

O CÉREBRO NO AUTISMO

Alterações no córtex temporal podem causar prejuízo na percepção de informações importantes para a interação social

RICARDO ZORZETTO | FOTOS MARIE HIPPENMEYER

Mamãe, mamãe, descobri que o Capitão Gancho é bonzinho. Ele falou ‘Eu vou cuidar muito bem de você!’”, anunciou o garoto durante a consulta, interrompendo a conversa da mãe com o médico. E repetiu mais duas ou três vezes a descoberta que fizera ao assistir ao filme sobre Peter Pan, para em seguida retomar o silêncio habitual e voltar a agitar as mãos para cima e para baixo como se quisesse desprendê-las dos braços. Diferentemente de crianças da sua idade, o menino de 7 anos atendido pelo psiquiatra infantil Marcos Tomanik Mercadante não conseguia perceber a ironia na fala do vilão, determinada por uma marcante alteração no tom de voz.

Os sinais que Mercadante observou no garoto são característicos de um grupo de distúrbios com prevalência ainda pouco conhecida no país e que apenas nos últimos anos começaram a ser mais bem compreendidos – em parte, consequência de trabalhos de pesquisadores brasileiros trabalhando no país e no exterior. Classificados como transtornos do

espectro autista ou transtornos globais do desenvolvimento, esses problemas de origem neuropsicológica se manifestam na infância e, com maior ou menor intensidade, prejudicam por toda a vida a capacidade de seus portadores se comunicarem e se relacionarem com outras pessoas. Incluem quadros variados como o autismo clássico, marcado por dificuldades severas de linguagem e de interação social; a síndrome de Asperger, na qual a inteligência é normal ou superior à média e a aquisição da linguagem se dá sem problemas, mas em que são comuns os gestos repetitivos e a falta de controle em movimentos delicados; ou ainda a síndrome de *savant*, em que, apesar do retardo mental, a memória ou as habilidades matemáticas ou artísticas são extraordinárias.

Levantamentos feitos nos últimos anos registraram um aumento importante no número de casos desses transtornos. Há pouco mais de uma década se acreditava que o autismo e suas variações fossem bastante raros. Com base em pesquisas feitas nos Estados Unidos e na Europa, calculava-se que uma





em cada 2,5 mil crianças – ou 0,04% da população infantil – apresentasse algum distúrbio do espectro autista. Hoje essa proporção é 20 vezes maior. Quase 1% das crianças norte-americanas e inglesas sofrem de algum desses transtornos de desenvolvimento, segundo dados recentes dos Centros para Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos e de pesquisas de universidades da Inglaterra. E a taxa pode ser ainda mais elevada. Trabalho publicado em maio no *American Journal of Psychiatry* indica que a prevalência de distúrbios autistas é de 2,5% na Coreia do Sul.

O mais provável é que não haja uma epidemia de autismo. Em relatório apresentado em 2010 à Organização Mundial da Saúde (OMS), especialistas brasileiros e estrangeiros indicaram, após analisar quase 600 estudos sobre o assunto, que o aumento na taxa desses transtornos parece decorrer do uso de estratégias mais abrangentes de diagnóstico e da maior vigilância de profissionais da saúde – embora não se possa excluir completamente uma elevação real no número de casos.

No Brasil, porém, os dados sobre o problema são praticamente desconhecidos. Por falta de estudos populacionais, não se sabe com segurança quan-

tas são nem onde estão as crianças com transtorno do espectro autista. Muito menos se recebem o mínimo de atenção do sistema de saúde e de educação para que consigam levar uma vida o mais próximo do normal possível.

O maior e mais recente levantamento realizado no país – um dos únicos feitos na América do Sul – sugere que o autismo e suas variações afetam uma em cada 370 crianças ou 0,3% dessa

***Quase 1%
das crianças
norte-americanas
e inglesas
sofrem de algum
transtorno de
desenvolvimento***

população. Coordenado por Mercadante, da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), e Cristiane Silvestre de Paula, psicóloga e epidemiologista da Universidade Presbiteriana Mackenzie, o estudo avaliou sinais de autismo em 1.470 crianças com idade entre 7 e 12 anos, uma amostra considerada bastante razoável. Mas o trabalho, publicado em fevereiro no *Journal of Autism and Developmental Disorders*, ainda é um estudo piloto. Sua principal limitação é que foi realizado em apenas um município brasileiro: Atibaia, cidade de 126 mil habitantes a 60 quilômetros de São Paulo. “Fizemos esse estudo, financiado pelo Mackenzie, com pouco dinheiro”, conta Mercadante, que pretende repetir o levantamento em cidades das cinco regiões brasileiras.

Em Atibaia, a psicóloga Sabrina Ribeiro identificou todas as escolas e as unidades de saúde da região estudada e treinou professores, médicos e profissionais do programa de saúde da família para identificar sinais de autismo nas crianças. Das 1.470 que viviam na área, 94 foram encaminhadas para testes clínicos mais detalhados e 4 receberam diagnóstico de autismo.

Se o índice observado ali puder ser extrapolado para o resto do país – inclusive para os adultos, uma vez que estudo recente na Inglaterra mostrou prevalência de autismo semelhante em adultos e crianças –, é de esperar que existam 570 mil brasileiros com alguma forma de autismo. “Alguns trabalhos indicam que a prevalência de autismo talvez seja mais baixa entre os latinos”, comenta Mercadante. “O fato de nossa cultura exigir mais o desenvolvimento das habilidades sociais do que as de muitos países do hemisfério Norte, onde costumam ser feitos os estudos epidemiológicos, pode ajudar as pessoas com casos mais leves a levar uma vida com certa independência e a não serem identificadas como autistas”, diz.

Essa seria uma estimativa favorável. É possível que os números daqui e os de outros países estejam subestimados, suspeitam os pesquisadores ingleses que realizaram o primeiro estudo de prevalência de autismo em adultos, publicado em maio nos *Archives of General Psychiatry*. No trabalho, eles avaliaram sinais de autismo em 7.461 adultos e

confirmaram que 618 tinham alguma forma do distúrbio. “Em nenhum dos casos identificados nesse levantamento as pessoas sabiam que eram autistas nem tinham recebido um diagnóstico oficial anteriormente”, disse Traolach Brugha, pesquisador da Universidade de Leicester, na Inglaterra, e autor do estudo, em comunicado à imprensa.

Embora a maioria dos casos fosse de pouca gravidade, a constatação acende um sinal amarelo: mesmo em países com sistemas de saúde bem estruturados muitos casos nem chegam a ser conhecidos. Caso as taxas no Brasil sejam elevadas como a dos Estados Unidos, pode haver até 1,9 milhão de brasileiros com autismo. “Seria uma bomba para os cofres públicos”, diz Cristiane. “Mostraria que é preciso aumentar muito a capacidade de atender o problema.”

“O autista demanda tratamento contínuo e dispendioso”, conta Maria Cecília Mello, mãe de Nicholas, um jovem de 19 anos que há apenas três anos recebeu o diagnóstico de síndrome de Asperger. “Eles também precisam de acompanhamento especializado para alavancar suas habilidades específicas e desenvolver aquelas em que apresentam dificuldades”, diz a juíza federal, fundadora, ao lado de Mercadante e de outros pais e pesquisadores, da organização não governamental Autismo & Realidade, criada em 2010 com a meta de divulgar informações sobre o distúrbio e arrecadar recursos para financiar pesquisas na área.

Nos Estados Unidos, onde há estatística para quase tudo, anos atrás Michael Ganz, da Universidade Harvard, calculou em US\$ 3,2 milhões o custo para manter um autista ao longo da vida, levando em conta despesas médicas, de educação e perda de produtividade no trabalho.

No sistema público de saúde brasileiro, os casos suspeitos de autismo deveriam, em princípio, ser identificados pelos pediatras nas unidades básicas de saúde e encaminhados para cuidado especializado em um dos 128 centros de atenção psicossocial infantil (CAPSi). Mas esses centros estão concentrados no Sudeste e no Nordeste. Cinco estados brasileiros não têm CAPSi e outros sete dispõem de apenas um, de acordo com relatório recente do Ministério da Saúde.

O maior e mais recente levantamento realizado no Brasil sugere que o autismo afeta uma em cada 370 crianças

Mesmo na cidade de São Paulo, a mais bem servida do país, apenas 9 dos 16 CAPSi estão habilitados para atender casos de autismo, segundo Cristiane. Ante esse quadro, conta Mercadante, a maioria dos casos é atendida por associações de pais e amigos das crianças com deficiência intelectual, as AMAs e APAEs. Em São Paulo, uma decisão de 2001 da Justiça determinou que a Secretaria de Estado da Saúde pague tratamento, assistência e educação especializados para quem tem autismo.

Sem um levantamento mais amplo como o que ele e Cristiane planejam,

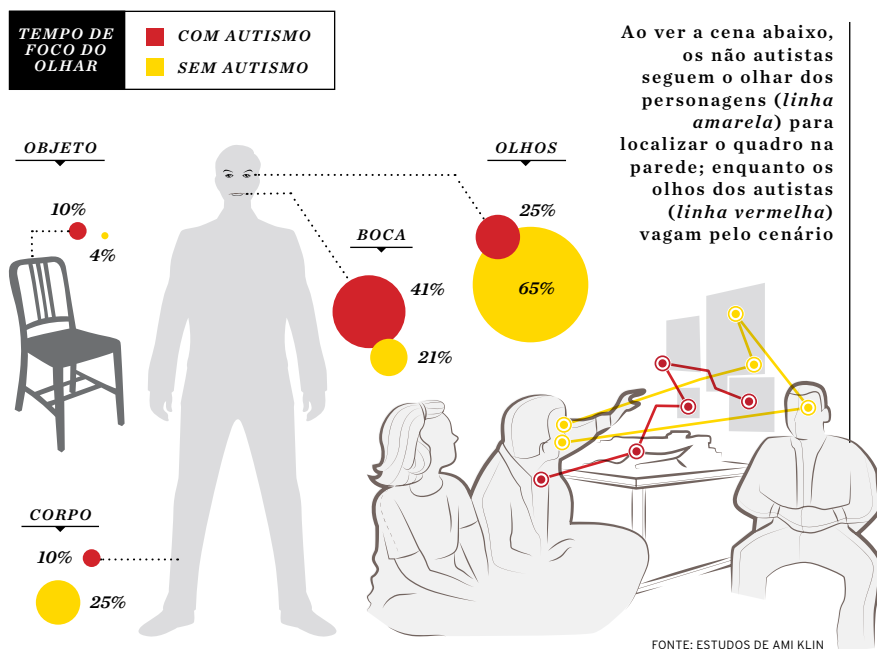
vive-se um círculo vicioso. “Como não há estudos de prevalência abrangentes no país, não se consegue mostrar que o problema existe. E, sem provas, fica difícil exigir atendimento”, afirma o epidemiologista, que participa de um levantamento de problemas de saúde mental em crianças de cinco capitais brasileiras, projeto do Instituto Nacional de Psiquiatria do Desenvolvimento para Crianças e Adolescentes, apoiado pela FAPESP e pelo governo federal.

Atendimento médico precoce e de qualidade é fundamental para influenciar a evolução do autismo. Tanto que,



OLHARES DIVERGENTES

Assistindo a cenas de um filme, as pessoas com autismo focavam a atenção por mais tempo na boca do personagem, menos expressiva



no mundo todo, pesquisadores buscam estratégias para identificar com segurança o autismo já no primeiro ano de vida. “Quanto mais cedo se identificam os sinais, melhores as chances de intervir para tentar recuperar a capacidade de a criança se relacionar com os outros e buscar a construção de uma linguagem significativa”, afirma a psicóloga e psicanalista Maria Cristina Kupfer, do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo (USP), fundadora do Lugar de Vida, entidade que há 20 anos atende casos de autismo. “A intervenção precoce permite ainda ouvir os pais, que sofrem por não receber de volta dos filhos a atenção que lhes dão.”

Desde que o autismo foi descrito nos anos 1940, o diagnóstico continua clínico. Em geral um neurologista ou psiquiatra examina a criança e avalia sua história de vida à procura de indícios de atraso no desenvolvimento da capacidade de interagir socialmente e se comunicar e de defasagem no desenvolvimento motor, descritos no *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*, da Associação Psiquiátrica Americana, e na *Classificação Internacional de Doenças*, da OMS.

Ainda que alguns sintomas surjam muito cedo, nos primeiros meses de vida, os casos só costumam ser confirmados por volta dos 3 anos de idade, quando o cérebro já atravessou uma das fases de crescimento mais intenso. E isso na melhor das hipóteses. Mercadante acredita que no Brasil a identificação só ocorra aos 5 ou 6 anos, quando já se perdeu uma fase fundamental do desenvolvimento infantil. No estudo de Atibaia, por exemplo, só um dos quatro casos de autismo havia sido identificado anteriormente e recebia acompanhamento especializado. “Precisamos melhorar a capacitação dos pediatras para que identifiquem os sinais o mais cedo possível”, afirma Cristiane.

Leonardo Posternak, pediatra do Hospital Albert Einstein em São Paulo, pretende iniciar neste ano, em parceria com uma equipe da Unifesp, um estudo multicêntrico para avaliar a eficácia de um treinamento de pediatras desenvolvido por uma entidade assistencial francesa, a PréAut, com auxílio da psicanalista brasileira Marie Christine Laznik. Posternak, que já oferece o treinamento para os médicos do Instituto da Família, organização social que atende crianças e famílias de baixa renda, planeja treinar,

na fase inicial, pediatras do município de Embu e medir a capacidade de identificarem o autismo e outros problemas psíquicos que levam ao sofrimento precoce. “O pediatra tem de estar atento à relação entre pais e filhos e ao dia a dia da família”, diz Posternak.

Aos atrás Maria Cristina Kupfer tentou criar uma ponte com os pediatras e auxiliar no trabalho de detecção do autismo. Embora a psicanálise não use protocolos de identificação como os da psiquiatria, um grupo de nove especialistas coordenado por ela desenvolveu em 1999, com apoio da FAPESP, uma série de 31 indicadores para a detecção precoce de risco para o desenvolvimento psíquico: o protocolo IRDI. Esse material, elaborado a pedido da pediatra Josenilda Brant, consultora da área de saúde da criança do Ministério da Saúde, deveria integrar o *Manual para o acompanhamento do crescimento e desenvolvimento*, que o ministério distribuiu aos médicos da rede pública.

Pediatras de 11 centros de saúde de nove cidades brasileiras aplicaram os indicadores a 726 crianças de até 1 ano e meio de idade. Apresentados em 2009 no *Latin American Journal of Fundamental Psychopathology Online*, os resultados mostraram que 15 desses indicadores – eles avaliavam interações simples como *mãe e bebê trocam olhares ou a criança reage (sorri, vocaliza) quando a mãe ou outra pessoa se dirige a ela* – eram capazes de prever, a partir do sexto mês de vida, se havia risco de desenvolvimento de problemas psíquicos. “Os indicadores do protocolo IRDI, adaptados, chegaram a fazer parte da *Caderneta da Saúde da Criança*, destinada a orientar os pais, em 2006, 2007 e 2008 e depois foram retirados”, conta Maria Cristina. “Mas os indicadores validados pela pesquisa não foram integrados à ficha de acompanhamento do desenvolvimento, usada pelos pediatras nas consultas feitas no sistema público de saúde.”

Apesar do revés, Maria Cristina não se acomodou. “Se fecharam uma porta, procuramos outra”, diz a psicanalista, que planeja testar seus indicadores em 29 creches do bairro paulistano do Butantã. “O uso dessa ferramenta em creches é uma alternativa interessante, porque as crianças passam oito horas



*Quanto mais
cedo são
identificados
os sinais,
melhores as
chances de
reduzir as
deficiências, diz
Maria Cristina*



por dia ali e têm muito mais contato com os professores do que com os pediatras”, justifica.

Foi como problema de contato afetivo, aliás, que os primeiros casos do que viria a ser conhecido como autismo foram descritos pelo austríaco Leo Kanner, psiquiatra do Hospital Johns Hopkins, nos Estados Unidos. Em outubro de 1938, Kanner examinou um garoto norte-americano chamado Donald Gray Triplett, do Missouri, que desde muito cedo demonstrava dificuldade de interagir com pessoas ao mesmo tempo que tinha fixação por certos objetos e grande capacidade de memorização. Embora os sinais lembrassem o de um problema psiquiátrico grave, a esquizofrenia, Kanner não conseguiu fechar o diagnóstico de imediato. Nos anos seguintes, ele reuniu outros nove casos semelhantes e os apresentou em um artigo de 1943 intitulado “Autistic disturbances of affective contact”. No texto Kanner tomou emprestado o termo *autismo*, usado para descrever o distanciamento e o ensimesmamento típicos da esquizofrenia. Um ano mais tarde outro psiquiatra de origem austríaca, Hans Asperger, descreveria casos um pouco distintos. Eram crianças com

inteligência e capacidade de aprendizado de linguagem normais, mas com dificuldade de interagir socialmente – sinais que se tornam característicos da síndrome de Asperger, um dos transtornos do espectro autista.

Enquanto Asperger acreditava na origem biológica desses distúrbios, Kanner os via como problemas com causas psíquicas, resultado da criação por pais frios e distantes. Por influência de pesquisadores como o psicólogo Bruno Bettelheim, esta visão prevaleceu por anos e se tornou conhecida como a “teoria da mãe geladeira”. “Toda uma geração de pais – particularmente as mães – foi levada a se sentir culpada pelo autismo dos filhos”, escreve o neurologista inglês Oliver Sacks no livro *Um antropólogo em Marte*, publicado no Brasil pela Companhia das Letras.

Esse peso só seria tirado dos ombros dos pais nos anos 1960, quando começaram a surgir evidências favorecendo a ideia de que alterações no sistema nervoso central estariam por trás do autismo. Mas levaria algum tempo para a visão biológica ganhar força. O primeiro grupo a identificar o funcionamento anormal no cérebro de crianças autistas foi o

da médica brasileira Monica Zilbovicius, pesquisadora do Instituto Nacional da Saúde e da Pesquisa Médica (Inserm) da França. Usando um aparelho de tomografia por emissão de pósitrons, que mede o fluxo sanguíneo e, portanto, o nível de atividade de diferentes regiões do sistema nervoso central, Monica analisou o cérebro de 21 garotos com autismo e 10 sem o problema – o autismo é quatro vezes mais comum em meninos do que em meninas.

Ela verificou que as crianças do primeiro grupo apresentavam atividade reduzida no sulco temporal superior, pequena área do lobo temporal, segundo resultados apresentados em 2000 no *American Journal of Psychiatry*. “Quatro grupos haviam tentado antes de nós, mas não encontraram nada”, conta Monica. “Naquela época, nem sabíamos qual era a função dessa área no cérebro normal.” Além de menos ativo, o córtex do sulco temporal superior, situado na região das têmporas, logo acima das orelhas, era menos espesso.

Inicialmente se acreditava que o lobo temporal fosse importante apenas para a percepção dos sons. Estudos mais detalhados mostraram, porém, que tanto o sulco temporal superior como outra



área do lobo temporal, o giro fusiforme, estavam envolvidos no processamento de dois tipos de informações relevantes para as interações sociais. Eles captam informações auditivas, sobre a voz do interlocutor, e visuais, como os movimentos dos olhos, os gestos e as expressões faciais, processam-nas e as distribuem para outras áreas cerebrais associadas às emoções e ao raciocínio lógico.

É o funcionamento adequado dessas áreas que permite conhecer a intenção e a disposição da pessoa com quem se interage. Quando uma das áreas está alterada, a percepção de informações tanto visuais quanto auditivas é deficiente, como no

caso do garoto que não conseguia perceber a intenção maliciosa na voz do Capitão Gancho. Essas descobertas levaram Monica a propor em 2006 que modificações nessas regiões do cérebro durante o desenvolvimento seriam responsáveis pelo sintoma mais frequente do autismo: a dificuldade de interação social.

Ao mesmo tempo que se mapeavam algumas das regiões cerebrais envolvidas no autismo, outro pesquisador brasileiro, o psicólogo Ami Klin, começava a identificar por que as crianças com o distúrbio falhavam em perceber informações importantes para a interação com outras pessoas. Durante o

doutorado em psicologia na London School of Economics, Klin criou um experimento simples que permitiu constatar que os bebês com autismo têm uma reação anormal ao ouvir vozes. Ele próprio criou um aparelho com dois botões – um reproduzia uma gravação da voz materna e o outro, a de uma mistura de vozes – e o apresentou a bebês com menos de 1 ano. Na maioria das vezes, as crianças saudáveis acionavam o botão que permitia ouvir a voz da mãe. Já as com autismo não mostraram preferência: apertavam ambos indistintamente. Na Universidade Yale, nos Estados Unidos, onde dirigiu

um programa de estudos sobre autismo, Klin passou a usar uma técnica que permite rastrear o movimento dos olhos a fim de verificar onde quem tem autismo focava a visão no contato com outras pessoas. “Se quisermos de fato compreender o que passa pela cabeça deles, precisamos ver o mundo pelos olhos deles”, disse Klin, hoje pesquisador da Universidade Emory, em uma entrevista anos atrás.

Num teste com adolescentes saudáveis e autistas, ele constatou que, na maior parte do tempo, os primeiros dirigiam a atenção para os olhos do interlocutor, padrão que os seres humanos e outros grandes primatas desenvolvem nas primeiras semanas de vida – e teria importância evolutiva por permitir distinguir os membros da mesma espécie (e suas intenções) dos predadores. Os autistas focavam o olhar ao redor da boca ou nos cabelos, áreas que não fornecem informações relevantes sobre o contexto social. No autismo, aparentemente, a capacidade de buscar essas pistas sociais se perderia bem cedo na vida, como demonstrou Klin ao repetir o experimento com crianças de 2 anos. “É provável que, por esse motivo, as pessoas com autismo não consigam decifrar a expressão do rosto do outro nem demonstrar expressões adequadas às situações sociais”, comenta Monica.

É consenso hoje que a formação inadequada das redes neuronais ligadas à percepção e ao processamento das informações sociais – o chamado cérebro social – se deve a defeitos nos genes. “Acredita-se que o autismo tenha origem genética importante e que a manifestação do problema dependa predominantemente da constituição genética do indivíduo”, comenta Maria Rita Passos Bueno, geneticista da USP que investiga o distúrbio.

Até o momento alterações em mais de 200 genes, distribuídos por quase todos os cromossomos humanos, já foram associadas ao autismo. Defeitos em um pequeno número (10%) desses genes, porém, aparentemente explicam por completo o problema. Apesar de haver certo padrão entre os sinais clínicos, do ponto de vista genético cada paciente parece ter uma forma de autismo própria, segundo Maria Rita. Seu



Se quisermos compreender o que se passa na cabeça deles, precisamos ver o mundo pelos olhos deles, comenta Klin

grupo na USP, que em 2009 descreveu alterações nos genes de dois receptores do neurotransmissor serotonina, desenvolveu um *chip* de DNA para procurar pequenas alterações em 250 genes responsáveis pelas conexões entre os neurônios em 500 crianças com autismo, a maioria diagnosticada pela equipe do psiquiatra Estevão Vadasz. Das 70 crianças já testadas por Cíntia Marques Ribeiro, 20% têm defeitos em ao menos um desses genes.

Mercadante e a geneticista Patricia Braga, também da USP, tentam outro caminho. Em vez de trabalhar com um grupo grande de autistas com características clínicas variadas, selecionaram poucos pacientes com quadros semelhantes a fim de ver se apresentam alterações genéticas em comum.

“Uma classificação mais geral revela que as alterações gênicas já encontradas interferem em três vias bioquímicas responsáveis pelo desenvolvimento dos neurônios, um dos tipos de células que compõem o cérebro”, explica o neurocientista brasileiro Alysso Muotri, da Universidade da Califórnia em San Diego, Estados Unidos. As vias bioquímicas afetadas controlam a proliferação e a maturação de neurônios e a formação de conexões (sinapses) entre essas células cerebrais. ■

No ano passado a equipe de Muotri conseguiu um avanço importante para investigar o que há de errado com os neurônios no autismo. Como não é ético extrair células do cérebro de uma criança, o pesquisador brasileiro e seu grupo retiraram células da pele de crianças com síndrome de Rett – um dos distúrbios do espectro autista – e de crianças não afetadas para convertê-los em células-tronco, por meio de um processo chamado reprogramação genética. Em seguida, essas células foram estimuladas em laboratório a se transformarem em neurônios. Muotri observou que os neurônios de crianças com Rett apresentavam cerca de 50% menos projeções (espinhas) que conectam uma célula a outra. Em parceria com o grupo de Maria Rita, ele repetiu o experimento com células de polpa do dente de crianças com autismo clássico e observou resultado semelhante. Dados preliminares mostram um número menor de espinhas nos neurônios derivados de crianças com autismo (*ver Pesquisa FAPESP nº 173*).

“Nunca vamos saber se o que observamos nesses neurônios em cultura é fiel ao que ocorre no cérebro”, explica Muotri. “Ainda assim, acredito que alguma informação importante seja possível tirar desse modelo”. Apesar da dúvida, esse modelo celular do autismo é promissor. Aplicando dois compostos – o antibiótico gentamicina e o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) – durante o desenvolvimento neuronal, Muotri conseguiu alterar a estrutura dos neurônios obtidos a partir de células autistas, que passaram a exibir o aspecto de neurônios saudáveis. “Ao mostrar que essas alterações são reversíveis, provamos que existe um problema biológico e quebramos o estigma de que o autismo não tem cura”, diz o neurocientista.

Ele próprio sabe que a estratégia usada com células em cultura ainda não poderia ser aplicada a seres humanos. A gentamicina é relativamente tóxica e o IGF-1 aplicado na corrente sanguínea não chega ao cérebro de forma eficiente. O resultado, porém, desperta a esperança de que um dia, num futuro ainda distante, talvez seja possível desenvolver um tratamento farmacológico para amenizar os traços do autismo, um problema ainda sem cura. ■