

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E ALTERAÇÕES GENÉTICAS DE CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA NO VALE DO PARAÍBA

Marcelo Augusto Miranda Portela, Anelise Cristina Osório Cesar Doria,
Carolina Lopes Quina.

Universidade do Vale do Paraíba/Faculdade de Ciências da Saúde, Avenida Shishima Hifumi, 2911,
Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil marcelo74@live.com,

Resumo

O Transtorno do Espectro Autista é um grupo de alterações no neurodesenvolvimento que tem como características alterações comportamentais que afetam a interação social do indivíduo. Sua elucidação ainda não está completa e dentre as causas do TEA estão as mutações genéticas e diversos fatores ambientais. Este estudo tem como objetivo traçar um perfil epidemiológico de crianças com TEA no Vale do Paraíba e observar as principais alterações genéticas associadas ao autismo nesse território. O estudo utilizou um questionário via *Google Forms*, respondido por pais e responsáveis de crianças com transtorno do espectro autista. Os resultados demonstraram maior prevalência de TEA em homens e identificou três anomalias cromossômicas, não detectadas pelo Cariótipo de Banda G, reveladas por *Array* e *Exoma*, e que possivelmente corroboram com a visão do quadro clínico geral desses pacientes.

Palavras-chave: Autismo, TEA, transtorno global do desenvolvimento

Área do Conhecimento: Biomedicina

Introdução

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma alteração do neurodesenvolvimento, que foi definido por Kanner em 1943. É caracterizado por um grupo de alterações comportamentais que afetam as habilidades de interação social, alterações qualitativas e quantitativas da comunicação verbal e não verbal, ações repetitivas de comportamento, hiperfoco para objetos específicos, restrição de interesses e alterações sensoriais (GRIESI-OLIVEIRA; SERTIÉ, 2017). As características do TEA podem ser identificadas tanto nos primeiros anos de vida do indivíduo quanto na vida adulta, e podem variar entre diferentes intensidades.

De acordo com o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), no ano de 2023, a prevalência de crianças com TEA nos EUA foi de 1 a cada 36 crianças na faixa etária de 8 anos (MAENNER, 2023). No Brasil não há estudos quanto à prevalência do autismo na população, mas se estimarmos de acordo com a proporção para crianças com TEA encontrada pelo CDC nos EUA, deve haver cerca de 6 milhões de autistas no país. Estudos, também, apontam uma prevalência maior do TEA em homens do que em mulheres, em uma proporção de 4:1, respectivamente (BRUGHA *et al.*, 2018).

Desde que o TEA foi descrito pela primeira vez esse transtorno é considerado inato quanto a sua etiologia, portanto causas genéticas são consideradas fundamentais, informação está reforçada, visto que há estudos mostrando que em mais de 80% dos casos de TEA tem base em herança parental, evidenciando o papel da genética no desenvolvimento neuroatípico. Em relação aos 20% restantes dos casos, 18% são atribuídos a mutação *de novo* e 1% apenas aos fatores ambientais intrauterinos (SANDIN *et al.*, 2017). A condição é provavelmente uma combinação de heterogeneidade fenotípica (variação na expressão do autismo em diferentes indivíduos) e o envolvimento de múltiplos genes que interagem entre si (REIS; PINTO, 2021).

O objetivo do presente estudo é traçar um perfil epidemiológico de crianças diagnosticadas com TEA, na região do Vale do Paraíba, buscando observar as alterações genéticas previamente diagnosticadas pelos participantes, por meio da aplicação de um questionário. Ademais observar a eficiência dos tipos de exames genéticos para corroborar com a intervenção e o diagnóstico TEA.

Metodologia

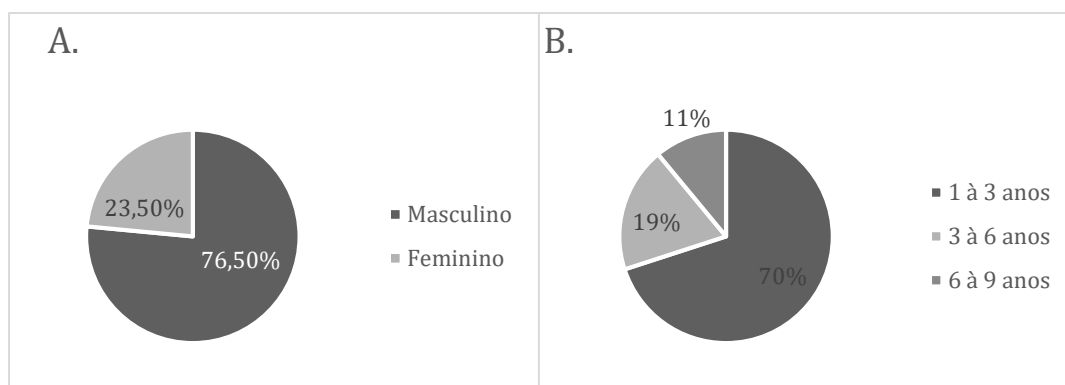
O presente estudo foi devidamente submetido e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa sob protocolo 6.693.979. Trata-se de uma pesquisa descritiva, realizada utilizando um questionário como instrumento de coleta de dados, preenchidos pelos participantes sem a presença do pesquisador. A aplicação foi realizada via aplicativo *Google Forms*. Para seleção dos participantes foi enviado o link de acesso ao questionário, juntamente com um folder de convite com as informações da pesquisa em grupos de *Whatsapp* de pais e/ou responsáveis de crianças pertencentes ao transtorno do espectro, e por meio de *folders* posicionados em clínicas especializadas. O início de cada questionário continha o Termo de Consentimento Livre Esclarecido para ciência e concordância dos participantes. O questionário era anônimo para que os entrevistados se sentissem mais confortáveis em compartilhar os dados.

Para compor o questionário foram elaboradas questões relacionadas a: fatores ambientais pré-natal; parto; observação de características que compõem o espectro; comorbidades associadas, exames laboratoriais genéticos realizados, alterações genéticas presentes, terapias que realizam; uso de medicações e questões sociais.

Resultados

A amostragem total do estudo foi de 46 respostas válidas. A figura 1 apresenta a distribuição das crianças de acordo com o sexo e a idade em que foi obtido o diagnóstico do TEA.

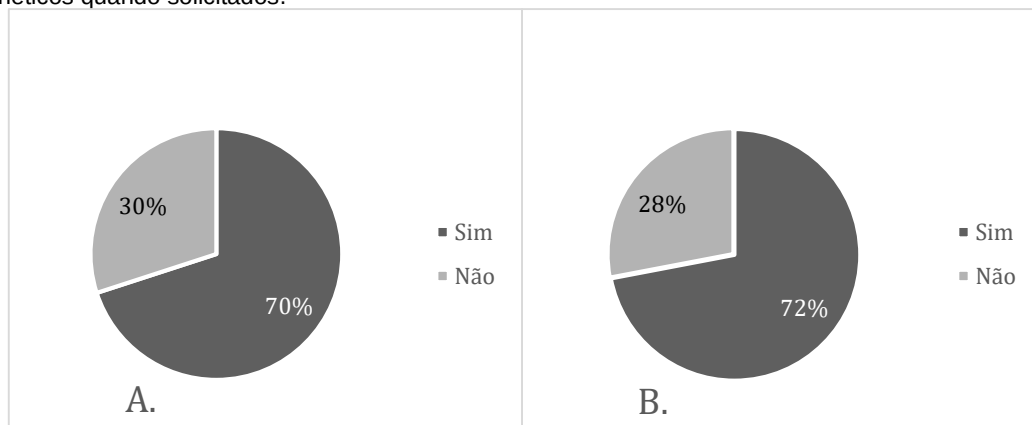
Figura 1 - (A) gráfico sexo biológico das crianças com diagnóstico de TEA. (B) Idade na qual foi realizado diagnóstico do TEA



Fonte: O autor

Quanto ao diagnóstico genético, 70% dos responsáveis pelas crianças foram orientados a fazer exames genéticos para diagnóstico auxiliar do TEA, dos quais 72% realizaram os exames, como observado nas figuras 2A e 2B.

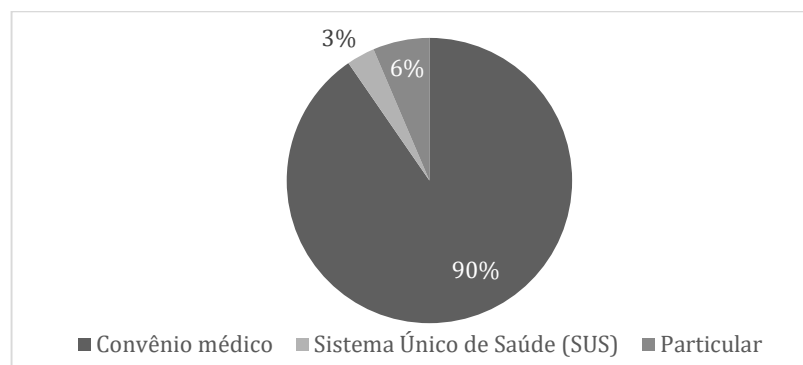
Figura 2 – Panorama do percentual de prescrição e realização de exames genéticos pelas crianças com TEA. (A) Percentual de responsáveis orientados pelo médico assistente a realizar exames genéticos nas crianças diagnosticadas com TEA. (B) Percentagem de responsáveis que conseguiram realizar ou não os exames genéticos quando solicitados.



Fonte: O autor

A figura 3 demonstra em qual serviço de saúde as crianças realizaram os exames genéticos

Figura 3 - Serviço de saúde onde os exames genéticos foram realizados



Fonte: O autor

Das 24 crianças que realizaram o diagnóstico genético apenas 4 apresentaram alguma alteração genética. A tabela 4 apresenta os exames genéticos realizados nas crianças para o diagnóstico auxiliar do TEA, as alterações detectadas por cada exame e o número de casos.

Tabela 4 – Percentual dos principais exames genéticos auxiliares realizados pelas crianças com TEA, alterações identificadas em cada exame e número de casos de cada desordem genética.

Exame	Percentual	Alterações identificadas	Número de casos
Cariótipo de banda G	50%	Nenhuma	0
Pesquisa de X-frágil	52%	Nenhuma	0
Array (microchips)	23%	Síndrome da microduplicação do cromossomo 8	1
Exoma	8%	Síndrome do Braço curto do Cromossomo 17	1
		Gene AUTS 2	1
		Síndrome de deleção do cromossomo 9	1

Fonte: o autor

Discussão

Neste estudo, a resposta dos participantes envolveu mais crianças do sexo masculino (Figura 1A) diagnosticadas com TEA em um padrão que também é observado em outros estudos na literatura com populações da mesma faixa etária, 1 a 9 anos (Figura 1B). Esse dado reflete a prevalência conhecida do transtorno, que indica uma proporção de 3 meninos para cada menina diagnosticada (LOOMES; HULL; MANDY, 2017). Fatores biológicos, culturais e sociais podem influenciar o diagnóstico de TEA em mulheres, fazendo com que se adaptem ao ambiente ou mascarem características comportamentais, o que pode resultar em subdiagnóstico (KREISER; WHITE, 2013). Além disso, as mulheres podem ter fatores genéticos distintos dos homens associados ao TEA, sugerindo que as vias biológicas e hormonais podem diferir entre os sexos (SZATMARI et al., 2011; BEJEROT et al., 2012).

O diagnóstico do TEA é feito de forma clínica por meio de observações comportamentais das crianças, guiados por critérios de diagnósticos estabelecidos pelo Manual diagnóstico de transtornos mentais (DSM-5, 2013). Isso explica por que 28% das crianças não tiveram solicitações de exames genéticos pelo médico assistente (Figura 2a), e deve-se ser levado em consideração que esses exames só são permitidos prescrição por neurologista ou geneticista ("ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE", 2021). Os exames genéticos têm um papel de diagnosticar possíveis comorbidades associadas ao TEA. Embora esse tipo de análise não seja essencial para o diagnóstico do TEA, desempenha um papel importante na identificação de possíveis desordens genéticas associadas ao transtorno, possibilitando um tratamento mais direcionado e personalizado para cada paciente (STAFFORD; SANCHEZ-LARA, 2022). No presente estudo, observou-se que 70% das crianças tiveram indicação para realizar algum tipo de diagnóstico genético. E, desse grupo, somente 72% delas conseguiram realizar algum tipo de exame prescrito. E 90% foram feitas através convênio médico (Figura 3).

O estudo observou que os exames genéticos realizados pelos participantes foram o cariótipo de banda G (50%) e a pesquisa da Síndrome do X Frágil (52%) (Tabela 4). Isso se deve às diretrizes estabelecidas pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), que definem um protocolo para realização destes exames. Inicialmente, são realizados exames para excluir anomalias cromossômicas numéricas e estruturais, como as detectadas pelo Cariótipo de Banda G, e exame de análise molecular, como a Síndrome do X Frágil. Exames como o Array e Exoma exigem Diretriz de Utilização, que são critérios estabelecidos, onde o quadro clínico, idade, sexo, entre outras características precisam ser enquadradas em determinadas condições para que o plano de saúde custeie o procedimento (ANS, 2021). Esses fatos explicam os dados obtidos de 23% das crianças terem realizado Array e 8% Exoma (Tabela 4).

Exames como Array e Exoma conseguem detectar uma maior variedade de desordens genéticas específicas que podem estar associadas ao TEA, visto que são capazes de detectar variações de número de cópias (CNVs), que são deleções e duplicações submicroscópicas de DNA que podem ser responsáveis por diversas condições genéticas (MILLER et al., 2010; SHETH et al., 2023). Esses exames têm um alto custo quando comparado com o exame de Cariótipo de banda G, que não é capaz de detectar mutações pontuais, como pequenas deleções e duplicações que envolvem pequenos segmentos de DNA (SHEN et al., 2010). Neste estudo foram relatadas 3 anomalias estruturais envolvendo cromossomos autossômicos, as quais podem envolver vários genes; e uma alteração de um gene específico.

A síndrome da deleção do cromossomo 9 na literatura é citada como um neurodesenvolvimento caracterizado por atrasos no desenvolvimento cognitivo e intelectual, além de outras características, como atraso severo de fala. Algumas dessas características também estão presentes no TEA e podem corroborar para intensificar o quadro e alterar o curso do tratamento (REDA; NICARETA, 2008). Deleções envolvendo cromossomo 17 estão relacionadas com atraso global de desenvolvimento e epilepsia, características que interferem no quadro concomitante de TEA (MENDOZA; COISCOU, 2024). A alteração genética presente no gene *AUTS2* é descrita na literatura tanto por uma exclusão, replicação ou, até mesmo, deslocamento de genes que resultam em uma mutação e dano cromossômico, que podem apresentar como fenótipo desafio de linguagem/comunicação; comportamentos autísticos, desafios de aprendizagem, bem como diversas dificuldades motoras (HORI; SHIMAOKA, 2022).

Conclusão

Considerando os resultados obtidos é possível afirmar que o sexo masculino teve uma prevalência de diagnóstico de TEA maior dentro do estudo. Foram observados 3 casos de anomalias cromossômicas estruturais, que foram possíveis de serem detectadas pelos exames de Array e Exoma e que não foram identificadas pela técnica da Cariótipo de Banda G, e que possivelmente corroborou com a visão do quadro clínico geral desses pacientes.

Referências

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION DSM-5 ®. [s.l: s.n.]. Disponível em:

<<http://institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-mentais-dsm-5.pdf>>.

BEJEROT, S. et al. The extreme male brain revisited: gender coherence in adults with autism spectrum disorder. **British Journal of Psychiatry**, v. 201, n. 2, p. 116–123, ago. 2012.

BRUGHA, T. et al. CDC autism rate: misplaced reliance on passive sampling? **The Lancet**, v. 392, n. 10149, p. 732–733, set. 2018.

DWORZYNSKI, K. et al. How Different Are Girls and Boys Above and Below the Diagnostic Threshold for Autism Spectrum Disorders? **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 51, n. 8, p. 788–797, ago. 2012.

GRIESI-OLIVEIRA, K.; SERTIÉ, A. L. Autism spectrum disorders: an updated guide for genetic counseling. **Einstein (São Paulo)**, v. 15, n. 2, p. 233–238, jun. 2017.

HORI, K.; SHIMAOKA, K.; HOSHINO, M. AUTS2 Gene: Keys to Understanding the Pathogenesis of Neurodevelopmental Disorders. **Cells**, v. 11, n. 1, p. 11, 21 dez. 2021.

KREISER, N. L.; WHITE, S. W. ASD in Females: Are We Overstating the Gender Difference in Diagnosis? **Clinical Child and Family Psychology Review**, v. 17, n. 1, p. 67–84, 9 jul. 2013.

LOOMES, R.; HULL, L.; MANDY, W. P. L. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? a Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 56, n. 6, p. 466–474, jun. 2017.

MA, D. K. et al. Neuronal Activity–Induced Gadd45b Promotes Epigenetic DNA Demethylation and Adult Neurogenesis. **Science (New York, N.Y.)**, v. 323, n. 5917, p. 1074–1077, 20 fev. 2009a.

MENDOZA, C.; RAMON, N. Síndrome de Miller-Dieker: reporte dos casos. **Revista de la Facultad de Medicina UNAM**, v. 67, n. 2, p. 3–5, 29 abr. 2024.

MILLER, D. T. et al. Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. **The American Journal of Human Genetics**, v. 86, n. 5, p. 749–764, maio 2010.

REDA, S. Y; NICARETA, J. R. Deleção do cromossomo 9 na região q22q32 em bebê com cariótipo 46XY: relato de um caso. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 44, n. 5, 1 out. 2008.

REIS, R. D. C. DOS; PINTO, I. S. B. A relação do transtorno espectro autismo com a genética. **Biológica - Caderno do Curso de Ciências Biológicas**, v. 4, n. 1, 23 nov. 2021.

ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE. [s.l: s.n.]. Disponível em:

<https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_TEA.AL.pdf>.

SALCEDO-ARELLANO, MA. J.; HAGERMAN, R. J.; MARTÍNEZ-CERDEÑO, V. Síndrome X frágil: apresentação clínica, patologia y tratamiento. **Gaceta de México**, v. 156, n. 1, 18 dez. 2019.

SANDIN, S. et al. The Heritability of Autism Spectrum Disorder. **JAMA**, v. 318, n. 12, p. 1182, 26 set. 2017.

SHEN, Y. et al. Clinical Genetic Testing for Patients with Autism Spectrum Disorders. **PEDIATRICS**, v. 125, n. 4, p. e727–e735, 15 mar. 2010.

SHETH, F. et al. Comparative yield of molecular diagnostic algorithms for autism spectrum disorder diagnosis in India: evidence supporting whole exome sequencing as first tier test. **BMC Neurology**, v. 23, n. 1, p. 1–15, 5 ago. 2023.

STAFFORD, C. F.; SANCHEZ-LARA, P. A. Impact of Genetic and Genomic Testing on the Clinical Management of Patients with Autism Spectrum Disorder. **Genes**, v. 13, n. 4, p. 585, 25 mar. 2022.

SU, M. et al. Clinical utility and cost-effectiveness analysis of chromosome testing concomitant with chromosomal microarray of patients with constitutional disorders in a U.S. academic medical center. **Journal of Genetic Counseling**, v. 31, n. 2, p. 364–374, 1 abr. 2022.