



Transtornos do Neurodesenvolvimento

Organizadoras: Sandra Odebrecht Vargas Nunes
Ana Cecília de Oliveira Roldan

Quais os tipos mais comuns dos Transtornos do Desenvolvimento?

Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)

- Um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interferem no funcionamento e funcionalidade.

Transtornos do Espectro Autista (TEA)

- Déficit persistente na comunicação social e interação social;

- Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses e atividades.

Quais os causas e como se manifestam?

Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)

- Etiologia multifatorial causas genéticas e ambientais;

- O TDAH costuma ser diagnosticada com mais frequência durante os anos do ensino fundamental.

Transtornos do Espectro Autista (TEA)

- Etiologia multifatorial causas genéticas e ambientais;

- Sintomas proeminentes entre 12 e 24 meses de idade.

Quais as principais características para pensar em diagnóstico?

Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)	Transtornos do Espectro Autista (TEA)
• Desatenção: divagação em tarefas, falta de persistência; • Dificuldades em manter o foco; • Desorganização; • Hiperatividade; • Atividade motora exagerada; • Corre por tudo, remexe, batuca ou conversa em excesso.	• Déficit de interação social; • Dificuldade em manter uma conversa, iniciar e manter ou responder a interações sociais, pouco compartilhamento de interesse; • Anormalidade no contato visual e linguagem corporal, ausência de expressões faciais; • Dificuldade em manter e compreender relacionamentos, brincadeiras imaginativa, fazer amigos; • Padrões restritos e repetitivo de comportamento; • Movimentos motores, insistência nas mesmas coisas; • Interesse fixos e restritos; • Hiper ou hipoatividade a estímulos.

Os transtornos do neurodesenvolvimento apresentam gravidades diferentes?

Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)	Transtornos do Espectro Autista (TEA)
• Apresentação combinada de desatenção e hiperatividade/impulsividade; • Desatenção • Hiperatividade/impulsiva	• Pode ser com ou sem comprometimento intelectual concomitantes • Pode ser com ou sem comprometimento de linguagem concomitantes

Os transtornos do neurodesenvolvimento apresentam questões relativa ao sexo e ao gênero?

Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)	Transtornos do Espectro Autista (TEA)
• + frequente no sexo masculino do que no feminino; • 2 vezes mais no sexo masculino do que no feminino; • Mulheres mais desatenção; • Prevalência 7.2% das crianças.	• Três vezes mais frequente no sexo masculino do que no feminino; • Sexo feminino diagnosticada mais tardio; • Prevalência 1 a 2% da população.

Os transtornos do neurodesenvolvimento apresentam comorbidades?

Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)	Transtornos do Espectro Autista (TEA)
• Transtorno de oposição DESAFIANTE; • Transtorno por uso de substâncias; • TEA ; • Transtorno de personalidade.	• 70% apresentam transtornos mentais comórbidos; • Transtornos de ansiedade; • Transtornos depressivos; • TDAH.

Os transtornos do neurodesenvolvimento como tratar?

Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)	Transtornos do Espectro Autista (TEA)
• TRATAMENTO PADRÃO-OURO É A INTERVENÇÃO PRECOCE MULTIDISCIPLINAR; • Psicoestimulantes.	• TRATAMENTO PADRÃO-OURO É A INTERVENÇÃO PRECOCE MULTIDISCIPLINAR.

TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO
Escalas de avaliação de Transtorno do Espectro Autista (TEA) para crianças, adolescentes e adultos e escala de avaliação de Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDHA) para crianças

**National Institute for
Health Research**

AQ-10

Versão Criança (4-11 anos)
Quociente de Espectro do Autismo

Autism Spectrum Quotient (AQ)
Allison, C. Auyeung, B. & Baron-Cohen, S. (2012)
(Versão portuguesa de Charlotte Coelho & Joana Pinto, 2016)

Por favor, responda a cada afirmação assinalando apenas uma opção de resposta.

Todas as informações fornecidas serão estritamente confidenciais.

		Concordo totalmente	Concordo em parte	Discordo em parte	Discordo totalmente
1	Ele/a nota muitas vezes pequenos ruídos que passam despercebidos às outras pessoas.				
2	Habitualmente, ele/a concentra-se mais na imagem ou situação no seu todo, do que nos seus pequenos detalhes.				
3	Quando está num grupo social, ele/a consegue facilmente seguir conversas de várias pessoas.				
4	Ele/a consegue facilmente fazer mais do que uma coisa ao mesmo tempo.				
5	Ele/a não sabe como manter uma conversa com os seus pares.				
6	Socialmente, ele/a é bom/boa conversador/a.				
7	Durante a leitura de uma história, ele/a tem dificuldades em perceber as intenções e as emoções das personagens.				
8	No pré-escolar, ele/a gostava de brincar a jogos de faz-de-conta com as outras crianças.				
9	Ele/a percebe facilmente o que alguém está a pensar ou a sentir, apenas olhando para a sua cara.				
10	Ele/a tem dificuldades em fazer novos amigos.				

COTAÇÃO: Cote 1 ponto por cada resposta “Concordo totalmente” ou “Concordo em parte” em cada um dos seguintes itens: 1, 5, 7 e 10. Cote 1 ponto por cada resposta “Discordo totalmente” ou “Discordo em parte” em cada um dos seguintes itens: 2, 3, 4, 6, 8 e 9. Se o **resultado total** corresponder a uma pontuação **superior a 6 pontos**, deve ser ponderado um encaminhamento para uma avaliação diagnóstica especializada.

UTILIZAÇÃO: Este questionário corresponde à versão para crianças do teste recomendado no NICE clinical guideline CG142. www.nice.org.uk/CG142

REFERÊNCIA: Allison C, Auyeung B, and Baron-Cohen S, (2012) *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 51(2):202-12.

TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO

**National Institute for
Health Research**

AQ-10

 Versão Adolescente (12-15 anos)
 Quociente de Espectro do Autismo

 Autism Spectrum Quotient (AQ)
 Allison, C. Auyeung, B. & Baron-Cohen, S. (2012)
 (Versão portuguesa de Charlotte Coelho & Joana Pinto, 2016)

Por favor, responda a cada afirmação assinalando apenas uma opção de resposta.

Todas as informações fornecidas serão estritamente confidenciais.

		Concordo totalmente	Concordo em parte	Discordo em parte	Discordo totalmente
1	Ele/a repara sempre em padrões/categorias nas coisas.				
2	Habitualmente, ele/a concentra-se mais na imagem ou situação no seu todo, do que nos seus pequenos detalhes.				
3	Quando está num grupo social, ele/a consegue facilmente seguir conversas de várias pessoas.				
4	Em caso de interrupção, ele/a consegue muito rapidamente voltar ao que estava a fazer.				
5	Frequentemente, ele/a nota que não sabe como manter uma conversa.				
6	Socialmente, ele/a é bom/boa conversador/a.				
7	Quando era mais novo/a, ele/a gostava de brincar a jogos de faz-de-conta com as outras crianças.				
8	Ele/a tem dificuldades em imaginar como seria ser outra pessoa.				
9	Ele/a acha as situações sociais fáceis.				
10	Ele/a tem dificuldades em fazer novos amigos.				

COTAÇÃO: Cote 1 ponto por cada resposta “Concordo totalmente” ou “Concordo em parte” em cada um dos seguintes itens: 1, 5, 8 e 10. Cote 1 ponto por cada resposta “Discordo totalmente” ou “Discordo em parte” em cada um dos seguintes itens: 2, 3, 4, 6, 7 e 9. Se o **resultado total** corresponder a uma pontuação **superior a 6 pontos**, deve ser ponderado um encaminhamento para uma avaliação diagnóstica especializada.

UTILIZAÇÃO: Este questionário corresponde à versão para adolescentes do teste recomendado no NICE clinical guideline CG142. www.nice.org.uk/CG142

REFERÊNCIA: Allison C, Auyeung B, and Baron-Cohen S, (2012) *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 51(2):202-12.



© SBC/CABA/ARC/Cambridge University 1/5/12



TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO

**National Institute for
Health Research**

AQ-10

Autism Spectrum Quotient – Adult (AQ)

(Tradução Versão Portuguesa, Brasil Instituto de Pesquisas Neuropsiquiátricas, SUAV – Waldir Toledo, 2020)
 Um guia de referência rápido para adultos com suspeita de autismo que não têm deficiência de aprendizagem.

Por favor, marque apenas uma opção por pergunta

		Concordo Plenamente	Concordo Parcialmente	Discordo Parcialmente	Discordo Plenamente
1	Costumo notar pequenos sons quando outros não percebem				
2	Eu geralmente me concentro mais no todo de uma imagem, ao invés de pequenos detalhes				
3	Acho fácil fazer mais de uma coisa de uma só vez				
4	Se houver uma interrupção, posso voltar para o que eu estava fazendo muito rápido				
5	Acho fácil “ler nas entrelinhas” quando alguém esta falando comigo				
6	Eu sei dizer se alguém que está me ouvindo está ficando entediado				
7	Quando estou lendo uma história, acho difícil descobrir as intenções dos personagens				
8	Gosto de coletar informações sobre categorias de coisas (por exemplo, tipos de carro, tipos de pássaros, tipos de trem, tipos de planta, etc.)				
9	Acho que é fácil descobrir o que alguém está pensando ou sentindo apenas olhando para o rosto da pessoa				
10	Acho difícil entender as intenções das pessoas				

PONTUAÇÃO: Apenas 1 ponto pode ser marcado para cada questão. Marque 1 ponto para Concordo Plenamente ou Parcialmente em cada um dos itens 1, 7, 8 e 10. Marque 1 ponto para Discordo Plenamente ou Parcialmente em cada um dos itens 2, 3, 4, 5, 6 e 9. Se a pontuação individual for 6 ou superior, considere encaminhá-los para uma avaliação diagnóstica especializada.

Este teste é recomendado em “Autismo: reconhecimento, encaminhamento, diagnóstico e gestão de adultos em o espectro do autismo” (diretriz clínica NICE CG142). www.nice.org.uk/CG142



autism research centre



Referência: Allison C, Auyeung B, and Baron-Cohen S, (2012) *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 51(2):202-12.

TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO

NOME: _____

SÉRIE: _____ IDADE: _____

Para cada item, escolha a coluna que melhor descreve o (a) aluno (a) (MARQUE UM X):

	NEM UM POUCO	SÓ UM POUCO	BASTANTE	DEMAIS
1. Não consegue prestar muita atenção a detalhes ou comete erros por descuido nos trabalhos da escola ou tarefas.				
2. Tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades de lazer				
3. Parece não estar ouvindo quando se fala diretamente com ele				
4. Não segue instruções até o fim e não termina deveres de escola, tarefas ou obrigações.				
5. Tem dificuldade para organizar tarefas e atividades				
6. Evita, não gosta ou se envolve contra a vontade em tarefas que exigem esforço mental prolongado.				
7. Perde coisas necessárias para atividades (ex: brinquedos, deveres da escola, lápis ou livros).				
8. Distrai-se com estímulos externos				
9. É esquecido em atividades do dia-a-dia				
10. Mexe com as mãos ou os pés ou se remexe na cadeira				
11. Sai do lugar na sala de aula ou em outras situações em que se espera que fique sentado				
12. Corre de um lado para outro ou sobe demais nas coisas em situações em que isto é inapropriado				
13. Tem dificuldade em brincar ou envolver-se em atividades de lazer de forma calma				
14. Não pára ou freqüentemente está a "mil por hora".				
15. Fala em excesso.				
16. Responde as perguntas de forma precipitada antes delas terem sido terminadas				
17. Tem dificuldade de esperar sua vez				
18. Interrompe os outros ou se intromete (ex. metese nas conversas / jogos).				

Nutrição, genética e inflamação no TEA

A etiologia do TEA (Transtorno do Espectro Autista) é desconhecida, mas sabe-se que envolve uma variedade de fatores genéticos e epigenéticos influenciados por interações ambientais. Como o TEA é altamente hereditário, fatores de risco genéticos envolvidos no neurodesenvolvimento, comunicação neural e interação social fornecem pistas importantes para explicar a etiologia da doença. Evidências também mostram um importante papel de fatores epigenéticos, como metilação do DNA, modificação de histonas e RNA não codificante, na etiologia deste transtorno.¹

Estudos recentes têm sugerido que o TEA está associado a deficiências em processos fisiológicos básicos, como destoxificação e anormalidades na regulação de metabólitos essenciais (ácido fólico, glutatona, colesterol e carnitina). Já se tem documentado aumento de estresse oxidativo, inflamação e disfunção mitocondrial no cérebro de indivíduos com TEA. Outro achado de relevância é que esse público tem uma maior probabilidade de ter uma inadequação de micronutrientes, que pode ser ocasionado pela saúde intestinal, comprometendo a absorção destes, dieta restritiva e monótona, ou mesmo polimorfismos genéticos, refletindo no seu estado nutricional. Embora as causas do TEA ainda sejam incertas, a influência dos micronutrientes deve ser levada em consideração.²



Acido fólico, vitamina B12 e vitamina B6

Muitos genes demonstram estar envolvidos no autismo e incluem o metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR). O MTHFR é uma enzima crítica que regula o metabolismo do folato e da metionina, fatores importantes na metilação do DNA. O MTHFR é responsável pela conversão de 5,10-metileno THF em 5-metil THF. A sua principal função está na síntese de DNA e reações de metilação, essencial para todas as funções do corpo, como produção de neurotransmissores (serotonina, dopamina e melatonina) e produção de enzimas.³

Para o alelo C677T no gene MTHFR, a maior parte de indivíduos com TEA são homozigotos TT quando comparados aos homozigotos CC, o que confere a eles uma maior predisposição a deficiência de vitaminas B12 e B9. O polimorfismo no gene MTHFR pode levar a um aumento da homocisteína, um α -aminoácido não proteico, que desempenha vários papéis importantes na fisiologia humana e no sistema nervoso central. Hoje se sabe que sua superprodução pode ser prejudicial e pode aumentar a fisiopatologia associada ao TEA.⁴

A interação do polimorfismo em MTHFR (C677T ou A1298C) e do polimorfismo do gene MTRR A66G foi associada ao aumento da homocisteína.⁵ Quando se pensa no metabolismo da homocisteína, várias vitaminas do complexo B, como B6 (piridoxina), B12 (cobalamina) e B9 (ácido fólico) são necessárias e portanto, o monitoramento dos níveis de homocisteína em crianças autistas pode fornecer informações sobre doenças genéticas e fisiológicas, carências nutricionais (vindas através de uma alimentação ou saúde intestinal inadequada), como também uma variedade de condições patológicas associados a este transtorno.

Em um estudo feito com crianças autistas, observou-se que 50% delas possuíam o alelo C677T no gene MTHFR em heterozigose, enquanto 15% possuíam esses

TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO

mesmo alelo em homozigose, conferindo um total de 65% das crianças da amostra com polimorfismos no gene MTHFR, reforçando o exposto anterior. ⁶

Quando se pensa em controle dos níveis de homocisteína, deve-se entender o processo de metilação, que nada mais é que uma via bioquímica no corpo que descreve a adição ou subtração de um grupo metil (um carbono ligado a três hidrogênios) de diferentes compostos (entre eles vindo da alimentação). A via funciona reciclando a homocisteína de volta a sua metionina precursora ou descartando a homocisteína. O que diferencia a homocisteína do seu precursor metionina é a presença do grupo adicional metil na metionina.

Uma vez que a metilação do DNA é um dos principais mecanismos que faz com que o ambiente interaja com a expressão dos genes, muitos estudos investigaram esse mecanismo epigenético em crianças autistas e o que encontraram foi um sistema de metilação defeituoso o qual também afeta áreas cognitivas, incluindo concentração, atenção, linguagem e atraso no neurodesenvolvimento. ⁷

Segundo o Dr. William J. Walsh, o autismo é um distúrbio na programação gênica (epignético), evidenciada por: metilação anormal, severa sobrecarga oxidativa e aumento da vulnerabilidade a metais tóxicos e outros insumos ambientais (podendo ser resultado de uma destoxificação falha). ⁸

Estudos recentes em grupos de familiares estimam uma base genética significativa para a susceptibilidade do desencadeamento de TEA. Muitos dos genes associados ao TEA afetam o desenvolvimento, controlando (regulando) a atividade de outros genes ou proteínas, resultando em variantes genéticas que tornam os processos fisiológicos menos eficientes, que criam vulnerabilidade à xenobióticos e ainda que possam diminuir a atividade enzimática prejudicando vias metabólicas essenciais. ⁸

Além da desordem de neurodesenvolvimento que afeta a habilidade de crianças autistas de se comunicar e interagir com outras, e os sintomas clássicos de padrões

TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO

comportamentais repetitivos e anormalidade no padrão sensorial de processamento (hipo ou hipersensibilidade), o autismo também afeta muitos sistemas do corpo, incluindo o metabólico, mitocondrial, imunológico, neurológico e gastrointestinal.^{9,10} Problemas gastrointestinais são comuns em crianças com TEA, especialmente constipação crônica, diarreia, dor abdominal e inflamação gastrointestinal¹⁰, e hoje já existem diversas evidências trazendo o microbioma como um pilar importante na patogênese do autismo.¹¹

Neste cenário, estudos relacionados a alimentação de crianças com TEA tem crescido substancialmente nos últimos 20 anos e a adoção de uma dieta sem glúten vem sendo elucidada. O primeiro teste com uma dieta sem glúten foi feito em 1980 e até hoje a principal hipótese é que a incompleta e inadequada digestão de alimentos contendo glúten (e caseína – acho que podemos falar do leite também, o que acha?) pode levar a hiperpermeabilidade intestinal, ou “leaky gut”, o que pode ser representado por aumento de zonulina sérica, sendo a gliadina, proteína encontrada em alimentos contendo trigo um dos maiores gatilhos para a liberação desta.¹²

Níveis aumentados dessa proteína são encontrados em crianças autistas comprovando mais um vez, a presença de hiperpermeabilidade intestinal, a qual é um mediador para aumento de vias pró-inflamatórias caracterizadas pelo aumento de citocinas inflamatórias em mucosas (IL-5, IL-15 e IL-17) e uma diminuição de citocinas anti-inflamatórias, o que pode levar a neuroinflamação. Nesse contexto, uma dieta sem glúten pode trazer benefícios comportamentais em crianças autistas, como: melhora no controle das ações e emoções.¹³

Diante do exposto, uma abordagem epigenética utilizando a alimentação como uma ferramenta capaz de atuar na modulação de genes, assim como na saúde intestinal e redução da neuroinflamação, se torna necessária para o manejo e melhora na qualidade de vida de crianças com TEA.

REFERÊNCIAS

1. Hughes, H.K., Rowland, M.E., Onore, C.E. et al. Dysregulated gene expression associated with inflammatory and translation pathways in activated monocytes from children with autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry* 12, 39 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01766-0>
2. Frye RE, Rossignol DA. Treatments for biomedical abnormalities associated with autism spectrum disorder. *Front Pediatr*. 2014 Jun 27;2:66. doi: 10.3389/fped.2014.00066. PMID: 25019065; PMCID: PMC4073259.
3. Razi, Bahman, Danyal Imani, Masoud Hassanzadeh Makoui, Ramazan Rezaei, and Saeed Aslani. "Association between MTHFR Gene Polymorphism and Susceptibility to Autism Spectrum Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis." *Research in Autism Spectrum Disorders* 70 (February 2020): 101473. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2019.101473>.
4. Guo, Bao-Qiang, Hong-Bin Li, and Shi-Bin Ding. "Blood Homocysteine Levels in Children with Autism Spectrum Disorder: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis." *Psychiatry Research* 291 (September 2020): 113283. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113283>.
5. Barbosa PR, Stabler SP, Machado AL, Braga RC, Hirata RD, Hirata MH, Sampaio-Neto LF, Allen RH, Guerra-Shinohara EM. Association between decreased vitamin levels and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms as determinants for elevated total homocysteine concentrations in pregnant women. *Eur J Clin Nutr*. 2008 Aug;62(8):1010-21. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602810. Epub 2007 May 23. PMID: 17522601.
6. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: Texto Revisado DSM-5-TR. Porto Alegre: Artmed. 2023. 1082p.
7. Allison C, Auyeung B, and Baron-Cohen S, (2012) *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 51(2):202-12