectro Autista; genética; Terapia ABA; AAPs.

Os artigos foram selecionados de acordo com a relevância acadêmica e excluído de acordo com a data de publicação, relevância ao tema e confiabilidade da fonte.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) se refere a uma condição do neurodesenvolvimento associada a interação de fatores ambientais e genéticos. Estudos mostram que indivíduos com essa condição submetidos a exames de imagem como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) apresentaram anormalidades da anatomia cerebral como o córtex cerebral, o sistema ventricular e o cerebelo e do funcionamento em repouso do lobo temporal. Essas alterações foram encontradas em ambos os sulcos temporais superiores, sendo essa região de extrema importância para percepção de estímulos sociais essenciais (ZILBOVICIUS, et. al, 2006).

Fatores genéticos são relevantes na patogênese do autismo. Interações entre múltiplos genes causam autismo idiopático, mas fatores epigenéticos e exposição a fatores ambientais podem contribuir para a expressão variável de traços relacionados ao autismo (NADIA, Bayou 2008).

Os avanços na genética molecular, e nos estudos epidemiológicos, têm sido possível a identificação de acordo com as características clínicas, bem como genes e fatores ambientais parcial ou totalmente ligados em sua patogênese, no qual esse conhecimento, permite orientar os estudos complementares, condutas terapêuticas, inferir um prognóstico clínico e propiciar

o aconselhamento genético. Estudos clínicos, neurológicos e complementares, podem identificar entidades genéticas que são ligadas ao autismo, estima-se que em 30% dos casos, em pacientes devidamente estudados, podemos reconhecer alguma condição médica relacionada ao TEA (ARBERAS, et. al, 2019).

Foram observados fatores associados ao TEA, que entre eles estão presentes os obstétricos e os perinatais. Encontraram-se condições que aumentam o risco para o desenvolvimento do TEA, dentre elas estão presentes a prematuridade e o baixo peso ao nascimento, principalmente em recém nascidos que são pequenos para a idade gestacional (PIG). Situações como hipóxia, desconforto respiratório ou necessidade de oxigênio logo após o nascimento, são marcos que também foram relacionados ao TEA. Uma das grandes causas de nascimento prematuro é a inflamação intra uterina que pode ser adquirida por infecções bacterianas, estas acabam gerando uma resposta inflamatória que tem como consequência o parto prematuro. Essa mesma resposta inflamatória pode interferir no desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) do bebê, contribuindo para o desenvolvimento do TEA. Outro fator que contribui para o desenvolvimento do TEA é a idade paterna e materna avançada, visto que, alterações nos cromossomos e modificações genômicas são mais presentes nestas idades. Vale salientar também as questões fisiológicas, estudos mostram que mulheres muito mais velhas, 35 anos ou mais, não possuem um ambiente intrauterino tão favorável quanto uma mulher jovem, de 25 a 29 anos, devido a fatores hormonais e endócrinos. Mostra-se também que homens e mulheres com predisposição genética têm uma maior probabilidade de ter filhos com TEA (FEZER, 2017).

De acordo com FENG et. al, 2016 a vitamina D, obtida principalmente através da exposição solar e alimentação, desempenha diversas funções cruciais no corpo humano. Além de regular o metabolismo de cálcio e fosfato, atua como um hormônio ativo em todo o corpo, influenciando o neurodesenvolvimento, modula o sistema imunológico, age como antioxidante, evita a apoptose, contribui para a diferenciação neural e regulação da expressão genética. Este conjunto de funções torna a vitamina D um elemento fundamental.

O autismo é dividido em 3 níveis. A síndrome de Asperger, que é o nível 1 considerado o mais leve, os pacientes com este nível de autismo apresentam dificuldade para dar início a relações sociais. O tipo de ajuda necessária neste nível de autismo não é muito grande, porém é importante que esta condição seja detectada na infância, do contrário pode se apresentar prejuízos na idade adulta, podendo desenvolver ansiedade e depressão. O nível 2, representa pacientes com grau moderado, sendo classificado por transtorno invasivo do desenvolvimento, apresentando dificuldade na comunicação verbal e não verbal culminando em uma deficiência maior nas relações sociais, além de apresentarem resistência ao mudar sua rotina e suas ações, é necessário um suporte maior nesses casos. Por fim tem o autismo severo, nível 3, nesses casos o paciente pode vir a perder comunicação e interação social, dificuldades na comunicação verbal e não verbal, tem extrema dificuldade com mudanças, possuem comportamentos repetitivos, indivíduos com este grau de autismo precisam de um suporte maior (ARAÚJO, 2022). De acordo com SULKES 2020 é importante salientar que pacientes de TEA com dificuldade de comunicação têm maior probabilidade de desenvolver comportamentos inapropriados como agressões, automutilação, choros, entre outros comportamentos.

O cronograma de observação diagnóstica do autismo (ADOS) é uma das ferramentas utilizadas nos dias atuais para diagnosticar pacientes com suspeita de TEA, porém não é um método específico, principalmente quando se trata de pacientes com níveis leves de TEA. Trata-se de um algoritmo utilizado para verificar o comportamento de pacientes com diversos níveis de desenvolvimento e linguagem, utilizando quatro critérios que variam de acordo com o nível da linguagem da criança. Esse teste utiliza-se de meios para verificar como o indivíduo interage com outras pessoas, comunicação, brincadeiras e como os pacientes com suspeita de TEA interagem com objetos ao seu redor (MARQUES, et. al, 2015).

Outro exame considerado eficiente para diagnóstico do TEA é a entrevista diagnóstica para autismo revisada (ADI-R). Trata-se de uma entrevista feita aos pais ou responsáveis pela criança, composta por 93 itens que são divididos em seis seções que constam das informações gerais sobre o paciente e sua família, o desenvolvimento do indivíduo, se teve algum comprometimento durante o seu crescimento e o comportamento da criança. Os dois exames em conjunto são considerados padrão ouro para diagnóstico de TEA (MARQUES, et. al, 2015).

O diagnóstico mantém-se exclusivamente baseado na clínica e o prognóstico, para além da gravidade intrínseca de cada caso, também esta depende da precocidade da identificação e da qualidade da intervenção. Identificar um modelo de neurodesenvolvimento em idades precoces, que permita prever o perfil evolutivo em termos de aquisição funcional, mas também a gravidade, e consequentemente as necessidades de cada criança bem como da respectiva família, é de toda a utilidade clínica para que a intervenção e a expectativa de futuro seja adaptada a cada indivíduo (FERREIRA, et. al, 2016).

Um único tratamento pode não ser apropriado para todas as crianças diagnosticadas com o transtorno do espectro autismo, sendo assim, há uma série cheia de abordagens de tratamento com amplidão, e isso exigirá um estudo minucioso em toda a população de crianças com TEA (ROANE, et. al, 2016).

De acordo com FERREIRA, et. al, 2016 aponta que fatores genéticos desempenham um papel importante no TEA, um distúrbio do desenvolvimento neurológico, que afeta pelo menos 1% da população. O transcriptoma em células progenitoras neuronais analisado pelos autores, derivado da célula-tronco pluripotentes induzidas e dos neurônios dos controles e uma amostra de TEA enriquecido com pacientes normo cefálicos de alto funcionamento nos quais a doença provavelmente segue um padrão oligogênico ou poligênico de herança, pois não identificou-se nenhum potencial novo raro mutação prejudicial da perda de função que poderia explicar isoladamente a doença nesses indivíduos.

Encontra-se na literatura os genes da família SHANK, na qual se tem um papel muito importante nos neurônios, observa-se que SHANK 2 e SHANK 3 tem o papel de induzir e maturar as espinhas dendríticas, já a SHANK 1 tem a função de fazer a amplificação das cabeças das espinhas (LEBLOND et al., 2014).

Estudos genéticos humanos recentes indicam que os genes da família SHANK (SHANK1, SHANK2 e SHANK3) estão envolvidos no autismo idiopático. Mutações nesses genes causam uma disfunção sináptica, a qual leva ao comportamento autístico. Fatores ambientais desempenham um papel na formação de novos acontecimentos genéticos que levam ao TEA (Transtorno do Espectro do Autismo), por exemplo, mutações na linhagem germinativa masculina podem ser a causa de novas mutações nos descendentes. A primeira triagem ampla de todo o genoma para regiões cromossômicas envolvidas no autismo associou aproximadamente 354 marcadores genéticos, localizados em oito regiões dos seguintes cromossomos: 2, 4, 7, 10, 13, 16, 19 e 22 sendo as regiões 7q, 16p, 2q, 17q mais significativas. Na investigação etiológica de condições que podem causar ou estar associada ao autismo a Síndrome do X - Frágil é a mais comum (COUTINHO; BOSSO; 2015).

Pacientes com TEA apresentaram desregulação da expressão de um módulo de genes co-expressos envolvidos na síntese de proteínas em células progenitoras neuronais, e um módulo de genes relacionados à sinapse e um módulo relacionado à tradução em neurônios (LAVOR, et. al, 2021).

Entende-se como causas genéticas a coexistência, na forma de comorbidade entre determinadas síndromes genéticas e o TEA. Este conhecimento remonta à década de 1980 com a identificação de que cerca de 20% de pacientes com o diagnóstico da síndrome do X frágil também tinham sintomas que entendiam ao diagnóstico de Autismo (ZANOLLA, et. al, 2015).

O método de tratamento ABA constrói pré-requisitos para que a criança perceba o

mundo de uma forma mais adequada e direciona as suas potencialidades para que a mesma utilize essa capacidade de aprender para realmente se tornar independente. Assim, o sistema ABA resgata essa potencialidade e transforma em comportamento adequado em habilidades efetivas (LOCATELLI, 2016). Sendo assim, a terapia ABA tem como objetivo acolher o paciente, ajudando-o a desenvolver novas habilidades que contribuirão para o seu desenvolvimento e no auxílio do ensino de aprendizagem através da criação de programas específicos (ROSA, et al., 2022).

O aumento na prevalência de TEA reforça a necessidade de identificar intervenções eficazes para tratar e prevenir a agressão em indivíduos com TEA. Estudos nessas questões vêm sendo desenvolvidos há anos, utilizando uma variedade de abordagens de pesquisa. Na literatura observa-se evidências acumuladas para o uso de antipsicóticos de segunda geração e inibidores seletivos da recaptação da serotonina para tratar a agressão e o comportamento repetitivo e autolesivo no TEA, a maioria dos estudos, pertencem a crianças entre 14 e 16 anos com autismo (NIKOLOV, 2006).

As abordagens de primeira linha para crianças com autismo, incluem tratamentos psicossociais e intervenções educacionais, com o objetivo de maximizar a aquisição da linguagem, melhorar as habilidades sociais e comunicativas e acabar com os comportamentos mal-adaptativos. Não existem tratamentos medicamentosos aprovados. Apesar disso, tratamentos psicofarmacológicos de crianças e adultos com autismo parece ser comum na prática clínica. Quando utilizadas, as intervenções farmacológicas geralmente têm como alvo sintomas específicos que acompanham os sintomas nucleares e que incapacitam gravemente o funcionamento do indivíduo, comumente não permitindo que ocorram intervenções educacionais e comportamentais (agressão, comportamento autodestrutivo, rituais compulsivos, baixa tolerância à frustração com acessos explosivos, hiperatividade, etc.) (NIKOLOV, 2006).

Os antipsicóticos atípicos (AAPs) são um grupo de fármacos inicialmente produzidos para tratar a psicose. No qual inclui compostos que foram introduzidos no mercado nos últimos anos como alternativas mais seguras e mais bem aceitos do que os antipsicóticos tradicionais existentes. Os medicamentos nesse grupo incluem a clozapina, a risperidona, a olanzapina, a quetiapina, a ziprazidona e o aripiprazol. Esses compostos são amplamente utilizados no autismo. Como uma alternativa, tem sido sugerido que os AAPs não se vinculam tão fortemente aos receptores pós-sinápticos dopaminérgicos, permitindo que eles sejam deslocados pela dopamina endógena no estriado. A clozapina, a risperidona, a olanzapina, a quetiapina, a ziprazidona e o aripiprazol têm sido examinados no tratamento do autismo, embora com níveis variados de suporte experimental. Dados recentes sugerem que a risperidona está emergindo como o tratamento padrão para agressão, acessos de ira e automutilação em crianças, adolescentes e adultos (NIKOLOV, 2006).

A clozapina foi o primeiro antipsicótico atípico a ser introduzido nos EUA. A capacidade da droga de bloquear os receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ e DA D₁-D₄ tem sido proposta como seu mecanismo de ação. A risperidona possui altas afinidades com os receptores DA D₂-D₄, 5HT_{2A}, 5-HT_{2C}. Diversos estudos abertos e séries de casos, da mesma forma que ensaios clínicos em crianças, adolescentes e adultos, descreveram os efeitos benéficos da risperidona em indivíduos com autismo e outros TIDs. Um ensaio clínico classificou a eficácia de curto e de longo prazo da risperidona em crianças e adolescentes com autismo acompanhado de graves acessos de ira, agressão e comportamento automutilador. A olanzapina possui uma alta afinidade pelos receptores DA D₁, D₂ e D₄, e pelos receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} e 5-HT₃. Vários estudos relataram resultados positivos em geral, que podem tornar os clínicos reticentes a continuar utilizando-a no autismo. A quetiapina possui uma afinidade relativamente baixa a moderada pelos receptores D₁ e D₂, afinidade moderada por receptores 5HT_{2A} e maior afinidade por receptores alfa₁-adrenérgicos, H₁-histamínicos. A ziprazidona é um potente antagonista dos receptores 5-HT_{2A} e D₂, ainda que tenha uma

afinidade relativamente maior pelos receptores 5-HT_{2A}. O aripiprazol é o mais recente acréscimo na lista de AAPs disponíveis. É classificado como um agonista parcial da dopamina devido a um novo mecanismo de ação. Possui a capacidade de ligar-se com os receptores pré-sinápticos (D₂ e D₃) e com a serotonina 5HT_{1A}, atuando como um agonista parcial e como um antagonista ao 5HT_{2A}. Também se liga aos receptores alfa_{1A}, muscarínicos e histaminérgicos com mínimo antagonismo. Estudos em adultos com esquizofrenia demonstraram que ele é um antipsicótico eficaz, com baixo risco de efeitos colaterais, sem causar ganho de peso. (NIKOLOV, 2006).

CONCLUSÃO

Neste trabalho, as pesquisas e análises sobre o Transtorno do Espectro Autista (TEA) abordaram uma série de aspectos relacionados a essa complexa condição neurodesenvolvimental. A revisão bibliográfica realizada neste estudo ressaltou a importância de compreender a interação entre fatores genéticos e ambientais no desenvolvimento do TEA, além de destacar a relevância de métodos de diagnóstico, como a Entrevista Diagnóstica para o Autismo Revisada (ADI-R) e o Protocolo de Observação para Diagnóstico de Autismo (ADOS).

A pesquisa enfatizou a influência dos genes da família SHANK e identificou as abordagens terapêuticas mais eficazes, incluindo a Análise do Comportamento Aplicada (ABA) e o uso de antipsicóticos atípicos no tratamento de sintomas associados ao TEA.

Além disso, observou-se a relevância de fatores como a idade dos pais, a prematuridade e a exposição à vitamina D durante a gestação na manifestação do TEA. Isso destaca a necessidade de investigações adicionais e intervenções preventivas para reduzir o risco e melhorar a qualidade de vida das pessoas afetadas.

No entanto, fica claro que o diagnóstico e o tratamento do TEA são desafios complexos e multifacetados. As abordagens interdisciplinares que envolvem profissionais de diferentes áreas, desde a neurologia até a terapia comportamental, desempenham um papel fundamental na compreensão e no suporte a indivíduos com TEA.

Os antipsicóticos atípicos (AAPs) foram desenvolvidos para tratar psicose, sendo considerados alternativas mais seguras aos antipsicóticos tradicionais. Compostos como clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprazidona e aripiprazol, do grupo AAP, são amplamente utilizados no tratamento do autismo. Sua eficácia varia, mas a risperidona destaca-se como tratamento padrão para agressão, excessos de ira e automutilação em crianças, adolescentes e adultos com autismo, sugerindo um papel significativo desses medicamentos nesse contexto.

Este estudo resalta a importância contínua da pesquisa e da colaboração interdisciplinar na busca por respostas mais completas e soluções eficazes para o Transtorno do Espectro Autista. Essas investigações fornecem uma base sólida para futuros estudos e orientam ações que podem melhorar a qualidade de vida das pessoas afetadas pelo TEA e suas famílias.

REFERÊNCIAS

ARBERAS, Claudia; RUGGIERI, Victor. Autism. Genetic and biological aspects. **Medicina**, v. 79, n. Suppl 1, p. 16-21, 2019.

BERNARDI, Maria Martha; KIRSTEN, Thiago Berti; TRINDADE, Mácio Oliveira. Sobre o Autismo, Neuroinflamação e Modelos Animais para o Estudo de Autismo:: Uma Revisão. **Revista Neurociências**, v. 20, n. 1, p. 117-127, 2012.

COUTINHO, J. V. S. C.; BOSSO, Rosa Maria do Vale. Autismo e genética: uma revisão de literatura. **Revista Científica do ITPAC**, v. 8, n. 1, p. 1-14, 2015.

DE OLIVEIRA, Silvane Pereira et al. A INTERVENÇÃO ABA NA VIDA ADULTA OU A IMPORTÂNCIA DA TERAPIA ABA NA INTERVENÇÃO PRECOCE. **Educere-Revista da Educação da UNIPAR**, v. 23, n. 1, p. 482-494, 2023.

DONVAN, John; ZUCKER, Caren, 2017.

DO NASCIMENTO ARAÚJO, Marielle Flávia et al. Autismo, níveis e suas limitações: uma revisão integrativa da literatura. **PhD Scientific Review**, v. 2, n. 05, p. 8-20, 2022.

DOS. PINHEIRO MATOS, Rosana. As Dificuldades de Aprendizagem em Pessoa com Autismo e as Contribuições da Análise do Comportamento Aplicada-ABA.. **Journal of Specialist**, [SI], v. 4 de abril. 2019. ISSN2595-6256. Disponível em: <<http://138.197.159.243/jos/index.php/jos/article/view/119>>. Data de acesso: 15 out. 2023.

FENG, Melhora clínica após suplementação de vitamina D3 no Transtorno do Espectro Autista. Disponível em:<<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1028415X.2015.1123847?journalCode=ynns20>>. Acesso em 14 de outubro de 2023.

FERREIRA, Xavier Palhinhos; DE OLIVEIRA, Guiomar Gonçalves. Autismo e marcadores precoces do neurodesenvolvimento. **Acta Médica Portuguesa**, v. 29, n. 3, p. 168-175, 2016.

FERNANDES, Fernanda Dreux Miranda; AMATO, Cibelle Albuquerque de la Higuera. Análise de Comportamento Aplicada e Distúrbios do Espectro do Autismo: revisão de literatura. In: **CoDAS**. Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia, 2013. p. 289-296.

FEZER, Gabriela Foresti et al. Perinatal features of children with autism spectrum disorder. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 35, p. 130-135, 2017.

FRIGAUX, A.; EVRARD, R.; LIGHEZZOLO-ALNOT, J. ADI-R and ADOS and the differential diagnosis of autism spectrum disorders: Interests, limits and openings. **L'encephale**, v. 45, n. 5, p. 441-448, 2019.

GRIESI-OLIVEIRA, Karina; SERTIÉ, Andréa Laurato. Transtornos do espectro autista: um guia atualizado para aconselhamento genético. **Einstein (São Paulo)**, v. 15, p. 233-238, 2017

GONZÁLEZ, María Cecilia; VASQUEZ, Macarena; HERNANDEZ-CHAVEZ, Marta. Trastorno del espectro autista: Diagnóstico clínico y test ADOS. **Revista chilena de pediatría**, v. 90, n. 5, p. 485-491, 2019.

LAVOR, M. D. L. S. S.; LOPES, C. N.; DAMACENO, M. M. D. P.; DA SILVA, L. A.; ALVES, C. G. C.; FILHO, F. C.; MENINO, M. E. G.; GUEDES, T. A. L. O autismo: aspectos genéticos e seus biomarcadores: uma revisão integrativa / Autism in genetic aspects and biomarkers: an integrative review. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 3274–3289, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n1-258. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/24948>. Acesso em: 15 oct. 2023.

LEBLOND, Claire S. et al. Meta-analysis of SHANK mutations in autism spectrum disorders: a gradient of severity in cognitive impairments. **PLoS genetics**, v. 10, n. 9, p. e1004580, 2014.

LUO, Rui. **Informing Genetic Models of Autism via Transcriptional Network Analysis in Brain and Blood**. 2014. Tese de Doutorado. UCLA.

MARQUES, Daniela Fernandes; BOSA, Cleonice Alves. Protocolo de avaliação de crianças com autismo: evidências de validade de critério. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 31, p. 43-51, 2015.

MARTINS, Juliana dos Santos; CAMARGO, Sígla Pimentel Höher. A adaptação de crianças com autismo na pré-escola: estratégias fundamentadas na Análise do Comportamento Aplicada. **Revista Brasileira de Estudos Pedagógicos**, v. 104, p. e5014, 2023.

MARQUES DA SILVA, Cledson. Autismo e vitamina D: uma revisão da literatura (Brasília-DF), 2015.

NIKOLOV, Roumen; JONKER, Jacob; SCAHILL, Lawrence. Autismo: tratamentos psicofarmacológicos e áreas de interesse para desenvolvimentos futuros. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 28, p. s39-s46, 2006.

NADIA, Bayou et al. Autism: an overview of genetic aetiology. 2008.

ODA, F. S. Análise do comportamento e autismo: Marcos históricos descritos em publicações norteamericanas influentes. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva, [S. l.]*, v. 20, n. 3, p. 86–98, 2018. DOI: 10.31505/rbtcc.v20i3.1218. Disponível em: <https://rbtcc.com.br/RBTCC/article/view/1218>. Acesso em: 15 out. 2023.

ROJAS, Valeria; RIVERA, Andrea; NILO, Nelson. Update in diagnosis and early intervention of Autistic Spectrum Disorder. **Revista chilena de pediatria**, v. 90, n. 5, p. 478-484, 2019.

ROANE, Henry S.; FISHER, Wayne W.; CARR, James E. Applied behavior analysis as treatment for autism spectrum disorder. **The Journal of pediatrics**, v. 175, p. 27-32, 2016.

ROSA, Sandra de Oliveira. Estudo sobre a análise do comportamento aplicada (ABA) e sua contribuição para a inclusão de crianças com transtorno do espectro autista (TEA), graus II e III, no ensino fundamental I. 2022.

Shillingsburg MA, Hansen B, Wright M. Rapport Building and Instructional Fading Prior to Discrete Trial Instruction: Moving From Child-Led Play to Intensive Teaching. *Behav Modif.* 2019 Mar;43(2):288-306. doi: 10.1177/0145445517751436. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29338313.

SIAFIS, Spyridon et al. Pharmacological and dietary-supplement treatments for autism spectrum disorder: a systematic review and network meta-analysis. **Molecular autism**, v. 13, n. 1, p. 1-17, 2022.

TROIANI, Leonice et al. ABRIL MÊS DE CONSCIENTIZAÇÃO MUNDIAL DO AUTISMO. **Anuário Pesquisa e Extensão Unoesc Chapecó**, v. 5, p. e24281-e24281, 2020.

WIŚNIEWIECKA-KOWALNIK, Barbara et al. Application of custom-designed

oligonucleotide array CGH in 145 patients with autistic spectrum disorders. **European Journal of Human Genetics**, v. 21, n. 6, p. 620-625, 2013.

ZANOLLA, T. A. et al. Causas genéticas, epigenéticas e ambientais do Transtorno do Espectro Autista. *Cad Pos-grad Disturb Desenvolv* [Internet]. 2015 [cited 2017 Oct 21]; 15 (2): 29-42.

ZILBOVICIUS, Mônica; MERESSE, Isabelle; BODDAERT, Nathalie. Autismo: neuroimagem. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 28, p. s21-s28, 2006.

