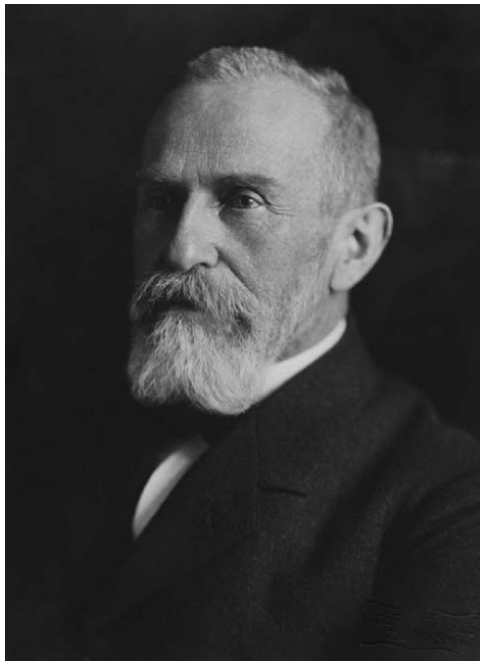




O TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO

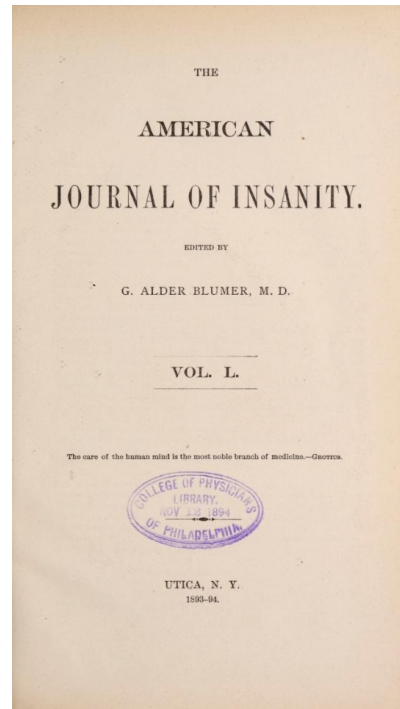
O surgimento da palavra “autismo”

Eugen Bleuler



1857 - 1939

- Psiquiatra suíço
- Primeiro a utilizar o termo “autístico” - 1913



AUTISTIC THINKING.*

By PROF. E. BLEULER,
Director Psychiatric Clinic, University of Zurich.

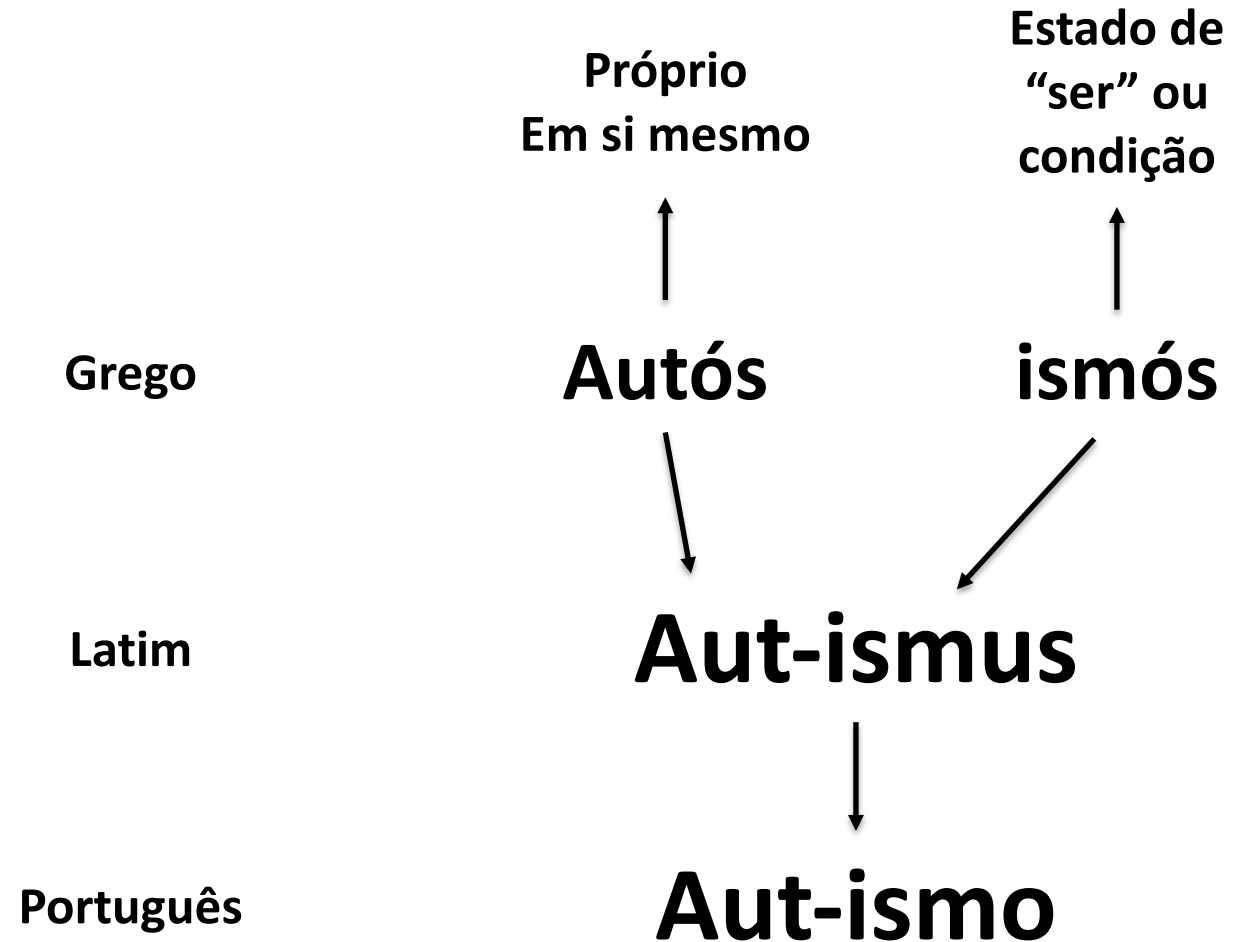
A schizophrenic inmate of an asylum enters a room in a country inn, goes to bed and can only be removed by force, for he expects the Queen of Holland, who wishes to marry him, to arrive at any moment. He is a little, ungainly creature who never in all his life has known any but the most miserable surroundings. He is without a single advantage of mind, body or estate. It is impossible that the Queen of Holland should know anything of this poor patient in Switzerland, and if she did, he certainly would be the last man she could wish to marry. Neither the patient nor his intended bride has taken any of the preliminary steps necessary for a wedding. Neither for the civil ceremony nor for the celebration of the day itself is anything prepared. But all that does not prevent our patient from intending to become Prince Consort upon that day.

The thinking of this patient, which represents a very common type, appears to be sheer nonsense. He imagines something absolutely impossible, and what is more, he believes it to be reality. Its contradictions to reality do not exist for him.

If, however, we don't touch these things, the patient seems to be quite reasonable. He works all the week like a healthy man and goes for a walk on Sundays like ordinary people. Here he thinks rightly and reckons with reality as it is. His thinking, therefore, is not disturbed in all directions. Moreover, there is method in his madness. To marry a princess would naturally be the height of human happiness to any poor unfortunate devil. Our *fairy tales* testify to this. *And it is just a fairy tale with which our friend has to do*, only after a somewhat different fashion than with us rational mortals. He does not *tell* a fairy tale, he does not *read* one, he *lives* his fairy tale. Let us hold this in our minds, and it will at once bring the abnormal man nearer to us healthy ones.

* Address delivered at the opening exercises of the Henry Phipps Psychiatric Clinic, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Md., April 16-18, 1913.

O surgimento da palavra “autismo”



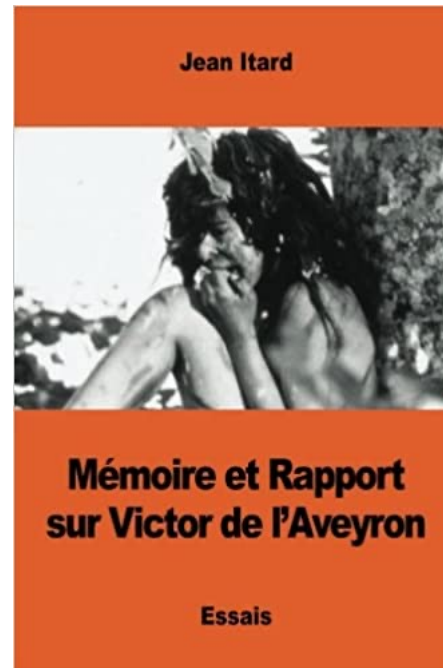
Crianças autistas sempre existiram

- Crianças selvagens
- Isoladas do convívio humano nos primeiros anos de vida e “criadas” por animais
- A “criança selvagem” de Aveyron surgiu dos bosques próximos ao povoado em 1800

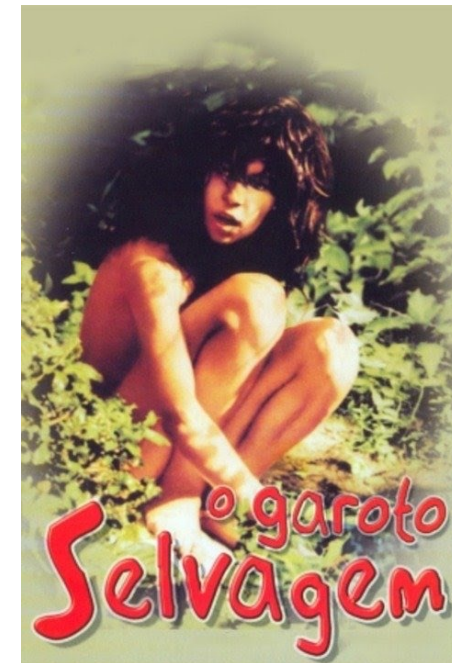
Victor de Aveyron



1788 - 1828



**Adotado pelo educador francês
Jean Marc Gaspard Itard**



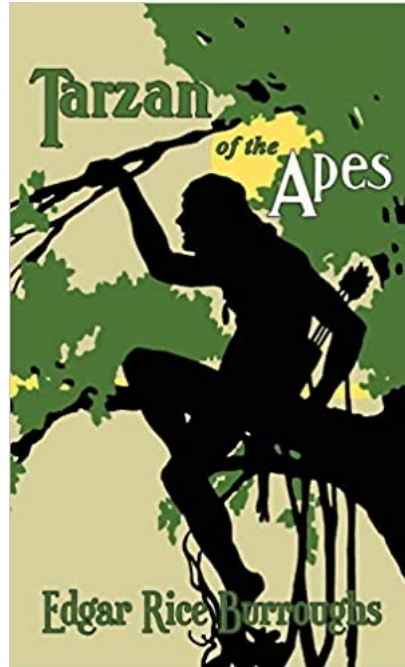
1970

Crianças autistas sempre existiram

- Crianças selvagens
- Lendas e folclore



Mowgli – “O livro da selva”,
de Rudyard Kipling



Tarzan, de Edgar Rice
Burroughs



Rômulo e Remo

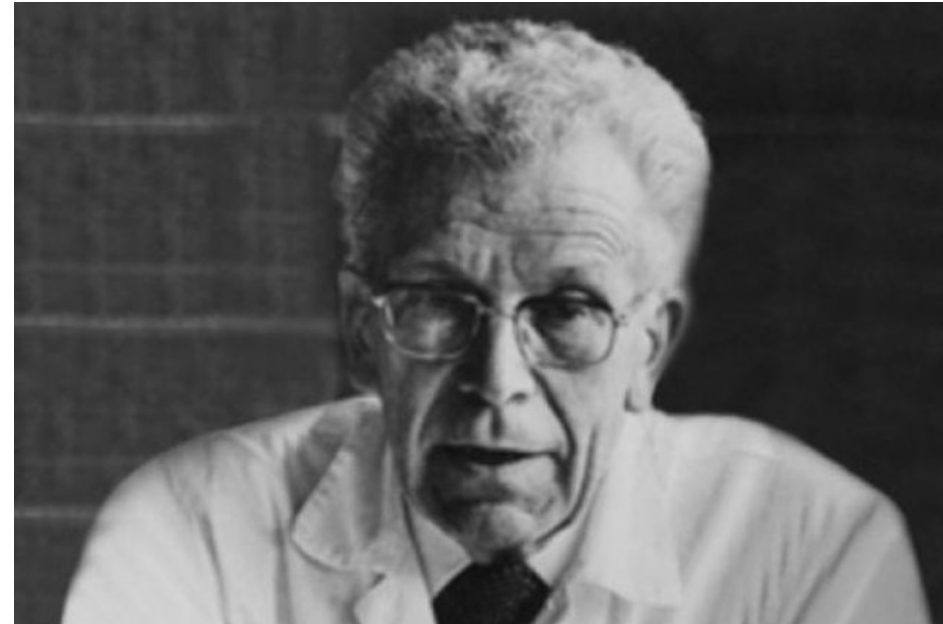
Os pioneiros

Leo Kanner



1894 - 1981

Hans Asperger



1906 - 1980

Os pioneiros

Leo Kanner



1894 - 1981

- **Psiquiatra austríaco**
- **Judeu, muda-se para os EUA em 1924, aos 36 anos**
- **Especializa-se em psiquiatria infantil**



**Clínica Psiquiátrica Henry Phipps
Universidade Johns Hopkins - 1930**

Os pioneiros

Leo Kanner



1894 - 1981

- Autor do primeiro livro sobre Psiquiatria Infantil
- Em 1943 publica um artigo sobre 11 crianças, na revista “The Nervous Child”

PATHOLOGY

To understand and measure emotional qualities is very difficult. Psychologists and educators have been struggling with that problem for years but we are still unable to measure emotional and personality traits with the exactness with which we can measure intelligence.

—ROSE ZELIGS in *Glimpses into Child Life**

AUTISTIC DISTURBANCES OF AFFECTIVE CONTACT

By LEO KANNER

SINCE 1938, there have come to our attention a number of children whose condition differs so markedly and uniquely from anything reported so far, that each case merits—and, I hope, will eventually receive—a detailed consideration of its fascinating peculiarities. In this place, the limitations necessarily imposed by space call for a condensed presentation of the case material. For the same reason, photographs have also been omitted. Since none of the children of this group has as yet attained an age beyond 11 years, this must be considered a preliminary report, to be enlarged upon as the patients grow older and further observation of their development is made.

Os pioneiros

Leo Kanner



1894 - 1981

- Incapacidade de desenvolver relações com pessoas
- Atraso na aquisição da fala
- Uso não comunicativo da fala após o seu desenvolvimento
- Ecolalia tardia
- Reversão pronominal
- Estereotipias e atividades lúdicas repetitivas
- Insistência obsessiva na manutenção “do mesmo”
- Falta de imaginação
- Boa memória “mecânica” (por repetição)
- Aspecto físico normal
- As anormalidades já são evidentes na infância

Os pioneiros

Hans Asperger

- **Pediatra austríaco**
- **Provável envolvimento com o regime nazista**



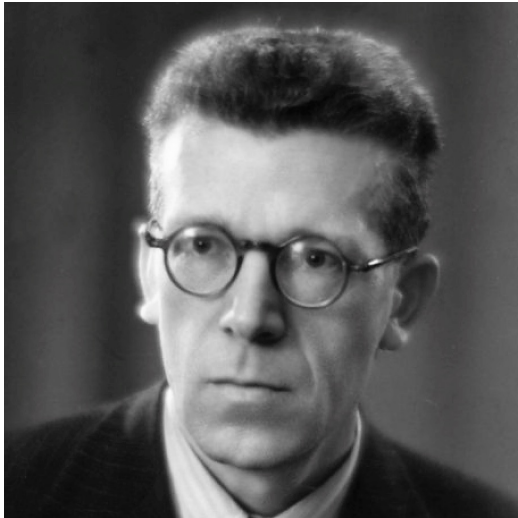
1906 - 1980



**Enfermaria para Pedagogia Terapêutica
da Clínica Pediátrica da
Universidade de Viena**

Os pioneiros

Hans Asperger



1906 - 1980

- Em 1944 publica um artigo sobre 4 crianças, na revista “Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten”
- A Psicopatia Autista na Infância

(Aus der Wiener Universitäts-Kinderklinik [Vorstand: Prof. *Franz Hamburger*].)

Die „Autistischen Psychopathen“ im Kindesalter¹.

Von

Doz. Dr. Hans Asperger,
Leiter der Heilpädagogischen Abteilung der Klinik.
(Eingegangen am 8. Oktober 1943.)

Problemstellung.

Ordnung und Erkenntnis des Aufbaues der Dinge ist eines der letzten Ziele der Wissenschaft. In der Fülle der Erscheinungen des Lebens, die voller Gegensätze sind, die mit verschwimmenden Grenzen in einander übergehen, sucht der denkende Mensch dadurch einen festen Standpunkt zu finden, daß er den einzelnen Erscheinungen einen Namen gibt, sie abgrenzt gegen die anderen Erscheinungen, Zusammenhänge, Ähnlichkeiten und Gegensätze feststellt, kurz, die Dinge in eine Ordnung, in ein System bringt. Diese Arbeit ist eine wesentliche Voraussetzung des Erkennens.

Os pioneiros

Hans Asperger



1906 - 1980

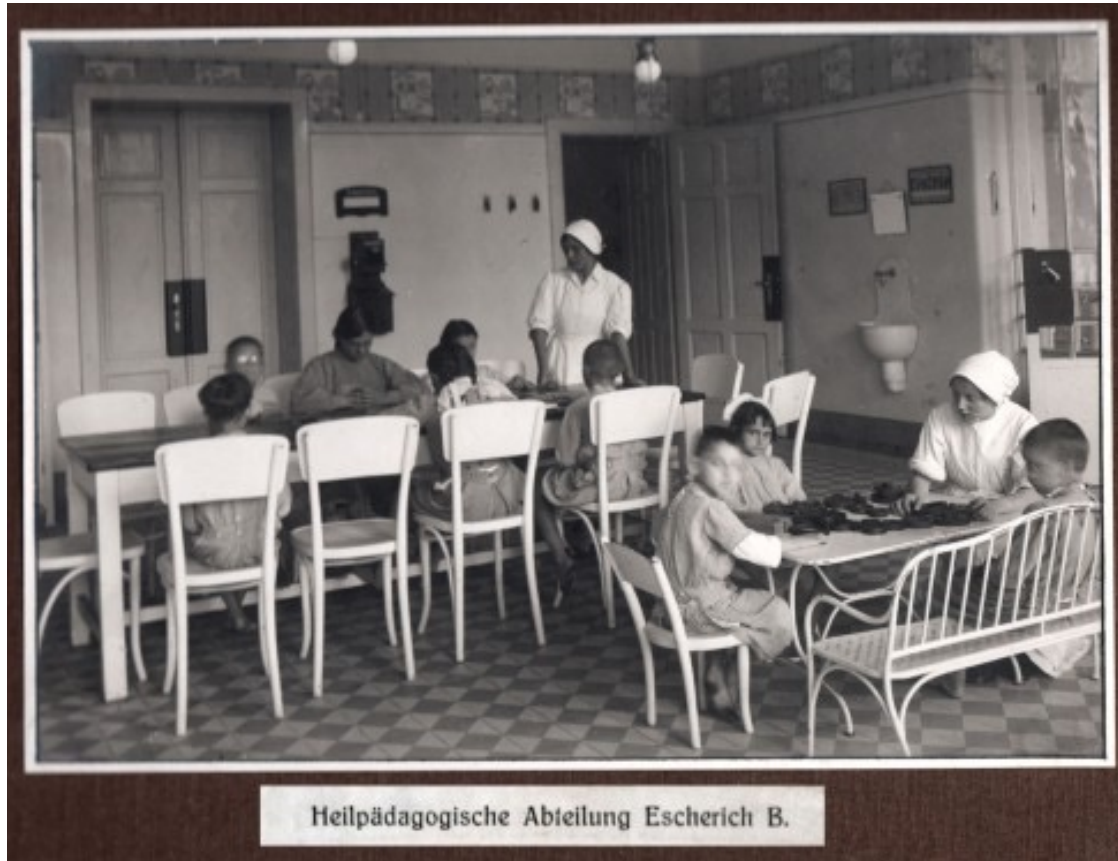
- Meninos com dificuldades sociais graves
- Interesses especiais exóticos
- Problemas motores: “desajeitados”
- Precocidade e boas habilidades verbais: “pequenos professores”
- História familiar

Os pioneiros



**Edifício da Clínica Infantil da
Universidade de Viena – Fotografia de 2019**

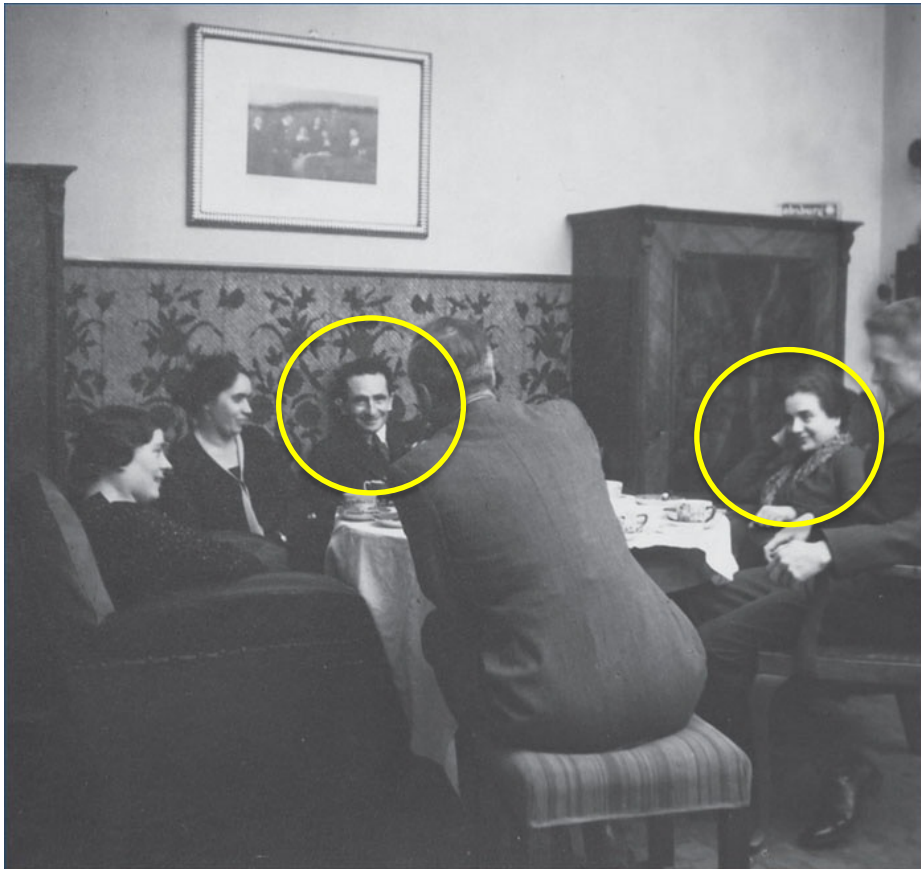
Os pioneiros



**Enfermaria de Pedagogia Terapêutica da Clínica Infantil da
Universidade de Viena – Fotografia da década de 1920**

- **Fundada em 1911**
- **Psiquiatra austríaco
Erwin Lazar (1877 – 1932)**
- **Aluno de Eugen Bleuler**
- **Maioria dos atendimentos
ambulatoriais**
- **21 leitos para internação**
- **Os médicos aprendiam
observando as crianças
brincando**

Os pioneiros



1933

- **Anni Weiss – psicóloga e judia**
- **George Frankl – psiquiatra e judeu**
- **Se apaixonam durante o trabalho na enfermaria**
- **Anni Weiss é demitida em 1934 e emigra para os EUA**
- **George Frankl emigra para os EUA em 1937, com a ajuda de Kanner, e se torna seu assistente**

Os pioneiros

Grunya Sukhareva



1891 - 1981

- **Psiquiatra ucraniana / soviética e judia**
- **Nome mais famoso da psiquiatria infantil na Rússia**

Шизоидные психопатии в детском возрасте.

Д-ра Г. Е. Сухаревой.

Всякая работа на материале психопатических личностей неизбежно начинается с указания на то, что эта область наименее изученная в психиатрии. Особенно это относится к детскому возрасту. Здесь дифференциальная диагностика психопатий значительно труднее. Многие синдромы, входящие в состав клинической картины психопатии взрослых, у детей являются еще физиологическими феноменами. Некоторая дисгармоничность в развитии отдельных функций, некоторая неровность в сфере чувств и воли у детей еще в пределах нормальных вариаций. Эпидемия энцефалита последних лет заставила пересмотреть понятие о детских психопатиях: разнообразные психические изменения после энцефалита наводят на мысль о том, что многое, до сих пор диагностировавшееся как психопатия, есть лишь residua энцефалита и других заболеваний мозга. Дифференциально-диагностические затруднения возникают также при отграничении психопатий от тех экзогенных психопатических наслоений (под влиянием плохой среды и воспитания), которые так часты у детей, благодаря их повышенной реактивности. Все это говорит за то, что в вопросе изучения детских психопатий, мы стоим лишь в начале пути. Для дальнейшего продвижения вопроса необходимо накопление клинического материала, обработанного в свете современной психиатрии.

Artigo de 1925

A evolução do diagnóstico a partir de Kanner



A evolução do diagnóstico a partir de Kanner



A evolução do diagnóstico a partir de Kanner

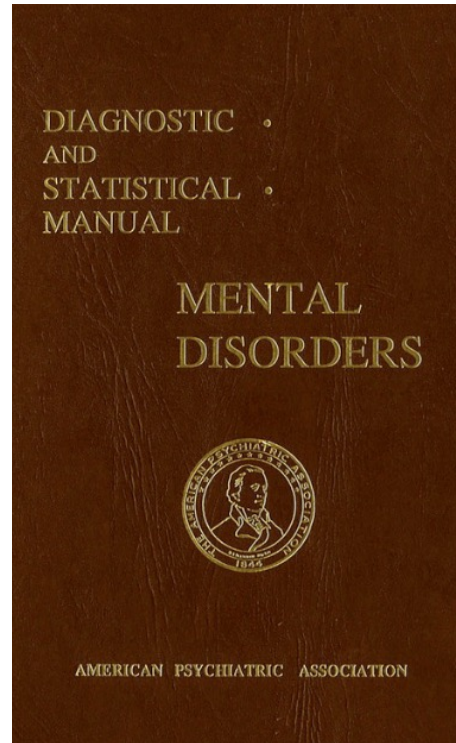
Leo Kanner



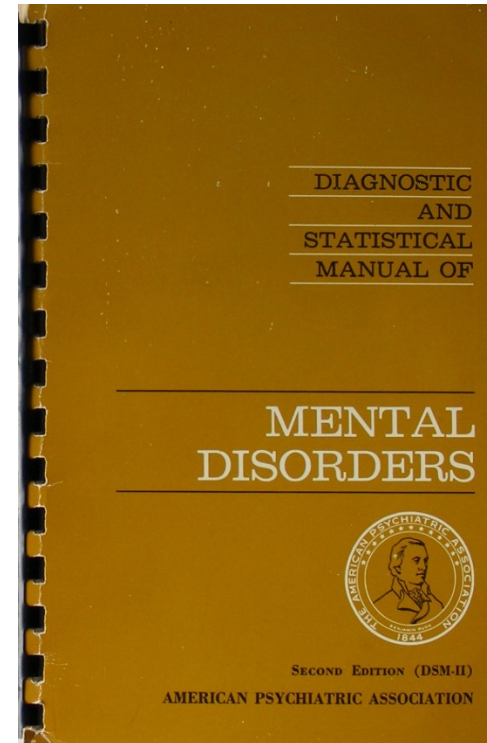
1894 - 1981

- A partir da descrição do trabalho seminal em 1943, o interesse sobre o tema aumenta gradualmente
- Nas duas décadas seguintes havia um movimento forte que via o autismo como uma manifestação precoce da esquizofrenia
- Forte influência da psicanálise
- Autismo seria uma condição que ocorreria em “famílias ricas e bem educadas”

A evolução do diagnóstico a partir de Kanner

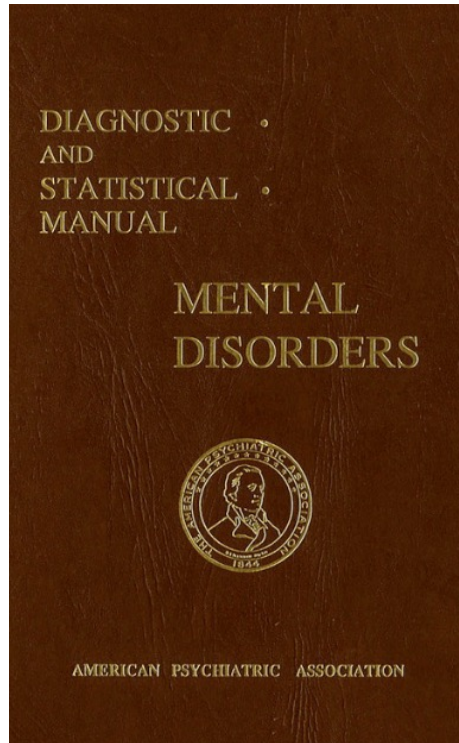


1952



1968

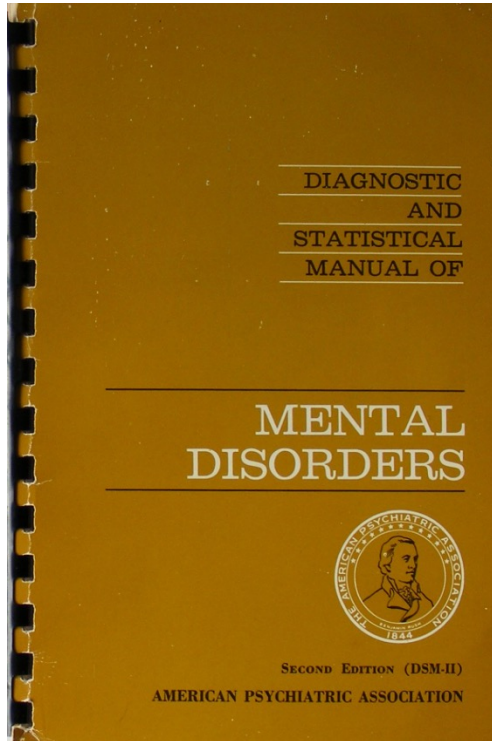
A evolução do diagnóstico a partir de Kanner



1952

- **Reação esquizofrênica, tipo infantil**
- **“Aqui serão classificadas as reações esquizofrênicas que ocorrem antes da puberdade. O quadro clínico pode ser diferente das reações esquizofrênicas que ocorrem em outros períodos de idade, devido à imaturidade e plasticidade do paciente no momento do início da reação. As reações psicóticas em crianças, manifestando-se principalmente com autismo, serão classificadas aqui.”**

A evolução do diagnóstico a partir de Kanner



1968

- Esquizofrenia, tipo infantil
- “Esta categoria é para casos em que os sintomas esquizofrênicos aparecem antes da puberdade. A condição pode se manifestar por comportamento autista, atípico e retraído; falha em desenvolver uma identidade separada da mãe; e desigualdade geral, imaturidade grosseira e inadequação de desenvolvimento. Esses defeitos de desenvolvimento podem resultar em retardo mental, que também deve ser diagnosticado.”

A evolução do diagnóstico a partir de Kanner

Michael Rutter



1933 - 2021

Journal of Autism and Childhood Schizophrenia, 1972, 2, 4, 315–337

Childhood Schizophrenia Reconsidered¹

MICHAEL RUTTER

Institute of Psychiatry, London, England

A evolução do diagnóstico a partir de Kanner

Michael Rutter



1933 - 2021

- **Nascido no Líbano, onde seu pai era médico. Mudou-se para Londres aos 4 anos de idade**
- **Mora dos 7 aos 11 anos nos EUA, fugindo da Guerra**
- **Primeira pessoa a ser nomeada como professor de psiquiatria infantil no Reino Unido**
- **Descrito como “pai da psiquiatria infantil”**
- **Cerca de 400 artigos científicos**

A evolução do diagnóstico a partir de Kanner

Michael Rutter



1933 - 2021

- **1977** – Primeiro estudo em gêmeos sugerindo um forte base genética

[Published: 24 February 1977](#)

Genetic influences and infantile autism

[SUSAN FOLSTEIN](#) & [MICHAEL RUTTER](#)

[Nature](#) 265, 726–728 (1977) | [Cite this article](#)

- **1973** – Estudo pioneiro a demonstrar a importância de um tratamento estruturado, focado em terapias comportamentais

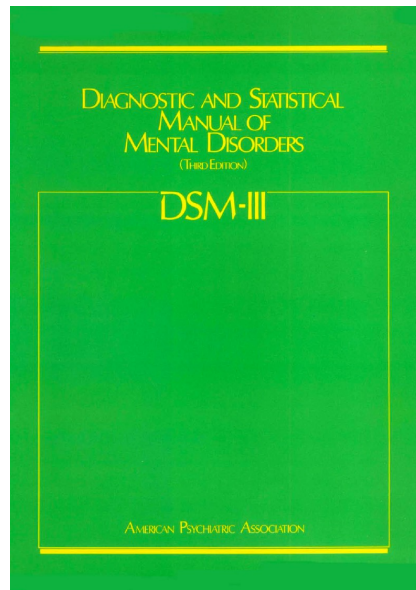


SPECIAL EDUCATIONAL TREATMENT OF AUTISTIC CHILDREN: A COMPARATIVE STUDY–1. DESIGN OF STUDY AND CHARACTERISTICS OF UNITS

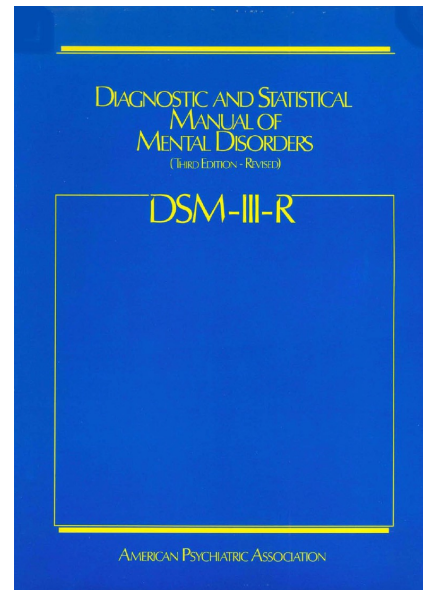
Lawrence Bartak, Michael Rutter

First published: September 1973 | <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1973.tb01185.x> | Citations: 74

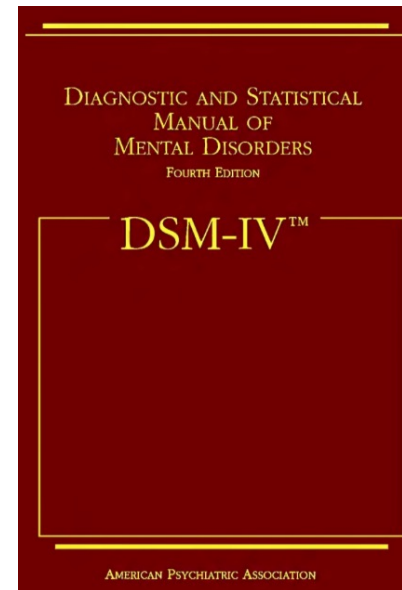
A evolução do diagnóstico a partir de Kanner



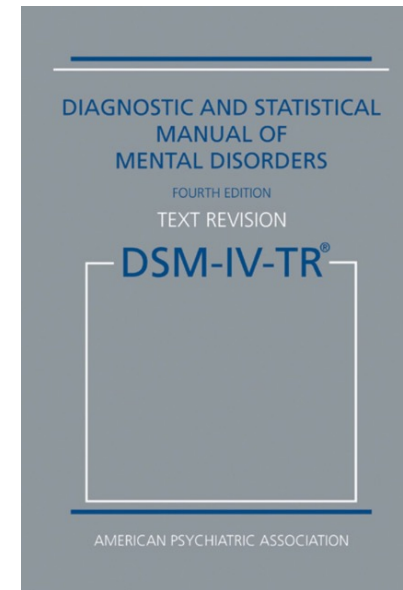
1980



1987

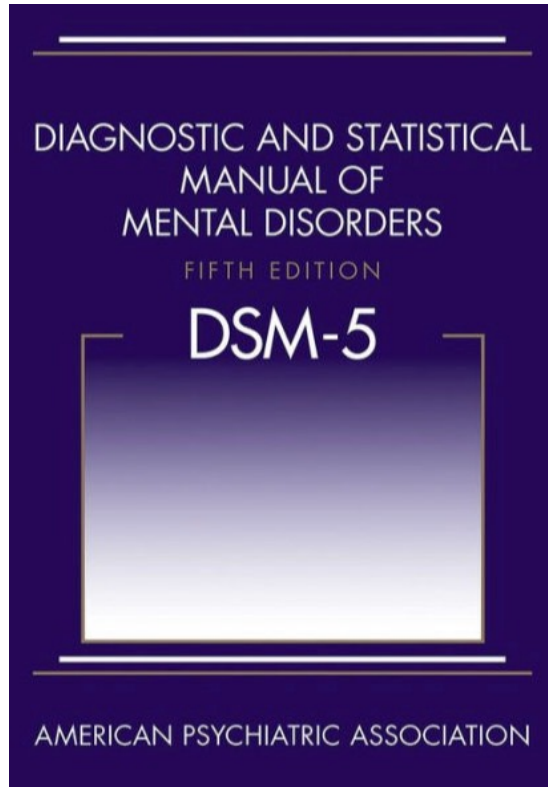


1994

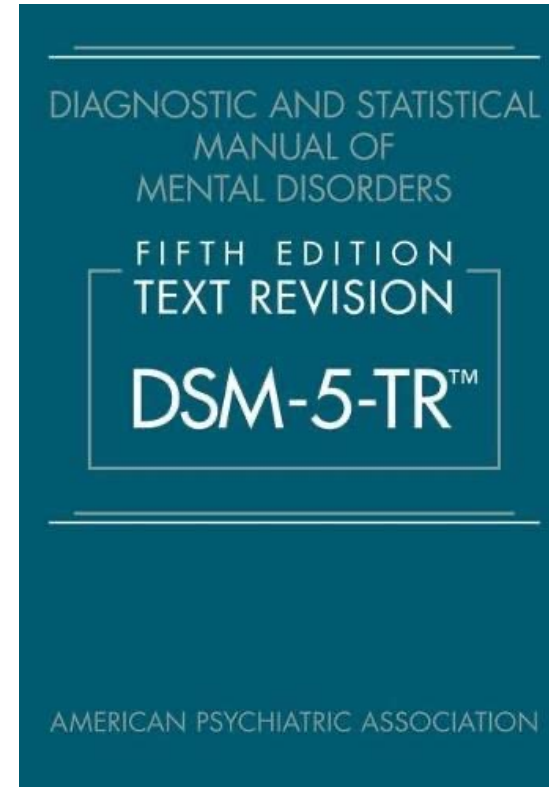


2000

O diagnóstico é clínico, baseado nos critérios do DSM-5



2013



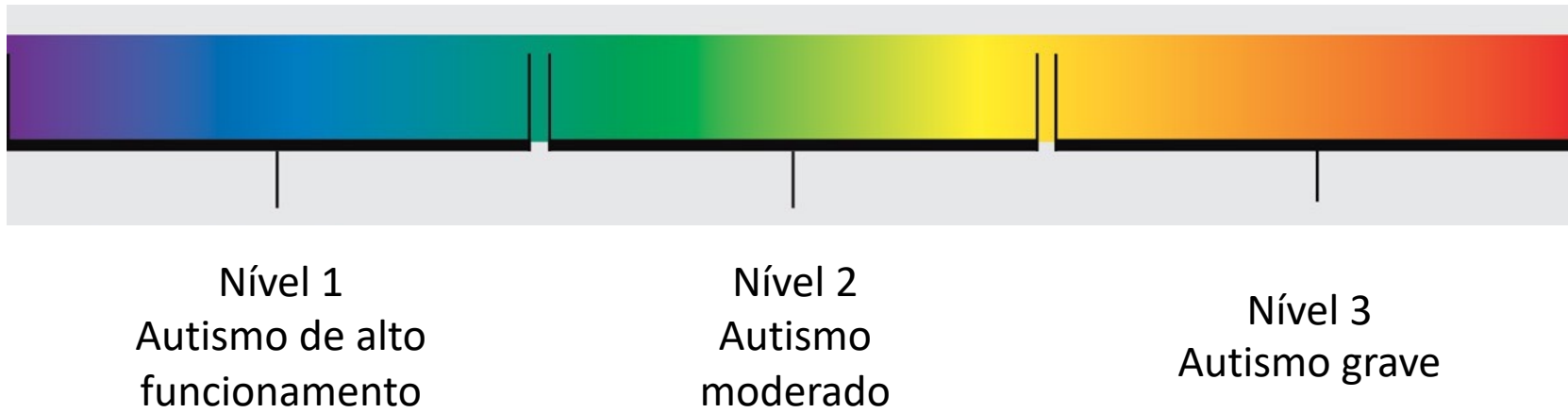
2022

O autismo é uma condição extremamente heterogênea

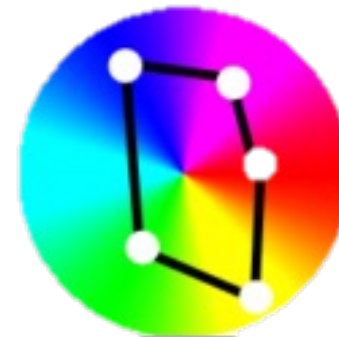
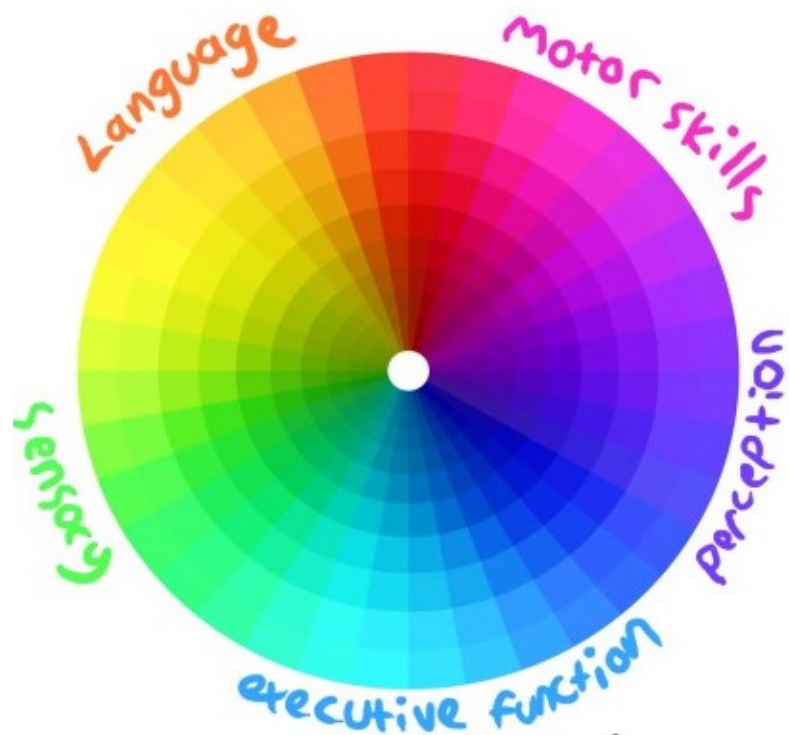
- Grande diversidade de manifestações, que se combinam em diferentes padrões
- Grande variabilidade fenotípica ao longo do tempo
- Superposição de sintomas com outros transtornos psíquicos



A evolução do diagnóstico categórico para dimensional



O autismo é uma condição extremamente heterogênea



O elemento comum a todas as pessoas com autismo

Comportamento atípico mal-adaptativo

Sinais de alerta para o transtorno do espectro autista

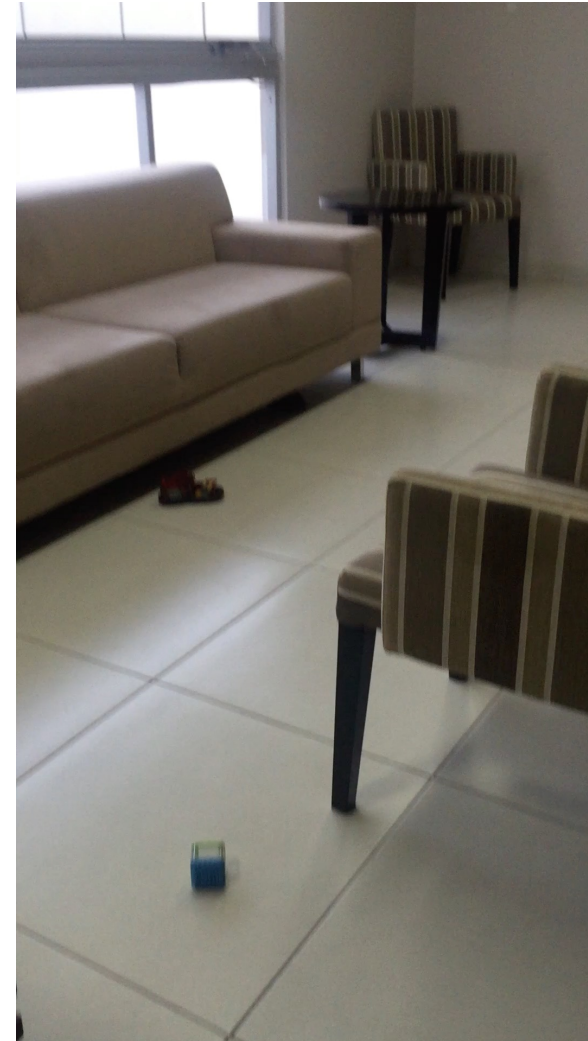
**Classificados de acordo com os
critérios do DSM-5**

Sinais de alerta para o transtorno do espectro autista

A. Déficits na comunicação e interação social

• Déficits na reciprocidade socioemocional

- ✓ Não responde ao ser chamado pelo nome aos 9 meses de idade *
- ✓ Não demonstra expressões faciais como feliz, triste, zangado e surpreso aos 9 meses de idade
- ✓ Não joga jogos interativos simples como o esconde-achou aos 12 meses de idade
- ✓ Não percebe quando os outros estão magoados ou tristes aos 24 meses de idade
- ✓ Tem dificuldade para entender os sentimentos das outras pessoas ou falar sobre os próprios sentimentos aos 36 meses de idade ou mais



Sinais de alerta para o transtorno do espectro autista

A. Déficits na comunicação e interação social

- **Déficits nos comportamentos comunicativos não verbais usados para interação social**

- ✓ Evita ou não mantém contato visual *
- ✓ Usa poucos ou nenhum gesto com 12 meses de idade (por exemplo, não dá tchau, não joga beijo)
- ✓ Não aponta ou olha para o que você aponta aos 18 meses de idade
- ✓ Usa o corpo de outra pessoa como “instrumento”
- ✓ Não joga jogos com troca de turnos aos 60 meses de idade



Sinais de alerta para o transtorno do espectro autista

A. Déficits na comunicação e interação social

- Déficits para desenvolver, manter e compreender relacionamentos
 - ✓ Não compartilha interesses com outras pessoas (por exemplo, não mostra a você um objeto de que gosta aos 18 meses de idade)
 - ✓ Não finge estar brincando (por exemplo, não finge "alimentar" uma boneca aos 30 meses de idade)
 - ✓ Mostra pouco interesse em colegas*
 - ✓ Não joga jogos com tomada de turnos aos 60 meses de idade
 - ✓ Não finge estar brincando (por exemplo, não finge "alimentar" uma boneca aos 30 meses de idade)



Sinais de alerta para o transtorno do espectro autista

B. Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades

1. Movimentos de segmentos corporais, uso de objetos ou fala estereotipados ou repetitivos



Sinais de alerta para o transtorno do espectro autista

B. Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades

1. Movimentos de segmentos corporais, uso de objetos ou fala estereotipados ou repetitivos



Sinais de alerta para o transtorno do espectro autista

B. Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades

1. Movimentos de segmentos corporais, uso de objetos ou fala estereotipados ou repetitivos



Sinais de alerta para o transtorno do espectro autista

B. Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades

1. Movimentos de segmentos corporais, uso de objetos ou fala estereotipados ou repetitivos



Sinais de alerta para o transtorno do espectro autista

B. Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades

1. Movimentos de segmentos corporais, uso de objetos ou fala estereotipados ou repetitivos



Sinais de alerta para o transtorno do espectro autista

B. Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades

2. Insistência nas mesmas coisas, adesão inflexível a rotinas ou padrões ritualizados de comportamento verbal ou não verbal

- ✓ Sofrimento extremo em relação a pequenas mudanças
- ✓ Dificuldades com transições
- ✓ Padrões rígidos de pensamento e comportamento
- ✓ Rituais de saudação
- ✓ Necessidade de fazer o mesmo caminho ou ingerir os mesmos alimentos

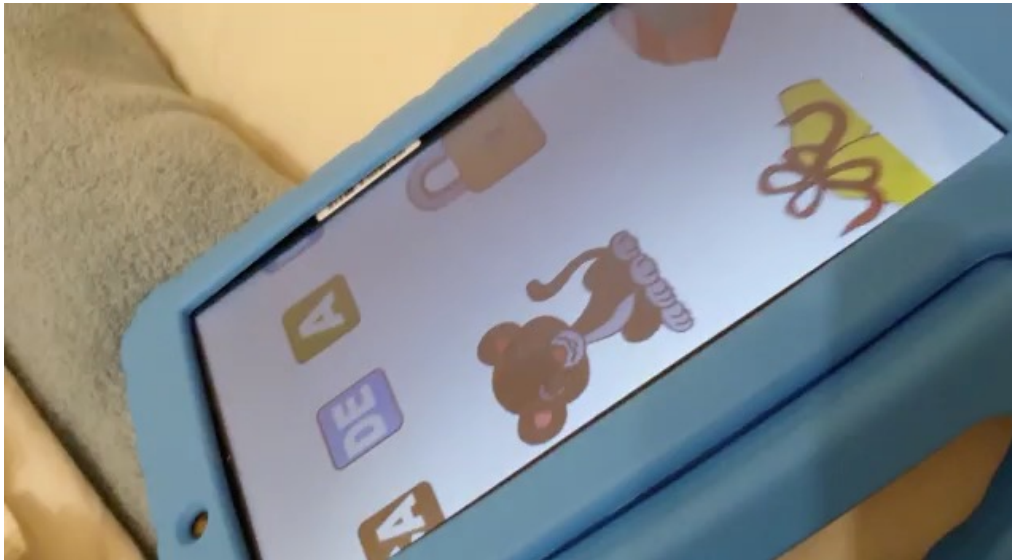


Sinais de alerta para o transtorno do espectro autista

B. Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades

3. Interesses fixos e altamente restritos que são anormais em intensidade ou foco

- ✓ Forte apego ou preocupação com objetos incomuns
- ✓ Interesses excessivamente circunscritos ou perseverativos

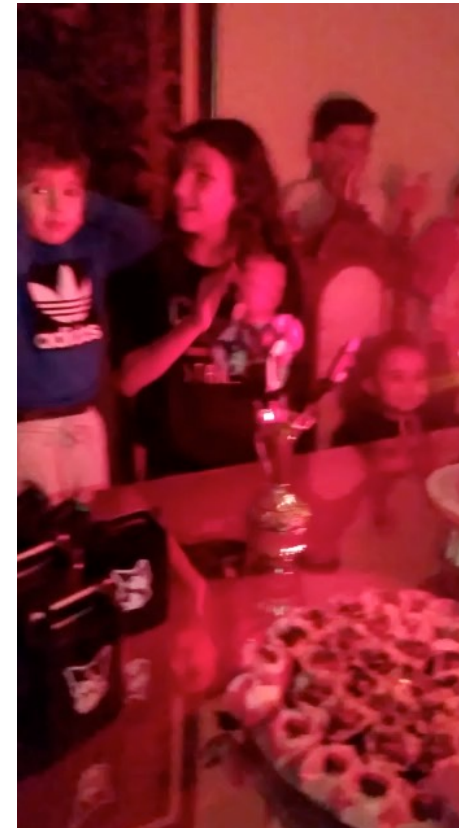


Sinais de alerta para o transtorno do espectro autista

B. Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades

4. Hiper ou hiporreatividade a estímulos sensoriais ou interesse incomum por aspectos sensoriais do ambiente

- ✓ Indiferença aparente a dor ou temperatura
- ✓ Respostas exagerada a sons
- ✓ Comportamentos inadequados como cheirar ou lamber objetos
- ✓ Fascinação por luzes ou movimentos



Sinais de alerta para o transtorno do espectro autista

Em adolescentes e adultos

- Problemas para fazer amizades
- Acham mais fácil fazer amizades online
- Evitam o contato visual
- Dificuldades com pistas sociais e linguagem corporal
- Interpretação errada de conversas
- Expressam que eles “não se encaixam”
- Inflexibilidade ou rigidez de pensamento (pensamento "preto ou branco")
- Dificuldades de processamento sensorial
- Baixa autoestima
- Dificuldade para entender ou falar sobre sentimentos
- Níveis de ansiedade que parecem excessivos em comparação com a situação que os desencadeou
- Humor rebaixado ou depressão
- Desejo de se retirar do mundo exterior

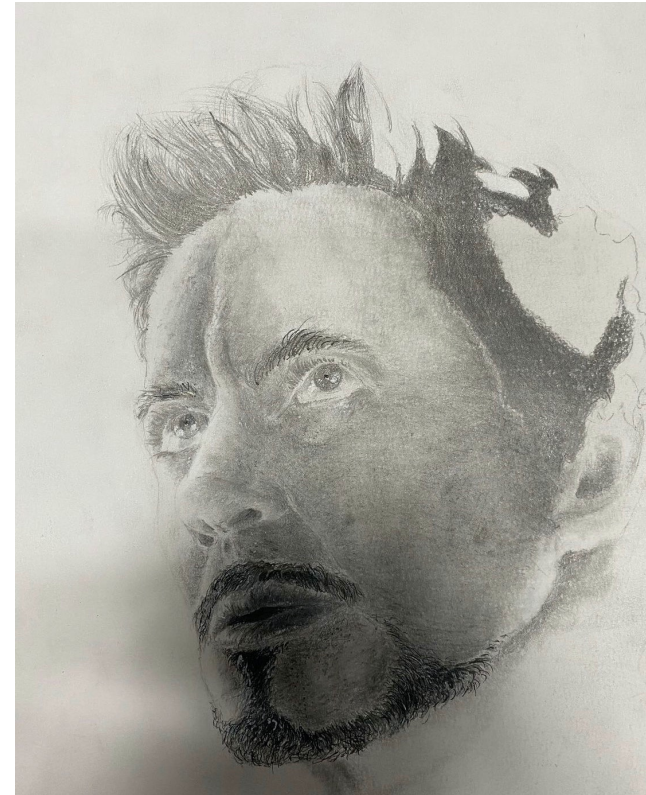


Pistas importantes para o diagnóstico

- **Uso instrumental dos cuidadores**
- **Regressão**
 - ✓ **Aproximadamente um terço das crianças com autismo**
 - ✓ **Idade média de ocorrência – 18 meses**
- **Dissociação entre o desenvolvimento da fala e o da leitura**

Síndrome de Savant, síndrome do sábio ou “savantismo”

- **Condição rara, na qual o indivíduo apresenta habilidade em uma ou mais áreas e que contrastam, de forma extraordinária, com as demais habilidades cognitivas apresentadas pelo indivíduo**
- **Muito mais frequente em homens**
- **Cerca de 75% dos casos de síndrome de Savant tem autismo**



Síndrome de Savant, síndrome do sábio ou “savantismo”

- **Cinco categorias de habilidades:**
 - ✓ **Cálculos de calendários**
 - ✓ **Música**
 - ✓ **Arte**
 - ✓ **Habilidades matemáticas**
 - ✓ **Habilidades mecânicas ou de organização espacial**



Há uma epidemia de autismo?

- **A prevalência do autismo aumentou 30-40 vezes ao longo das últimas 2 décadas**
 - ✓ Houve aumento real do número de casos?
 - ✓ Houve aumento do diagnóstico?
 - ✓ Ambos?

- **Agentes envolvidos com os cuidados de pessoas com autismo:**
 - ✓ Familiares e suas associações
 - ✓ Profissionais de saúde e habilitação
 - ✓ Profissionais de educação e estabelecimentos de ensino
 - ✓ Governos e empresas de saúde suplementar

Dados da literatura científica



Estados Unidos



- O CDC passou a monitorar a prevalência do autismo em 1996, inicialmente apenas na cidade de Atlanta, capital da Geórgia
- A partir de 2000 – estudos bianuais em diversas localidades dos EUA. O último relatório (2018) incluiu 11 locais: Arizona, Arkansas, Califórnia, Geórgia, Maryland, Minnesota, Missouri, New Jersey, Tennessee, Utah e Wisconsin
- Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) Network

Dados da literatura científica



Estados Unidos



- **Screening sistemático de bases de dados e registros (relativos à saúde, provimento de serviços para transtornos do neurodesenvolvimento, educação especial), construindo um registro com múltiplas informações**
- **Posteriormente, as informações coletadas no registro de uma determinada criança são examinadas, a fim de se avaliar se ela pode ser diagnosticada com autismo.**

Dados da literatura científica

- CDC Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network
- Crianças de 8 anos de idade

Study Year	2000	2002	2006	2008	2010	2012	2014	2016
States (nr.)	6	14	11	14	11	11	11	11
Population	187,761	407,578	308,038	337,093	363,749	346,978	325,483	275,419
Prevalence								
Overall	6.7 (1:150)	6.6 (1:150)	9.0 (1:110)	11.3 (1:88)	14.7 (1:68)	14.6 (1:68)	16.8 (1:59)	18.5 (1:54)
Range	4.5 WV 9.9 NJ	3.3 AL 10.6 NJ	4.2 FL 12.1 AZ, MO	4.8 AL 21.2 UT	5.7 AL 21.9 NJ	8.2 MD 24.6 NJ	13.1 AR 29.3 NJ	13.1 CO 31.4 NJ
IQ								
% IQ ≤70	(40%–62%)	45% (33%–59%)	41% (29%–51%)	38% (13%–54%)	31% (18%–37%)	32% (20%–50%)	31% (27%–39%)	33% (25%–42%)
Sex								
Males	10.3	10.2	14.5	18.4	23.7 (1:42)	23.6 (1:42)	26.6 (1:38)	29.7 (1:34)
Females	2.9	2.4	3.2	4.0	5.3 (1:189)	5.3 (1:189)	6.6 (1:152)	6.9 (1:145)
M:F	3.6:1	4.2:1	4.5:1	4.6:1	4.5:1	4.5:1	4.0:1	4.3:1
Ethnicity								
White, non-Hispanic	4.5–11.3	7.0	9.9	12.0	15.8	15.5	17.2	18.5
Black, non-Hispanic	5.3–10.6	5.5	7.2	10.2	12.3	13.2	16.0	18.3
Hispanic	<i>na</i>	3.7	5.9	7.9	10.8	10.1	14.0	15.4
Asian/Pacific Islander	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	12.3	11.3	13.5	17.9

AL Alabama, AR Arkansas, AZ Arizona, CO Colorado, FL Florida, MD Maryland, MO Missouri, NJ New Jersey, UT Utah, WV West Virginia. Italics indicates data computed from information reported in original papers.

Dados da literatura científica

- CDC Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network

Study Year	2000	2002	2006	2008	2010	2012	2014	2016
States (nr.)	6	14	11	14	11	11	11	11
Population	187,761	407,578	308,038	337,093	363,749	346,978	325,483	275,419
Prevalence								
Overall	6.7 (1:150)	6.6 (1:150)	9.0 (1:110)	11.3 (1:88)	14.7 (1:68)	14.6 (1:68)	16.8 (1:59)	18.5 (1:54)
Range	4.5 WV	3.3 AL	4.2 FL	4.8 AL	5.7 AL	8.2 MD	13.1 AR	13.1 CO
IQ								
% IQ ≤70	(40%–62%)	45% (33%–59%)	41% (29%–51%)	38% (13%–54%)	31% (18%–37%)	32% (20%–50%)	31% (27%–39%)	33% (25%–42%)
Sex								
Males	10.3	10.2	14.5	18.4	23.7 (1:42)	23.6 (1:42)	26.6 (1:38)	29.7 (1:34)
Females	2.9	2.4	3.2	4.0	5.3 (1:189)	5.3 (1:189)	6.6 (1:152)	6.9 (1:145)
M:F	3.6:1	4.2:1	4.5:1	4.6:1	4.5:1	4.5:1	4.0:1	4.3:1
Ethnicity								
White, non-Hispanic	4.5–11.3	7.0	9.9	12.0	15.8	15.5	17.2	18.5
Black, non-Hispanic	5.3–10.6	5.5	7.2	10.2	12.3	13.2	16.0	18.3
Hispanic	<i>na</i>	3.7	5.9	7.9	10.8	10.1	14.0	15.4
Asian/Pacific Islander	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	12.3	11.3	13.5	17.9

AL Alabama, AR Arkansas, AZ Arizona, CO Colorado, FL Florida, MD Maryland, MO Missouri, NJ New Jersey, UT Utah, WV West Virginia. Italics indicates data computed from information reported in original papers.

- Prevalência estimada em 2000: $6,7/1.000 \approx 1/150$
- Prevalência estimada em 2016: $18,5/1.000 \approx 1/54$
- Aumento de cerca de 180%

Dados da literatura científica

Centers for Disease Control and Prevention
MMWR

Morbidity and Mortality Weekly Report

Surveillance Summaries / Vol. 72 / No. 2

March 24, 2023

Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020

- Prevalência estimada em 2020: $27,6/1.000 \approx 1/36$
- Aumento de cerca de 411% em comparação com o ano 2000

Há uma epidemia de autismo?

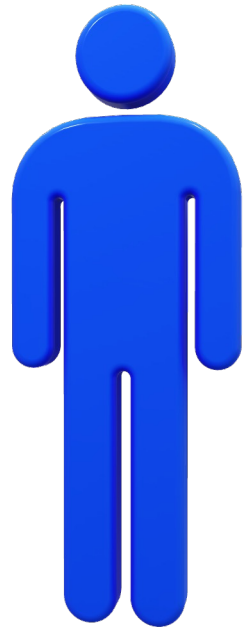
- **Possíveis explicações para o aumento do número de casos**
 - ✓ **Expansão diagnóstica – efeito do “espectro”**
 - ✓ **Inclusão diagnóstica – efeito das comorbidades**
 - ✓ **Substituição diagnóstica**
 - ✓ **Conscientização diagnóstica**
 - ✓ **Acoplamento diagnóstico**
 - ✓ **Resolução diagnóstica ou erro diagnóstico**
 - ✓ **Aumento real devido a fatores comportamentais e ambientais, incluindo epigenéticos**

Qual a minha opinião?

- **Eu identifico 3 fenótipos principais em pacientes com autismo**
 - ✓ **Autismo com deficiência intelectual**
 - ✓ **Autismo sem deficiência intelectual e que apresentou atraso do desenvolvimento da fala**
 - ✓ **Síndrome de Asperger**

Qual a minha opinião?

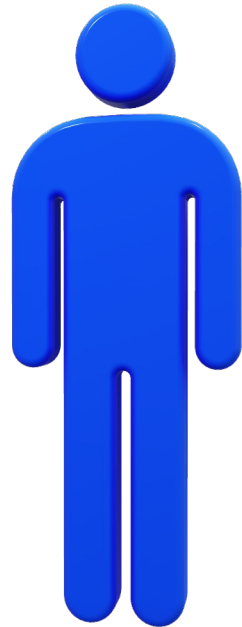
Autismo com deficiência intelectual



- ~~✓ Expansão diagnóstica – efeito do “espectro”~~
- ✓ Inclusão diagnóstica – efeito das comorbidades
- ✓ Substituição diagnóstica
- ~~✓ Conscientização diagnóstica~~
- ✓ Acoplamento diagnóstico
- ~~✓ Resolução diagnóstica ou erro diagnóstico~~
- ~~✓ Aumento real devido a fatores comportamentais e ambientais, incluindo epigenéticos~~

Qual a minha opinião?

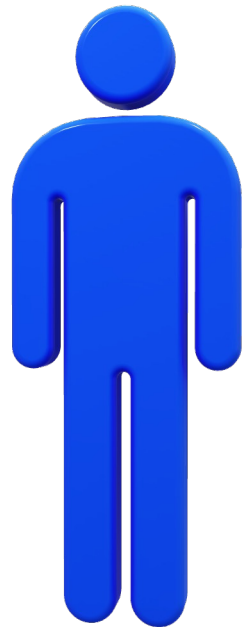
Síndrome de Asperger



- ✓ Expansão diagnóstica – efeito do “espectro”
- ~~✓ Inclusão diagnóstica – efeito das comorbidades~~
- ~~✓ Substituição diagnóstica~~
- ✓ Conscientização diagnóstica
- ✓ Acoplamento diagnóstico
- ~~✓ Resolução diagnóstica ou erro diagnóstico~~
- ~~✓ Aumento real devido a fatores comportamentais e ambientais, incluindo epigenéticos~~

Qual a minha opinião?

Autismo sem deficiência intelectual e que apresentou atraso do desenvolvimento da fala



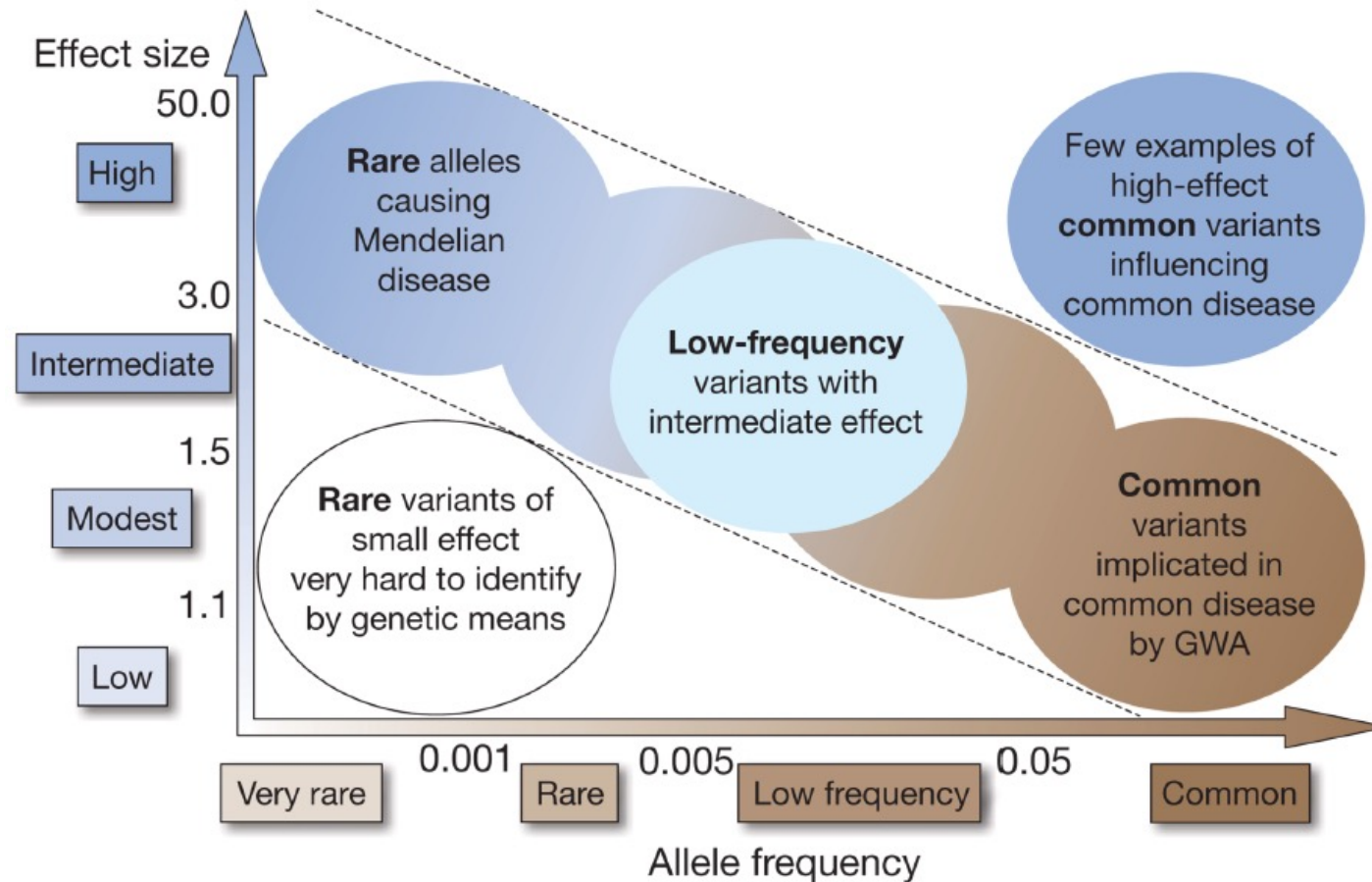
- ✓ Expansão diagnóstica – efeito do “espectro”
- ✓ ~~Inclusão diagnóstica – efeito das comorbidades~~
- ✓ ~~Substituição diagnóstica~~
- ✓ Conscientização diagnóstica
- ✓ Acoplamento diagnóstico
- ✓ Resolução diagnóstica ou erro diagnóstico
- ✓ Aumento real devido a fatores comportamentais e ambientais, incluindo epigenéticos

Quais são as causas do autismo?

**Mas afinal, “quais são as causas”
do autismo?**

Quais são as causas do autismo?

*O autismo resulta de interações complexas entre o genoma e o ambiente,
com uma forte e clara influência genética*



Quais são as causas do autismo?

Quais seriam os fatores de risco ambientais?

- **Fatores pré-natais**
 - ✓ Idade parental > 34 anos
 - ✓ Síndrome metabólica materna
 - ✓ Hemorragia durante a gestação
 - ✓ Infecções maternas durante a gestação – elevação de citocinas inflamatórias
 - ✓ Uso de medicamentos durante a gestação – FAC, antidepressivos, agonistas beta-2-adrenérgicos, paracetamol, talidomida, misoprostol
 - ✓ Metais pesados, poluentes do ar, retardantes de chamas
- **Fatores perinatais**
 - ✓ Pré-termo e pós-termo
 - ✓ Sofrimento fetal agudo
 - ✓ Parto cesárea
- **Fatores pós-natais**
 - ✓ Baixo peso ao nascer
 - ✓ Icterícia
 - ✓ Infecções no período neonatal

Quais são as causas do autismo?

**Cerca de 20% dos indivíduos com autismo têm
uma causa cromossômica ou monogênica identificável**

Quais são as causas do autismo?

Síndrome do X frágil



Variantes raras

- Prevalência – 1 : 7000 homens e 1:11.000 mulheres
- Cerca de 40% dos homens e de 10% das mulheres com a síndrome do X frágil têm autismo
- Diagnóstico: sequenciamento do gene *FMR1* (expansão CGG)

Quais são as causas do autismo?

Síndrome de Phelan-McDermid



Deleção 22q13 ou variantes patogênicas do gene

SHANK3

Variantes raras

- Prevalência – 1 : 100.000 nascidos vivos
- Cerca de 75% das pessoas com a síndrome de Phelan-McDermid têm autismo
- Hipotonia e atraso do desenvolvimento motor
- Dismorfismos faciais menores

Quais são as causas do autismo?

O sequenciamento do exoma vem permitindo a avaliação de alto rendimento em milhares de indivíduos

- Entre 15% e 25% dos casos de autismo são causados por mutações *de novo*

Quais são as causas do autismo?

<i>ADNP</i> ^{56,58}	Activity-dependent neuroprotector homeobox	Cellular nitrogen compound metabolic process, chromatin binding, DNA binding, ion binding, negative regulation of neuron apoptotic process, transcription, DNA-templated
<i>ANK2</i> ^{56,58}	Ankyrin 2, neuronal	ATPase binding, ion channel binding, potassium channel regulator activity, bridging, protein localisation to M-band, protein localisation to T-tubule, regulation of cardiac muscle cell membrane potential, response to methylmercury, SA node cell action potential, spectrin binding, structural constituent of cytoskeleton
<i>ANKRD11</i> ⁵⁸	Ankyrin repeat domain 11	Bone development, face morphogenesis, in utero embryonic development, multicellular organism growth, odontogenesis of dentin-containing tooth, protein binding
<i>ARID1B</i> ^{56,58}	AT rich interactive domain 1B (SWI1-like)	Anatomical structure development, cellular nitrogen compound metabolic process, chromatin remodelling, chromatin-mediated maintenance of transcription, DNA binding, protein binding transcription factor activity, transcription coactivator activity
<i>ASXL3</i> ⁵⁶	Additional sex combs like transcriptional regulator 3	Cellular nitrogen compound metabolic process, DNA binding, ion binding, metal ion binding, regulation of transcription, DNA-templated
<i>BCL11A</i> ⁵⁶	B-cell CLL/lymphoma 11A (zinc finger protein)	DNA binding, ion binding, metal ion binding, negative regulation of dendrite development, negative regulation of protein homo-oligomerisation, nucleic acid binding transcription factor activity, protein heterodimerisation activity, protein sumoylation, RNA polymerase II core promoter proximal region sequence-specific DNA binding
<i>CACNA2D3</i> ⁵⁶	Calcium channel, voltage-dependent, alpha 2/delta subunit 3	Calcium ion transport, ion binding, metal ion binding, regulation of ion transmembrane transport, transmembrane transport, transport, voltage-gated calcium channel activity
<i>CHD2</i> ⁵⁸	Chromodomain helicase DNA binding protein 2	Anatomical structure development, ATP binding, ATP-dependent DNA helicase activity, ATPase activity, cellular nitrogen compound metabolic process, cellular response to DNA damage stimulus, chromatin modification, core promoter sequence-specific DNA binding, DNA binding, DNA duplex unwinding, DNA metabolic process, helicase activity
<i>CHD8</i> ^{56,58}	Chromodomain helicase DNA binding protein 8	Armadillo repeat domain binding, ATP-dependent chromatin remodelling, beta-catenin binding, canonical Wnt signalling pathway, DNA helicase activity, histone binding, in utero embryonic development, methylated histone binding, negative regulation of fibroblast apoptotic process, p53 binding, positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter
<i>CUL3</i> ⁵⁶	Cullin 3	Cyclin binding, cyclin catabolic process, embryonic cleavage, enzyme binding, mitotic metaphase plate congression, negative regulation of Rho protein signal transduction, POZ domain binding, protein heterodimerisation activity, trophectodermal cellular morphogenesis, ubiquitin protein ligase binding, ubiquitin-protein transferase activity
<i>DIP2A</i> ⁵⁸	DIP2 disco-interacting protein 2 homologue A (<i>Drosophila</i>)	Catalytic activity, metabolic process, multicellular organismal development, negative regulation of gene expression, regulation of apoptotic process, transcription factor binding

Quais são as causas do autismo?

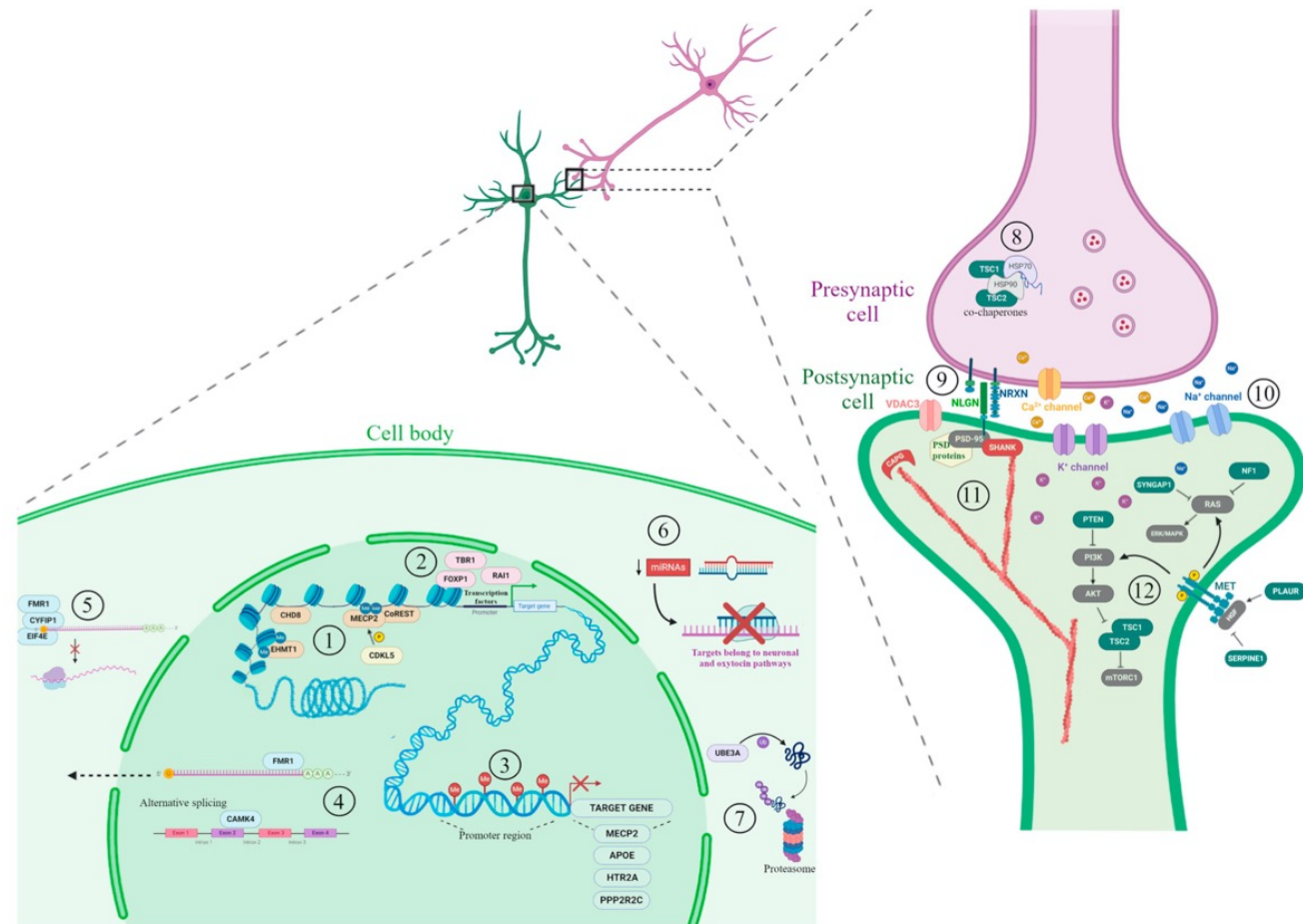
<i>DSCAM</i> ⁵⁸	Down syndrome cell adhesion molecule	Anatomical structure development, cell adhesion, dendrite morphogenesis, dendrite self-avoidance, locomotory behaviour, negative regulation of cell adhesion, positive regulation of phosphorylation, post-embryonic retina morphogenesis in camera-type eye, protein binding
<i>DYRK1A</i> ^{56,58}	Dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1A	Circadian rhythm, cytoskeletal identical negative regulation of DNA damage response, signal transduction by p53 class mediator, non-membrane spanning protein tyrosine kinase activity, peptidyl-serine phosphorylation, peptidyl-threonine phosphorylation, peptidyl-tyrosine phosphorylation, positive regulation of protein deacetylation, protein autophosphorylation
<i>FOXP1</i> ⁵⁸	Forkhead box P1	Cardiovascular system development, chromatin binding, in utero embryonic development, lung development, motor neuron axon guidance, negative regulation of transcription, DNA-templated, nucleic acid binding transcription factor activity, positive regulation of immunoglobulin production, positive regulation of mesenchymal cell proliferation
<i>GIGYF1</i> ⁵⁸	GRB10 interacting GYF protein 1	Insulin-like growth factor receptor signalling pathway, protein binding
<i>GRIN2B</i> ^{56,58}	Glutamate receptor, ionotropic, N-methyl-D-aspartate 2B	Calcium ion transport, cation channel activity, cation transmembrane transport, cell-cell signalling, detection of mechanical stimulus involved in sensory perception of pain, fear response, glutamate receptor signalling pathway, glycine binding, in utero embryonic development, ion binding, ionotropic glutamate receptor signalling pathway, neurological system process
<i>KATNAL2</i> ^{56,58}	Katanin p60 subunit A-like 2	ATP binding, ATP catabolic process, ATPase activity, catabolic process, cellular nitrogen compound metabolic process, cytoskeletal DNA metabolic process, DNA recombination, DNA repair, four-way junction helicase activity, helicase activity, ion binding, microtubule binding, microtubule severing, microtubule-severing ATPase activity, response to stress
<i>KDM5B</i> ⁵⁸	Lysine (K)-specific demethylase 5B	Cellular nitrogen compound metabolic process, cellular protein modification process, DNA binding, histone demethylase activity (H3-K4 specific), histone H3-K4 demethylation, negative regulation of transcription, DNA-templated, nucleic acid binding transcription factor activity, oxidation-reduction process, oxidoreductase activity
<i>KDM6B</i> ⁵⁸	Lysine (K)-specific demethylase 6B	Beta-catenin binding, cardiac muscle cell differentiation, cell differentiation, cellular protein modification process, cellular response to hydrogen peroxide, dioxygenase activity, endothelial cell differentiation, histone demethylase activity (H3-K27 specific), histone demethylation, inflammatory response, ion binding, mesodermal cell differentiation, metal ion binding
<i>KMT2C</i> (<i>MLL3</i>) ⁵⁶	Lysine (K)-specific methyltransferase 2C	Cellular nitrogen compound metabolic process, cellular protein modification process, DNA binding, histone methylation, histone methyltransferase activity (H3-K4 specific), ion binding, methylation, methyltransferase activity, poly(A) RNA binding, RNA binding, signal transduction, transcription, DNA-templated, zinc ion binding

Quais são as causas do autismo?

KMT2E ^{SR}	Lysine (K)-specific methyltransferase 2E	Cell cycle arrest, cell differentiation, cellular nitrogen compound metabolic process, cellular protein modification process, cellular response to retinoic acid, DNA metabolic process, DNA methylation, enzyme binding, erythrocyte differentiation, histone H3-K4 methylation, histone methyltransferase activity (H3-K4 specific), immune system process, ion binding
MED13L ^{SR}	Mediator complex subunit 13-like	Cellular nitrogen compound metabolic process, protein binding transcription factor activity, regulation of transcription from RNA polymerase II promoter, RNA polymerase II transcription cofactor activity, transcription from RNA polymerase II promoter
NCKAP1 ^{SR}	NCK-associated protein 1	Anatomical structure development, apoptotic process, basal protein localisation, cell migration involved in gastrulation, embryonic body morphogenesis, embryonic foregut morphogenesis, endoderm development, enzyme binding, establishment or maintenance of actin cytoskeleton polarity, Fc-gamma receptor signalling pathway involved in phagocytosis, immune system process
PHF2 ^{SR}	PHD finger protein 2	Calcium ion transport, ion binding, metal ion binding, regulation of ion transmembrane transport, transmembrane transport, transport, voltage-gated calcium channel activity
POGZ ^{SR}	Pogo transposable element with ZNF domain	Cellular component assembly, chromosome organisation, DNA binding, ion binding, kinetochore assembly, metal ion binding, mitotic sister chromatid cohesion, nucleic acid binding, protein binding
RIMS1 ^{SR}	Regulating synaptic membrane exocytosis 1	Cell-cell signalling, cellular component assembly, enzyme binding, enzyme regulator activity, glutamate secretion, intracellular protein transport, ion binding, ion channel binding, membrane fusion, membrane organisation, metal ion binding, poly(A) RNA binding, positive regulation of gene expression, positive regulation of inhibitory postsynaptic membrane potential
SCN2A ^{SR}	Sodium channel, voltage gated, type II alpha subunit	Intrinsic apoptotic signalling pathway in response to osmotic stress, ion transport, membrane depolarisation during action potential, nervous system development, neuron apoptotic process, sodium ion transmembrane transport, sodium ion transport, transmembrane transport, transmembrane transporter activity, transport, voltage-gated sodium channel activity
SUV420H1 ^{SR}	Suppressor of variegation 4-20 homologue 1 (Drosophila)	Anatomical structure development, cellular nitrogen compound metabolic process, cellular protein modification process, histone methylation, histone methyltransferase activity (H4-K20 specific), methyltransferase activity, muscle organ development, regulation of transcription, DNA-templated
SYNGAP1 ^{SR}	Synaptic Ras GTPase activating protein 1	Dendrite development, enzyme regulator activity, GTPase activator activity, negative regulation of neuron apoptotic process, negative regulation of Ras protein signal transduction, pattern specification process, positive regulation of GTPase activity, Ras protein signal transduction, receptor clustering, regulation of synapse structure and activity, SH3 domain binding
TBR1 ^{SR}	T-box, brain, 1	Axon guidance, cellular nitrogen compound metabolic process, commitment of neuronal cell to specific neuron type in forebrain, DNA binding, nucleic acid binding transcription factor activity, positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter, regulation of gene expression, RNA polymerase II core promoter sequence-specific DNA binding
TCF7L2 ^{SR}	Transcription factor 7-like 2 (T-cell specific, HMG-box)	Armadillo repeat domain binding, beta-catenin binding, bone mineralisation, canonical Wnt signalling pathway, catenin import into nucleus, cell cycle arrest, cell proliferation, cellular nitrogen compound metabolic process, cellular response to starvation, chromatin binding, chromosome organisation, DNA binding, DNA metabolic process
TNRC6B ^{SR}	Trinucleotide repeat containing 6B	Fc-epsilon receptor signalling pathway, gene expression, gene silencing by RNA, immune system process, innate immune response, neurotrophin TRK receptor signalling pathway, Notch signalling pathway, nucleotide binding, phosphatidylinositol-mediated signalling, poly(A) RNA binding, positive regulation of nuclear-transcribed mRNA catabolic process
WAC ^{SR}	WW domain containing adaptor with coiled-coil	Cellular nitrogen compound metabolic process, cellular protein modification process, cellular response to DNA damage stimulus, chromatin binding, enzyme binding, G1 DNA damage checkpoint, histone H2B conserved C-terminal lysine ubiquitination, negative regulation of proteasomal ubiquitin-dependent protein catabolic process
WDFY3 ^{SR}	WD repeat and FYVE domain containing 3	1-phosphatidylinositol binding, aggrephagy, autophagy, beta-N-acetylglucosaminylglycopeptide beta-1,4-galactosyltransferase activity, catabolic process, ion binding, lipid binding, metal ion binding, response to stress



Quais são as causas do autismo?

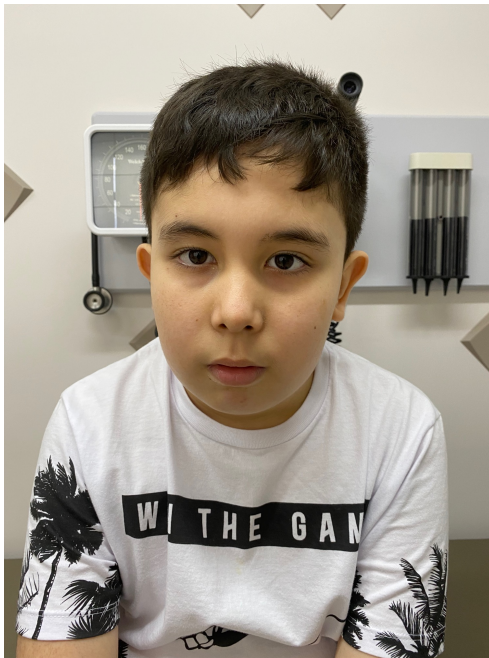


- Sinalização neuronal
- Formação e função sináptica
- Regulação transcricional
- Remodelamento da cromatina

Quais são as causas do autismo?

- **5-7% tem uma CNV: exibem grande heterogeneidade em tamanho (algumas pequenas o suficiente para afetar um único gene e outras grandes o bastante para envolver vários genes) e clínica**
- **Pacientes com múltiplas CNVs tem um fenótipo mais grave**
- **CNVs *de novo* tem uma origem predominantemente paterna (espermatogônias) e a taxa de mutações *de novo* aumenta com a idade paterna**

Quais são as causas do autismo?



Deleção 16p11.2



Duplicação 13q e deleção 4p

Como investigar a causa do autismo?

- Exame clínico detalhado, buscando reconhecer dismorfismos
- Heredograma com pelo menos 3 gerações



- Array genômico
- Sequenciamento do gene *FMR1*
- Neuroimagem e sequenciamento do gene *MECP2* apenas se contexto clínico apropriado



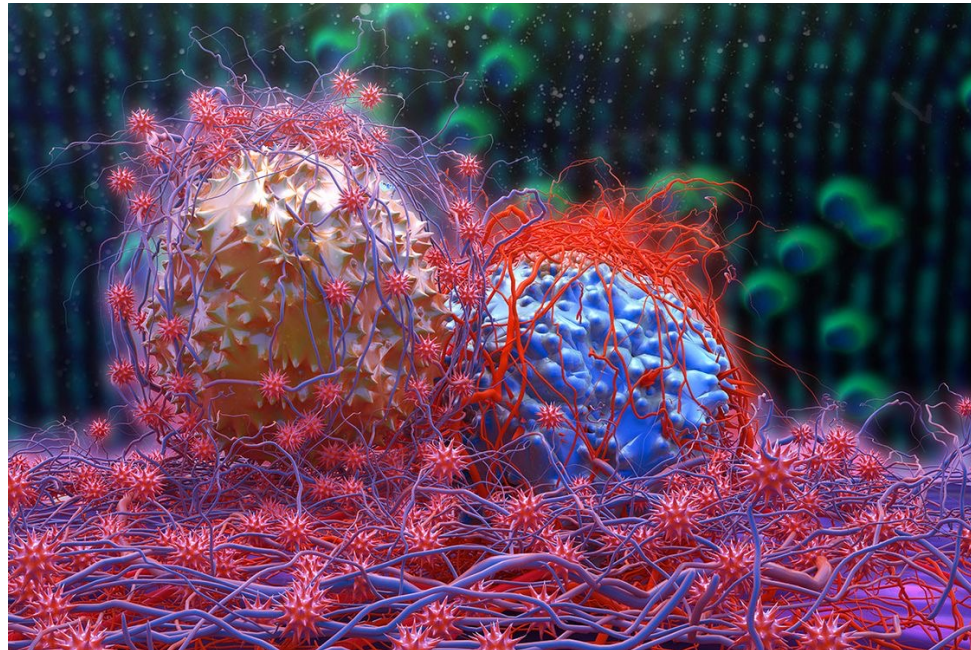
- Sequenciamento do exoma (idealmente de trio)

Por que investigar a causa do autismo?

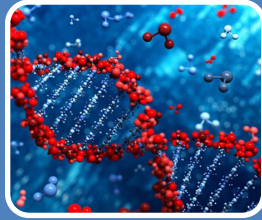
- **Aconselhamento genético**
- **Porque alguns pacientes poderão se beneficiar de tratamentos específicos (p.ex., canabidiol para *SCN1A*, everolimus para esclerose tuberosa)**
- **Permitir conhecer a história natural e o prognóstico**

Uma teoria unificadora para o autismo

- O autismo é uma condição altamente heterogênea, com múltiplos fatores de risco
- Desregulação genética da proliferação celular no câncer



A teoria da tríade patogênica



Personalidade autística



Capacidade cognitiva



Carga neuropatológica

Traços autísticos

- **Traços autísticos: características comportamentais e cognitivas do autismo distribuídas continuamente na população geral**



Atraso do desenvolvimento da fala



Dificuldades sociais



Interesses restritos



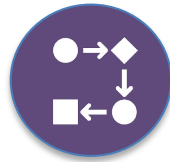
Alterações sensoriais



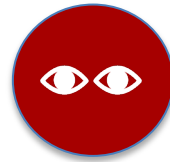
Evitação do contato visual



Dificuldade com mudanças de rotina



Comportamentos repetitivos



Atenção a detalhes

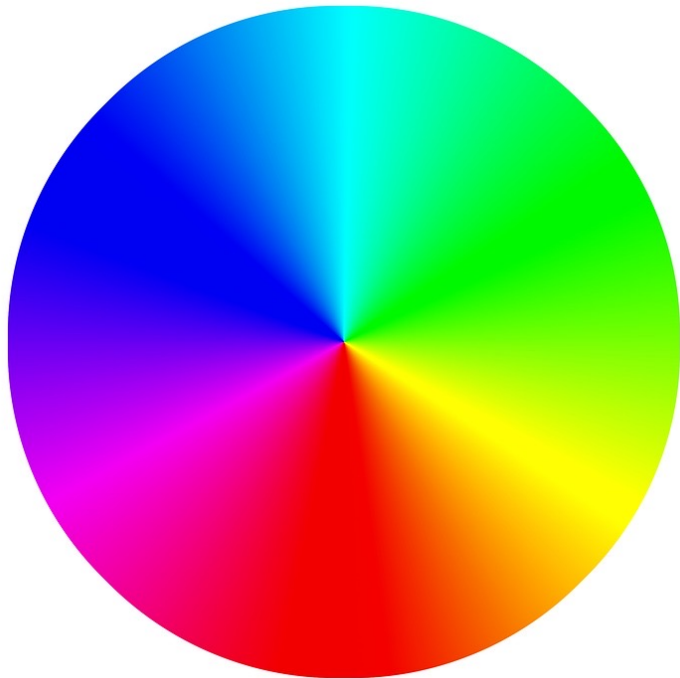


Ecolalia tardia e fala com pouca prosódia



Reações emocionais exacerbadas

Traços autísticos



- Pelo menos um traço autístico é encontrado em aproximadamente 50% dos parentes em primeiro grau de pessoas autistas
- Traços autísticos são mais frequentemente encontrados em homens. Entretanto, quando se compara os tipos de traços, não há diferenças entre os sexos, exceto para o traço de personalidade indiferente e “sem tato”, que também é mais comum em homens
- Quanto mais traços autísticos um indivíduo tiver, maior a probabilidade de ele ter autismo

A personalidade autística



- **Conjunto de características comportamentais e cognitivas que refletem a expressão fenotípica da predisposição genética ao autismo, em indivíduos não autistas**
- **Não há consenso com relação à definição exata da “personalidade autística” ou “fenótipo ampliado” ou “espectro expandido”**

O papel da genética na personalidade autística

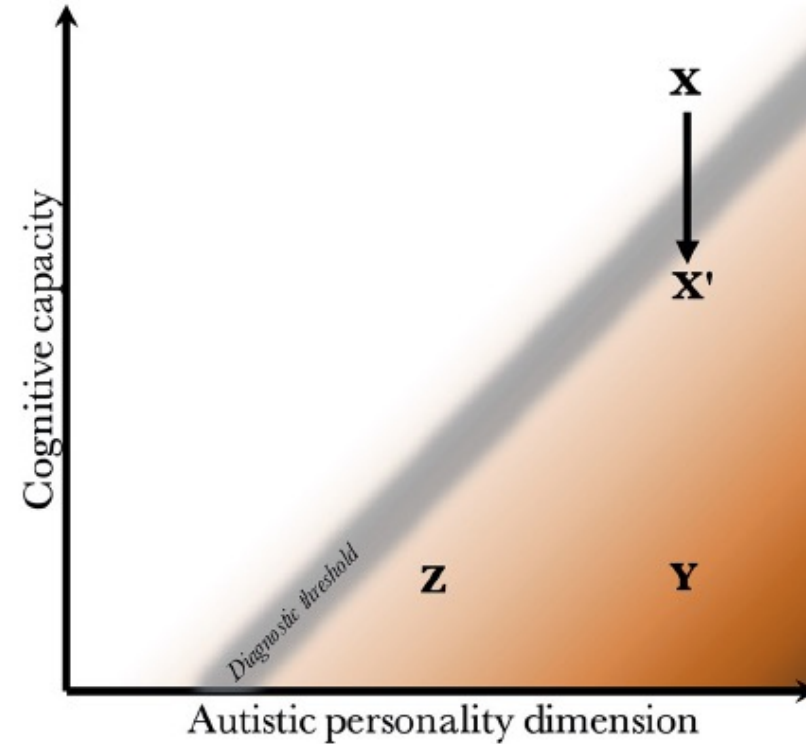
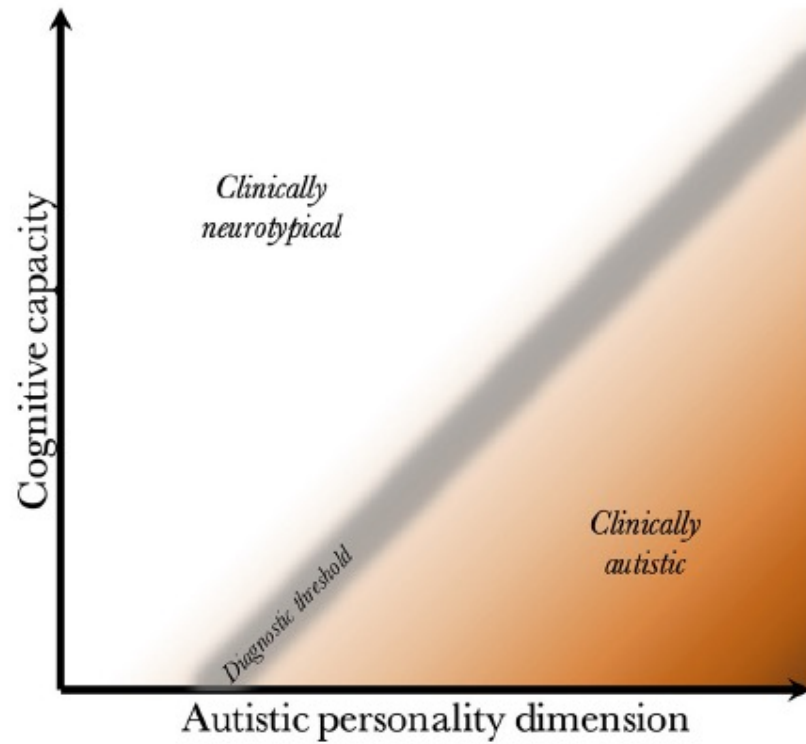


- **Estima-se que cerca de 25% da população tenha o fenótipo ampliado do autismo**
 - ✓ **9 a 21% das mães de crianças autistas**
 - ✓ **9 a 40% dos pais de crianças autistas**
 - ✓ **5 a 9% dos pais de crianças neurotípicas**

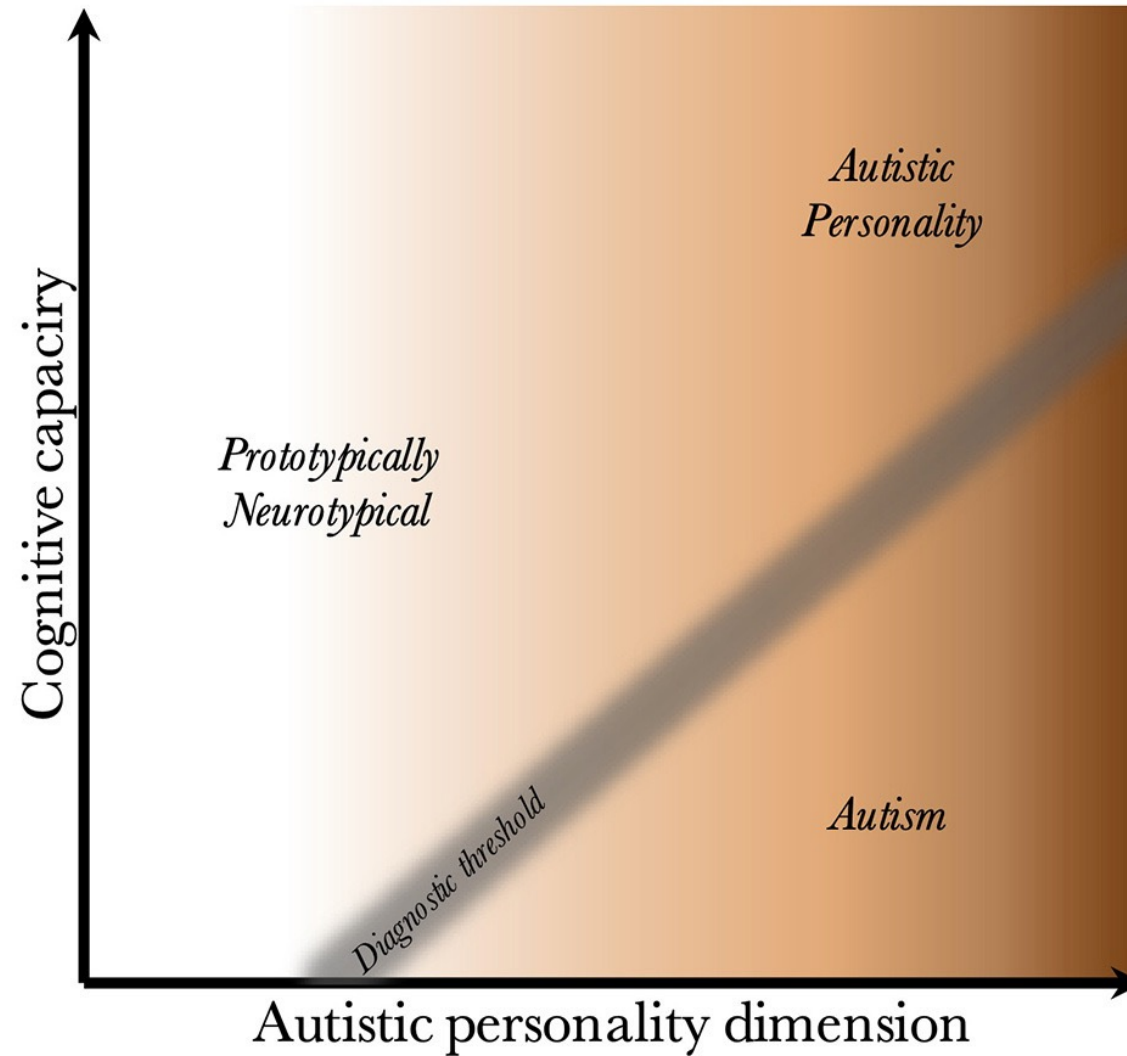
A teoria da tríade patogênica

**Por que alguns indivíduos com a personalidade autística
atravessam o limiar clínico e outros não?**

A relação entre a personalidade autística e a capacidade cognitiva

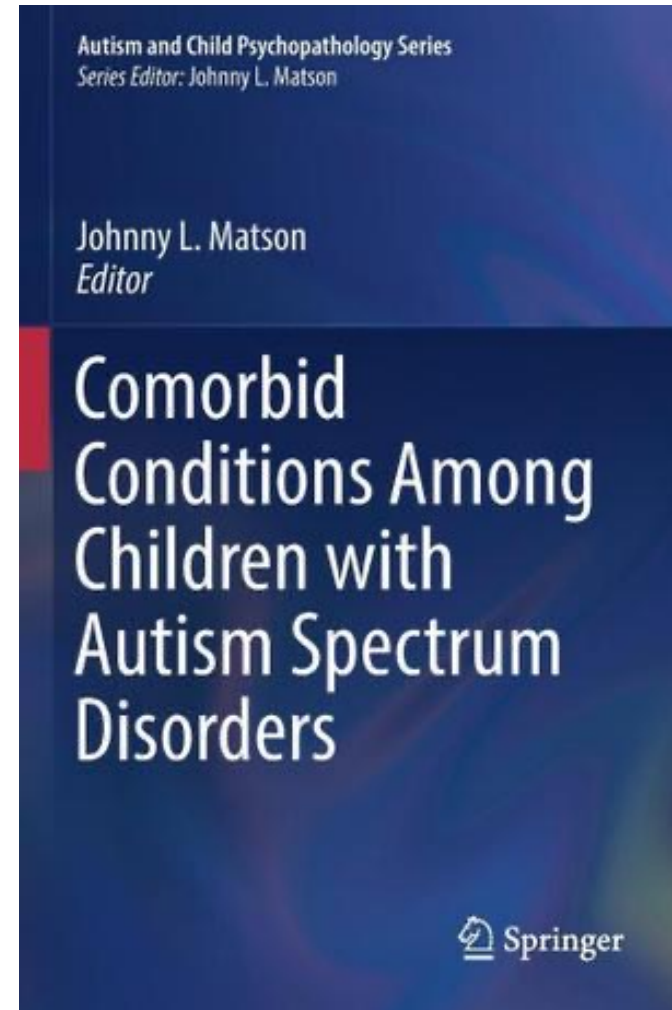


A relação entre a personalidade autística e a capacidade cognitiva



Prevalência das comorbidades em pessoas com autismo

- **70% das pessoas com autismo apresentam uma comorbidade, e 50% apresentam múltiplas comorbidades**
- **A presença de comorbidades é um fator de pior prognóstico, incluindo aumento de mortalidade**
- **As comorbidades tendem a persistir durante a infância até a adolescência, e a prevalência de comorbidades aumento em adultos com autismo**



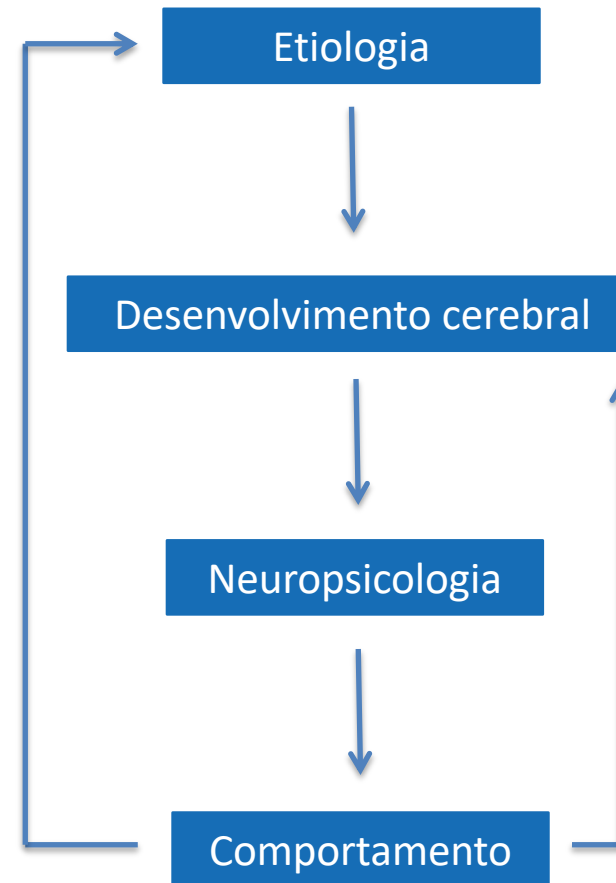
Prevalência das comorbidades em pessoas com autismo

- Há grande heterogeneidade de prevalência das comorbidades entre os estudos
- A prevalência é maior em estudos clínicos, quando comparados aos populacionais
- As comorbidades são muito mais prevalentes na população de pessoas com autismo do que na população geral



Mecanismos de coocorrência

- **Compartilhamento de fatores de risco (genéticos e ambientais)**
- **Experiências de vida associadas das pessoas com autismo**



Diagnóstico comórbido ou diagnóstico diferencial?

- Sobreposição de sintomas do autismo e de outras condições psíquicas
- É frequentemente um desafio diagnosticar comorbidades psíquicas em pessoas com autismo com base em critérios diagnósticos desenvolvidos para a população geral
- Por exemplo, questões sensoriais ou comportamento de evitação podem ser interpretadas como ansiedade generalizada



Comorbidades do transtorno do espectro do autismo

- TDAH
- TOD
- Distúrbios do sono
- Epilepsia
- Transtornos de ansiedade
- Depressão
- Transtorno do humor bipolar
- TOC
- Transtorno do espectro da esquizofrenia
- Transtorno de tique
- Disfunção gastrointestinal



As intervenções para pessoas com o transtorno do espectro do autismo são individualizadas

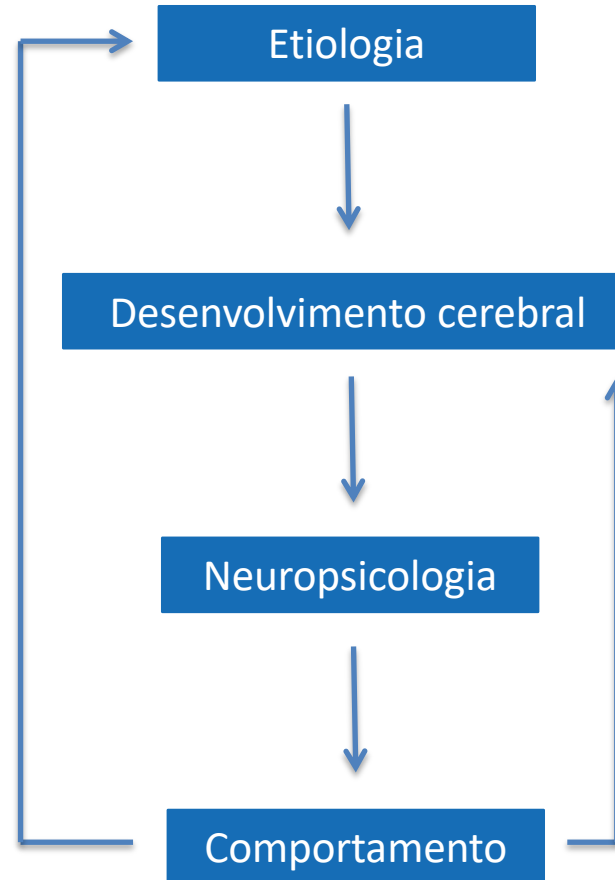
Tratamentos farmacológicos

- **70% das pessoas com autismo apresentam uma comorbidade, e 50% apresentam múltiplas comorbidades**
- **56% fizeram uso de pelo menos uma medicação psicotrópica e 20% receberam três ou mais medicações**



O potencial dos tratamentos farmacológicos

- Os tratamentos farmacológicos podem não apenas melhorar os sintomas, mas também têm o potencial de reverter anormalidades neurobiológicas
- Eles podem facilitar a participação nas terapias e melhorar o funcionamento diário



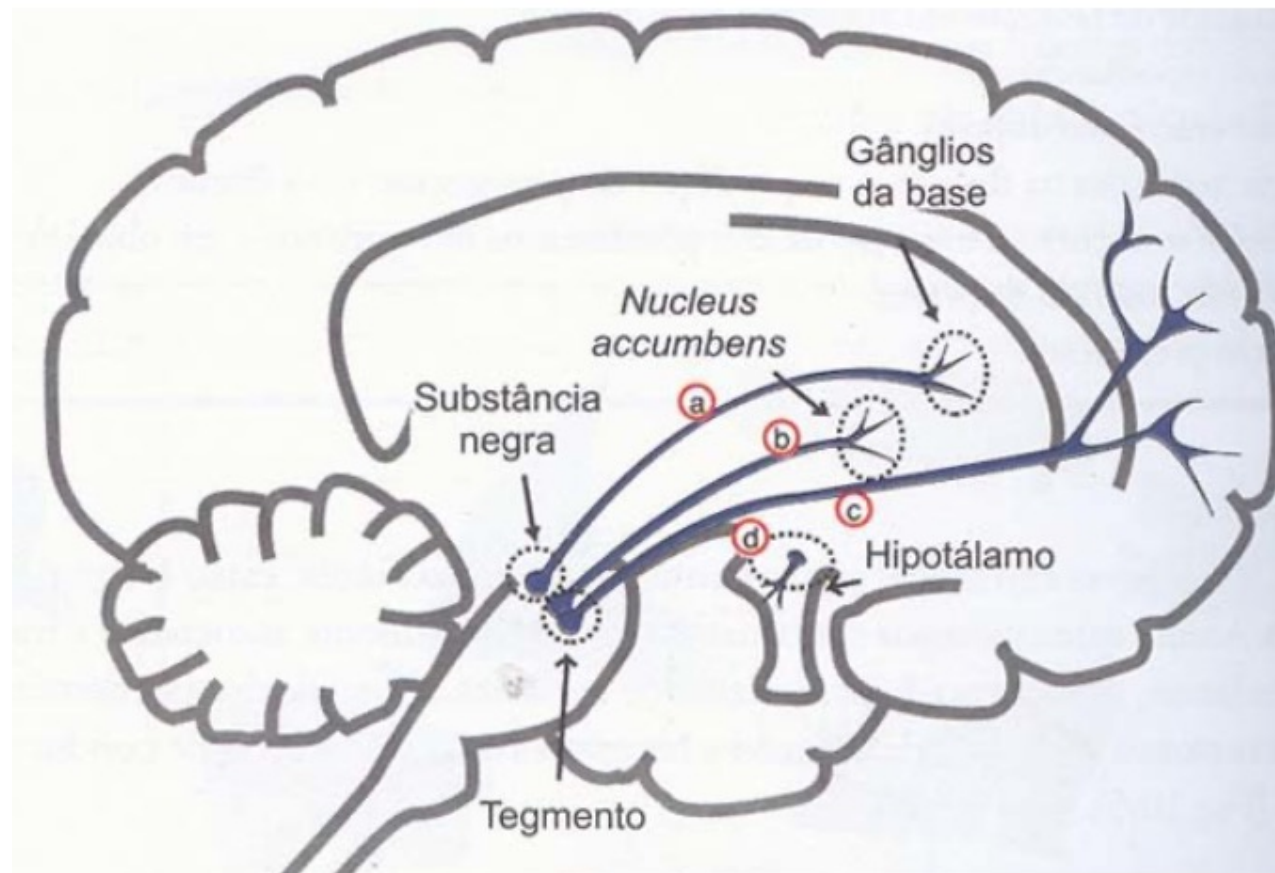
Princípios gerais dos tratamentos farmacológicos

- Os princípios gerais são os mesmos utilizados para o tratamento de crianças neurotípicas
- Crianças com TEA tendem a ser mais sensíveis aos efeitos da medicação e têm mais efeitos adversos do que crianças neurotípicas
- Deve-se iniciar com doses ainda mais baixas e aumentar mais lentamente



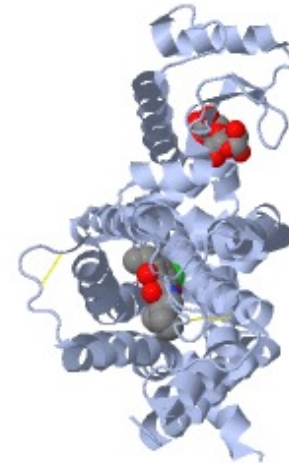
Antipsicóticos

- Atuação em receptores dopaminérgicos



Antipsicóticos

- **Convencionais ou típicos – reservados para situações excepcionais**
- **Atípicos**
- **Agressividade e irritabilidade**
- **Agitação psicomotora**
- **Insônia**
- **Comportamentos repetitivos**
- **Reavaliar a necessidade do uso periodicamente**



Jmol

Antipsicóticos convencionais

- **D2: atuação nas seguintes vias**

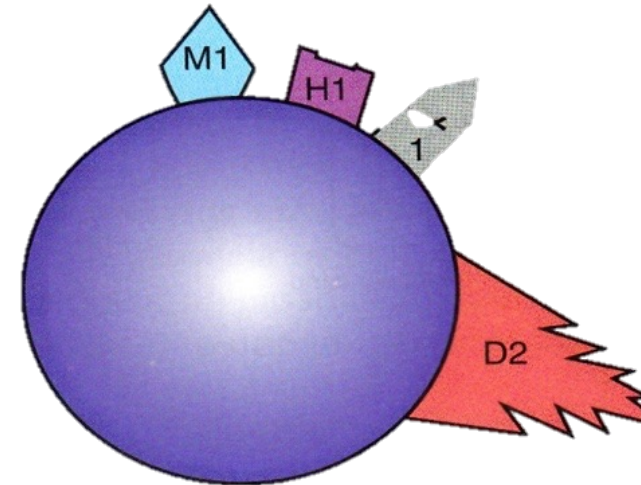
Mesolímbica

Mesocortical

Tuberoinfundibular

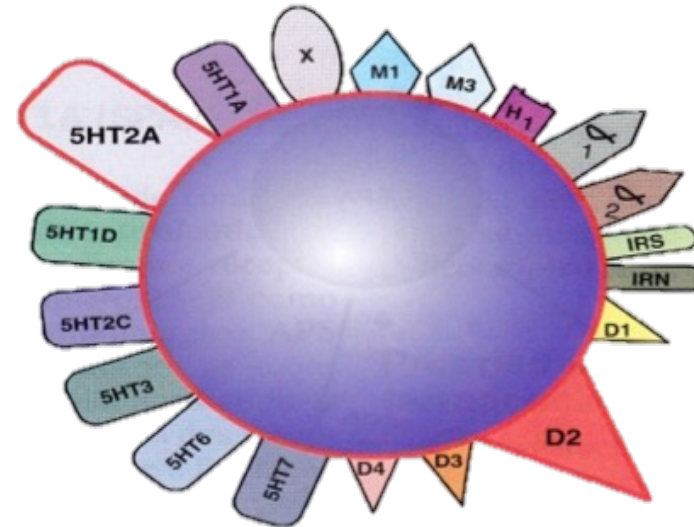
Nigroestriatal

- **M1: xerostomia, visão turva, constipação**
- **H1: sonolência, ganho de peso**
- **α -1: efeitos cardiovasculares (hipotensão ortostática), sonolência**

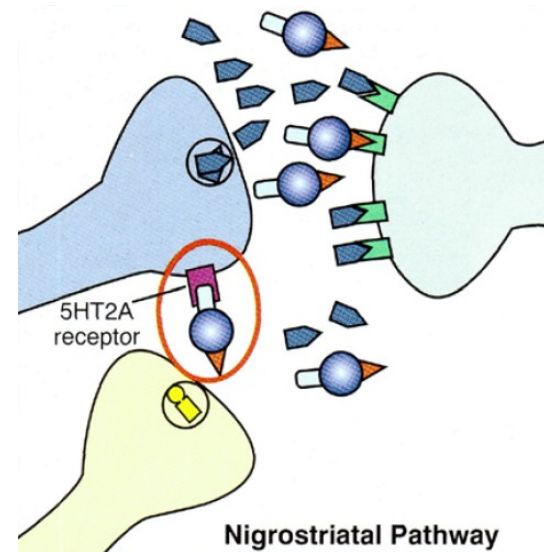
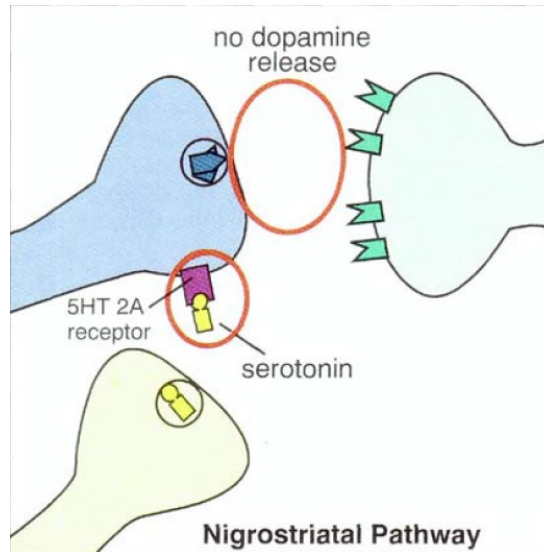
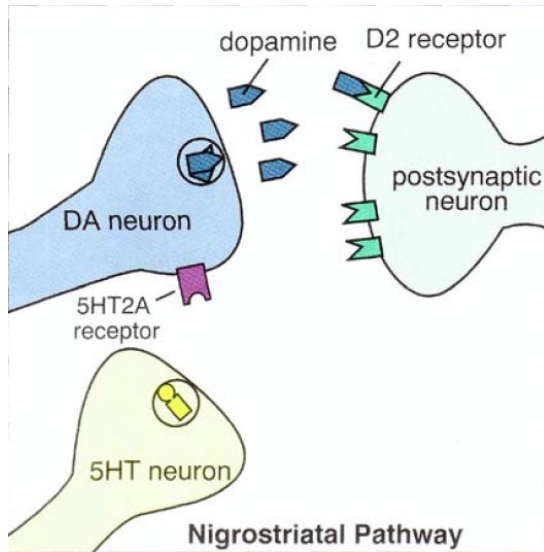


Antipsicóticos atípicos

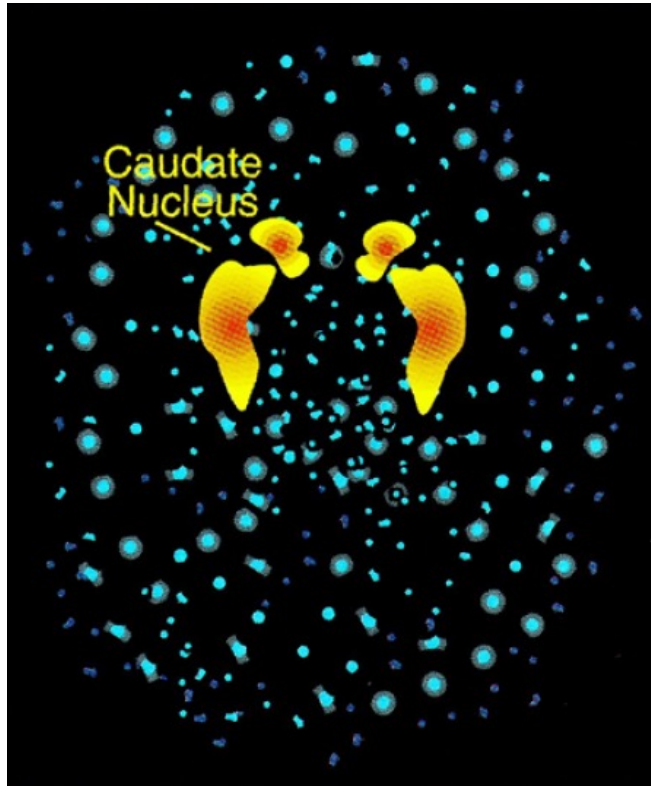
- Antagonismo de dopamina e serotonina
- Antagonismo de D2 com dissociação rápida
- Agonistas parciais de D2



Antipsicóticos atípicos

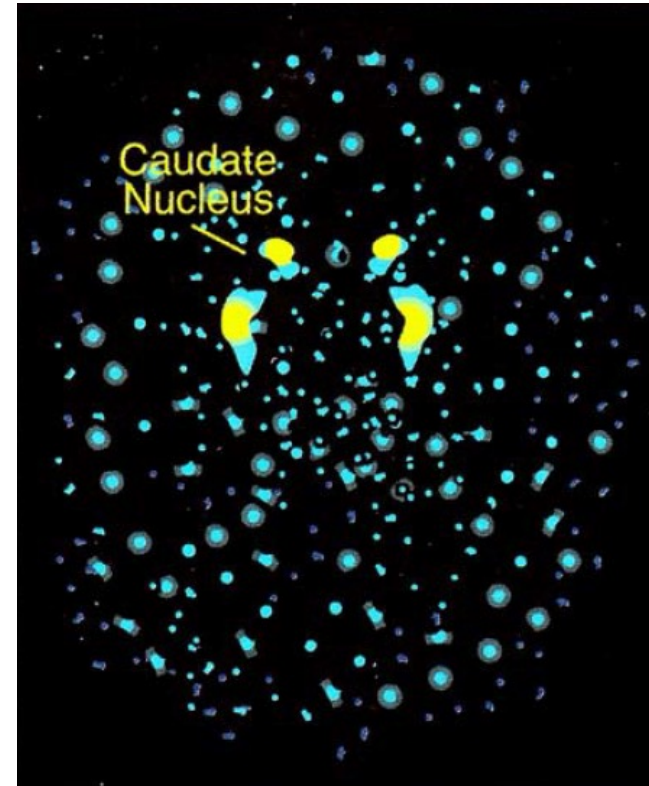


Antipsicóticos



Antipsicóticos convencionais

90% dos receptores D2 estriatais ocupados



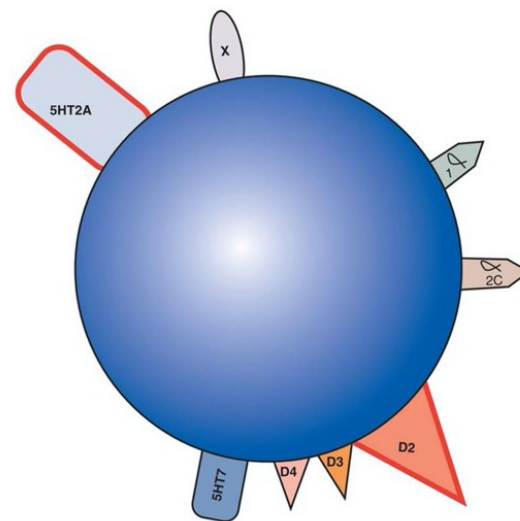
Antipsicóticos atípicos

70% dos receptores D2 estriatais ocupados

Antipsicóticos atípicos

Risperidona

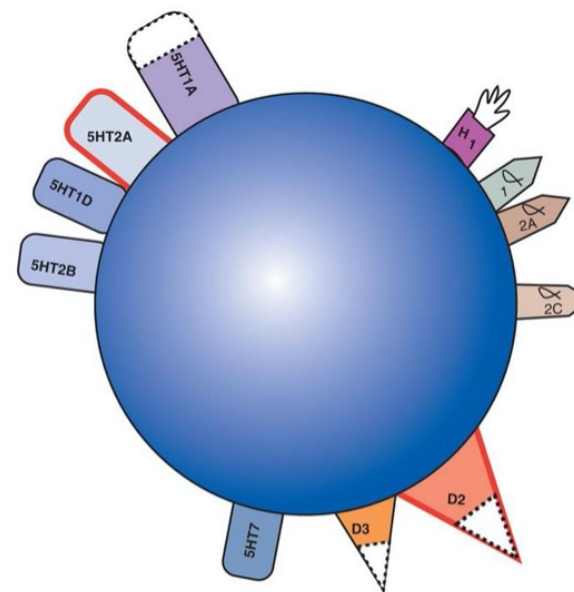
- **Apresentações:** comp. 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg e sol. oral 1 mg/ml
- **Posologia:**
Início: 0,25 – 0,5 mg/dia
Aumento gradual até 2-4 mg/dia
- **Precauções / interações medicamentosas:**
Compostos que possam prolongar o intervalo QT ou ter efeito anticolinérgico
Efeito aditivo com outros fármacos depressores do SNC
Fluoxetina e paroxetina podem aumentar seu nível sérico
- **Efeitos adversos:** hipotensão, sonolência, ganho de peso, hiperglicemia, acatisia, parkinsonismo, hiperprolactinemia, discinesia tardia, desregulação térmica, síndrome neuroléptica maligna e crises epiléticas



Antipsicóticos atípicos

Aripiprazol

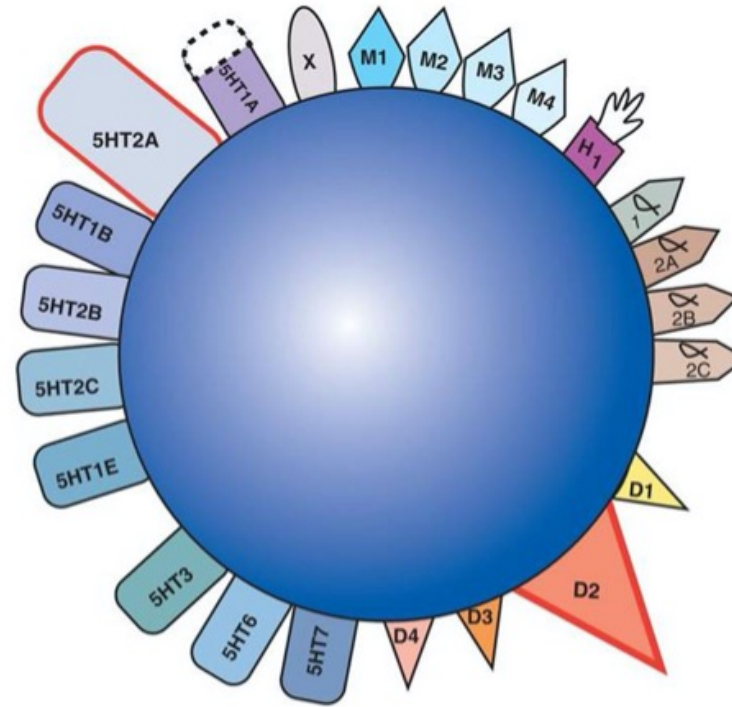
- **Apresentações:** comp. 10 mg, 15 mg, 20 mg e 30 mg
- **Posologia:**
Início: 2,5 – 5 mg/dia
Aumento gradual até 10-30 mg/dia
- **Precauções / interações medicamentosas:**
Compostos que possam prolongar o intervalo QT ou ter efeito anticolinérgico
Efeito aditivo com outros fármacos depressores do SNC
Fluoxetina e paroxetina podem aumentar seu nível sérico
- **Efeitos adversos:** hipotensão, sonolência, acatisia, parkinsonismo, discinesia tardia, depressão, ansiedade, ideação suicida



Antipsicóticos atípicos

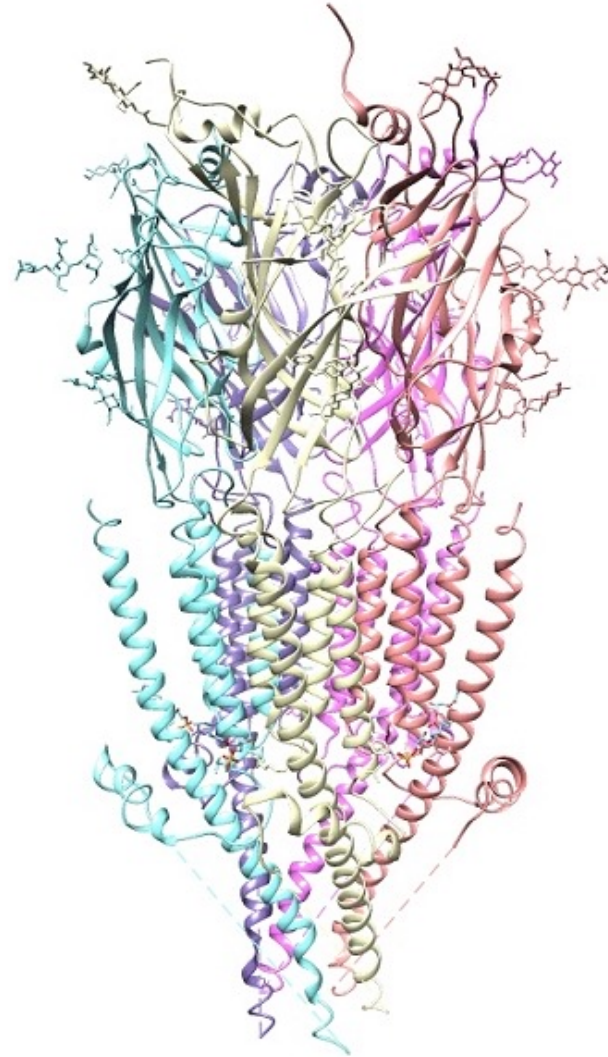
Clozapina

- **Apresentações:** comp. 25mg e 100 mg
- **Posologia:**
Início: 12,5 mg, 12/12 h
As tomadas devem ser divididas de 12/12 h ou 8/8 h
A dose máxima recomendada é de 900 mg/dia
- **Precauções / interações medicamentosas:**
Monitorização de hemograma e ECG
- **Efeitos adversos:** sedação, tontura, síncope, taquicardia, hipotensão, arritmias cardíacas, náusea, vômitos, fadiga, ganho de peso, sialorreia, crises epilépticas, leucopenia e agranulocitose



Medicamentos serotoninérgicos

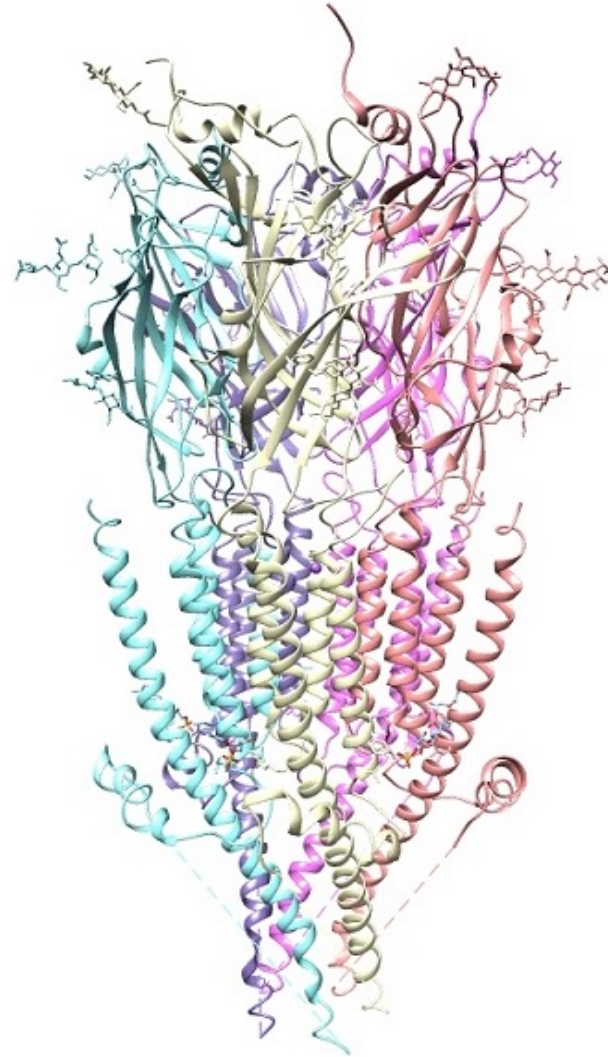
- **Regulam os níveis de serotonina**
- **A desregulação serotoninérgica é associada a manifestações frequentemente vistas em indivíduos autistas, como comportamentos repetitivos e ansiedade**
- **Estudos com PET demonstraram níveis reduzidos de serotonina em crianças autistas menores de 5 anos**
- **Pessoas com TEA podem se beneficiar da modulação serotoninérgica para estimular neurogênese e neuroproteção**



Medicamentos serotoninérgicos

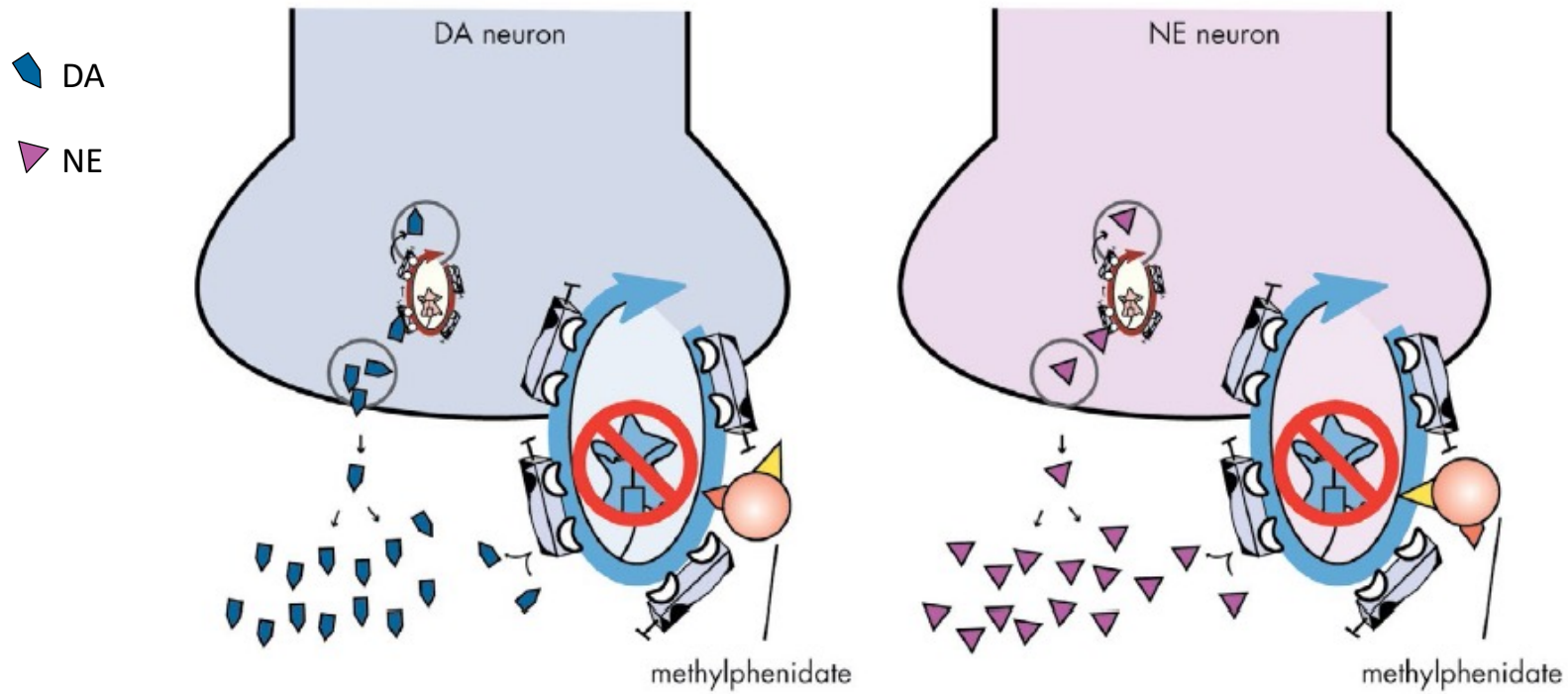
- **Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)**
- **Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina**
- **Antidepressivos tricíclicos**

- **Ansiedade**
- **Transtornos do humor**
- **Irritabilidade**



Medicamentos estimulantes

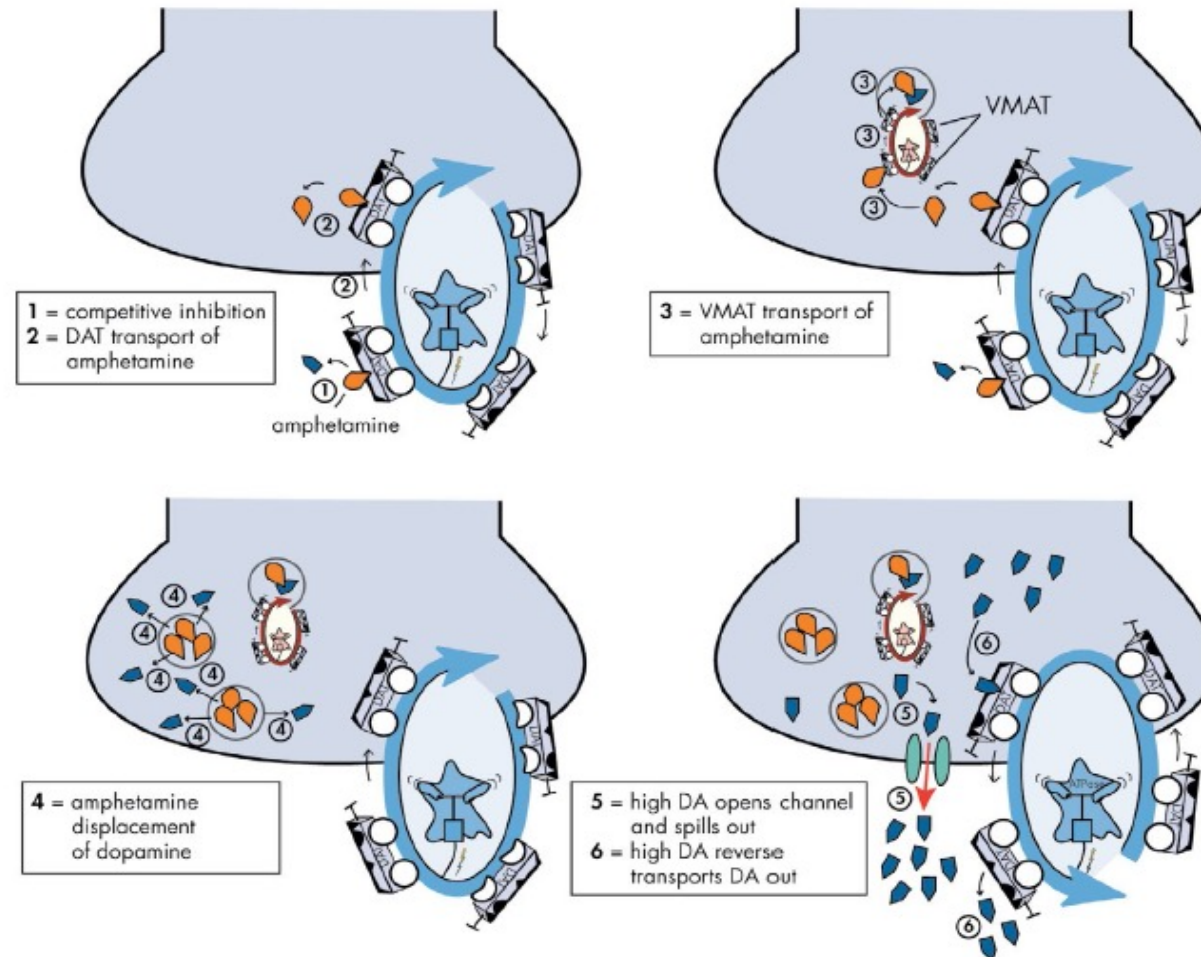
Metilfenidato



MPH: methylphenidate; DA: dopamine; DAT: dopamine transporter; NE: norepinephrine; NET: norepinephrine transporter

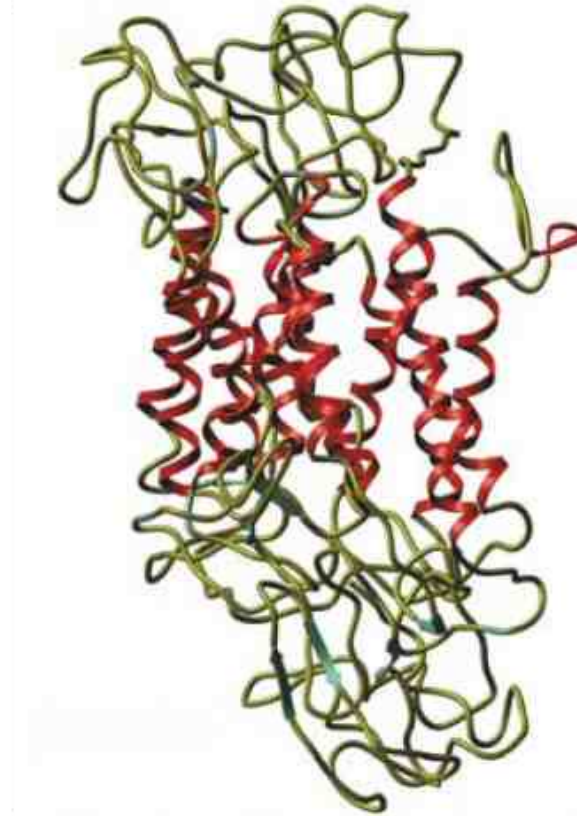
Medicamentos estimulantes

Derivados anfetamínicos



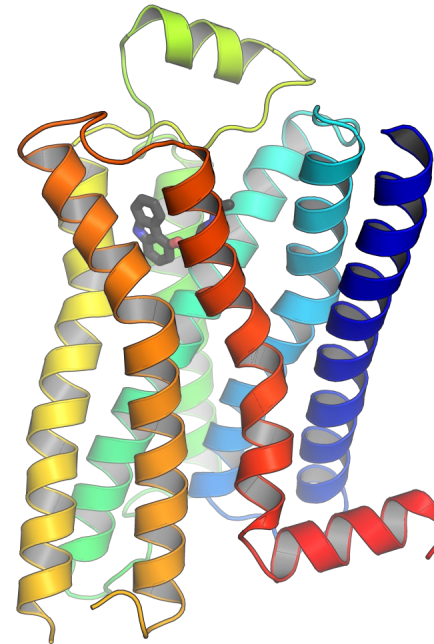
Medicamentos estimulantes

- Primeira linha para o tratamento do TDAH
- Aproximadamente um terço dos pacientes com TEA apresentam o TDAH como comorbidade
- Desatenção
- Hiperatividade
- Impulsividade
- Efeitos adversos: anorexia, piora do comportamento, dor abdominal, cefaleia



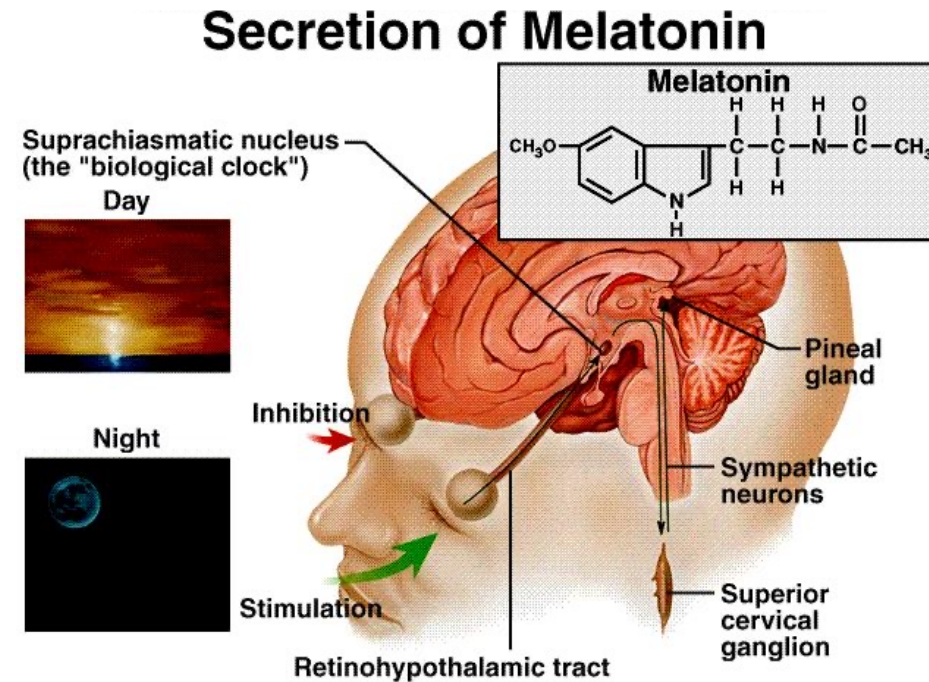
Agonistas α -2-adrenérgicos

- Clonidina e guanfacina
 - Carência de estudos na população com TEA
 - Insônia
 - Hiperatividade
 - Estereotipias
-
- Efeitos adversos: sedação, hipotensão ortostática, cefaleia, tontura, fadiga, bradicardia, insônia, irritabilidade, boca seca, pesadelos. Não descontinuar subitamente devido ao risco de hipertensão rebote e sintomas de hiperatividade simpática



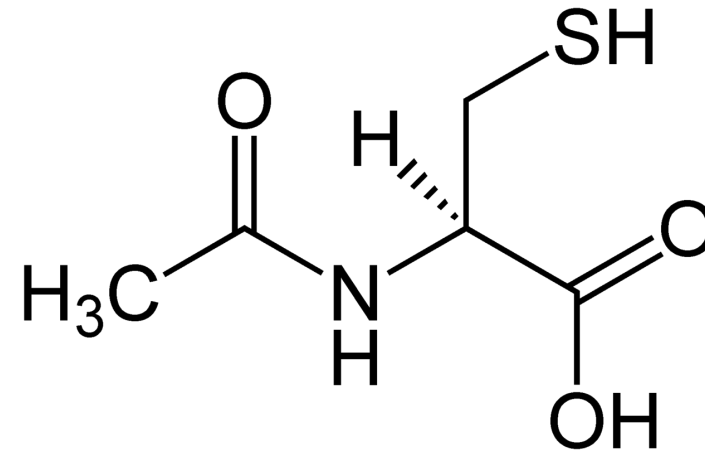
Melatonina

- Redução da latência do sono e aumento do tempo total de sono, porém sem redução dos despertares durante a madrugada
- 1-5 mg, cerca de 30 min antes do horário de dormir
- Efeitos adversos: sonolência diurna, fadiga, cefaleia, tontura e irritabilidade



N-acetilcisteína

- **Mucolítico, fluidificante e antioxidante**
- **Pode melhorar o desequilíbrio excitação: inibição (E:I)**
- **Redução da neurotransmissão glutamatérgica e aumento da síntese de glutathiona (antioxidante)**
- **Irritabilidade**
- **Estereotipias**
- **900 mg – 2.700 mg/dia, até de 8/8 h**
- **Formulações comerciais: 40 mg/ml**
- **Efeitos adversos: gastrointestinais e hipersensibilidade**



Suplementos dietéticos

Sulforafano

- **Isotiocianato naturalmente encontrado no brócolis e outros vegetais crucíferos**
- **Ação antioxidante e anti-inflamatória**
- **Melhora na escala Aberrant Behavior Checklist**
- **2,2 $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{dia}$ / 1 μmol \approx 17,7 mg**
- **Cápsulas contendo 125 mg de extrato de broto de brócolis, 3 a 8 vezes ao dia, dependendo do peso do paciente**
- **Efeitos adversos: insônia, flatulência e constipação**



Suplementos dietéticos

Ômega-3 e Vitamina D



The Journal of Steroid Biochemistry and
Molecular Biology

Volume 187, March 2019, Pages 9-16



A randomised controlled trial of vitamin D and
omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids
in the treatment of irritability and hyperactivity
among children with autism spectrum disorder

Hajar Mazahery ^a ✉, Cathryn A. Conlon ^a ✉, Kathryn L. Beck ^a ✉, Owen Mugridge ^a ✉, Marlena C. Kruger ^a ✉,
Welma Stonehouse ^b ✉, Carlos A. Camargo Jr. ^c ✉, Barbara J. Meyer ^d ✉, Beatrix Jones ^e ✉, Pamela R. von Hurst ^a ✉
✉

- **Vitamina D: 2.000 U/dia**
- **Ômega 3: 722 mg/dia**
- **Melhora significativa da irritabilidade para aqueles que utilizaram as duas substâncias**

Tratamentos Emergentes

Ocitocina

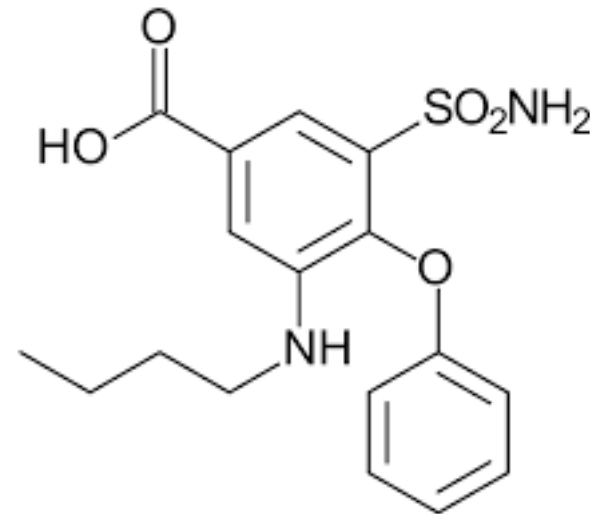
- **Neuropeptídeo sintetizado no hipotálamo**
- **Adultos: resultados geralmente positivos – melhora de comportamentos repetitivos, reciprocidade social e reconhecimento de emoções**
- **Crianças: resultados mistos – em sua maior parte negativos**
- **Uso isolado X uso combinado**



Tratamentos Emergentes

Bumetanida

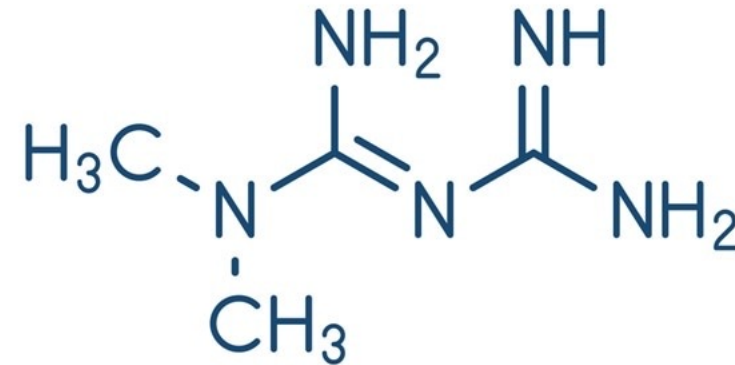
- Diurético de alça – inibe a bomba de sódio / potássio
- Potencialização gabaérgica
- Resultados mistos – 2 estudos clínicos em fase 3 em andamento
- Melhora das manifestações do TEA
- < 25 kg: 0,02 mg/kg/dia, 12/12 h
- > 25 kg: 0,5 mg, 12/12 h



Tratamentos Emergentes

Metformina

- Biguanida usada primariamente no tratamento do diabetes mellitus tipo 2
- Resultados promissores em pacientes com TEA e síndrome do X frágil
- Melhora da irritabilidade, agressão e evitação social
- < 50 kg: 250 mg – 1000 mg/dia
- > 50 kg: 500 mg – 2000 mg/ dia



Canabidiol

Trends Psychiatry Psychother. 2021;00(0) – 1-10

Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review

Estácio Amaro da **Silva Junior**,¹ Wandersonia Moreira Brito **Medeiros**,¹ Nelson **Torro**,¹ João Marçal Medeiros de **Sousa**,² Igor Bronzeado Cahino Moura de **Almeida**,² Filipe Barbosa da **Costa**,² Katiúscia Moreira **Pontes**,² Eliane Lima Guerra **Nunes**,³ Marine Diniz da **Rosa**,⁴ Katy Lísias Gondim Dias de **Albuquerque**⁵

Abstract

Introduction: Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by persistent deficits in social communication and social interaction, associated with the presence of restricted and repetitive patterns of behavior, interests, or activities. Cannabis has been used to alleviate symptoms associated with ASD.

Method: We carried out a systematic review of studies that investigated the clinical effects of cannabis and cannabinoid use on ASD, according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA checklist). The search was carried out in four databases: MEDLINE/PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Scopus, and Web of Science. No limits were established for language during the selection process. Nine studies were selected and analyzed.

Results: Some studies showed that cannabis products reduced the number and/or intensity of different symptoms, including hyperactivity, attacks of self-mutilation and anger, sleep problems, anxiety, restlessness, psychomotor agitation, irritability, aggressiveness perseverance, and depression. Moreover, they found an improvement in cognition, sensory sensitivity, attention, social interaction, and language. The most common adverse effects were sleep disorders, restlessness, nervousness and change in appetite.

Conclusion: Cannabis and cannabinoids may have promising effects in the treatment of symptoms related to ASD, and can be used as a therapeutic alternative in the relief of those symptoms. However, randomized, blind, placebo-controlled clinical trials are necessary to clarify findings on the effects of cannabis and its cannabinoids in individuals with ASD.

Systematic review registration: International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), code 164161.

Keywords: Cannabis, cannabidiol, cannabinoid, autism, systematic review.

Tratamentos Emergentes

Fármacos experimentais

- Arbaclofeno – agonista seletivo GABA_B
- Trofinetida – análogo do IGF1
- Inibidores da PDE4
- Anavex 2-73
- Terapias gênicas





MENTORIA
MARCELO MASRUHA
— em Neurologia Infantil —

Marcelo Masruha, M.D., Ph.D. | Livre-docente em Neurologia
Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo