

Transtornos do Espectro do Autismo, Inflamação e Alterações Glicêmicas na Gestação e no Pós-parto***Autism Spectrum Disorders, Inflammation and Changes in Blood Glucose in Pregnancy and Postpartum******Giulliano Gardenghi¹***

1. *Editor chefe da Revista Eletrônica Saúde e Ciência (RESC); Coordenador científico do Hospital ENCORE – Aparecida de Goiânia/GO; Coordenador do Serviço de Fisioterapia da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Premium – Goiânia/GO.*

Endereço eletrônico para correspondência: coordenacao.cientifica@ceafi.com.br

Os transtornos do espectro do autismo (TEA) incluem quadros variados, marcados por dificuldades de linguagem e de interação social. Não há estudos detalhados sobre a frequência dos TEA no Brasil, mas sabe-se que cerca de 1% das crianças na Inglaterra e nos Estados Unidos são acometidas, notando-se ainda uma maior incidência nos meninos, com frequência de diagnósticos de quatro para um, com relação às meninas¹. Recentemente pesquisadores demonstraram, de maneira experimental, que uma inflamação em células cerebrais chamadas astrócitos pode estar associada ao desenvolvimento de uma forma grave dos TEA. Os neurônios que foram gerados a partir de meninos com TEA eram mais imaturos e menos complexos, apresentando também menos ramificações e conexões com outros neurônios do que os neurônios de crianças sem autismo (figura 01). Tais neurônios eram menos ativos, com menor capacidade sináptica, o que pode interferir diretamente na atividade dos circuitos neurais. Sabe-se que os astrócitos controlam a formação de ramificações dos neurônios e regulam a concentração de neurotransmissores, responsáveis pela comunicação química entre as células cerebrais¹.

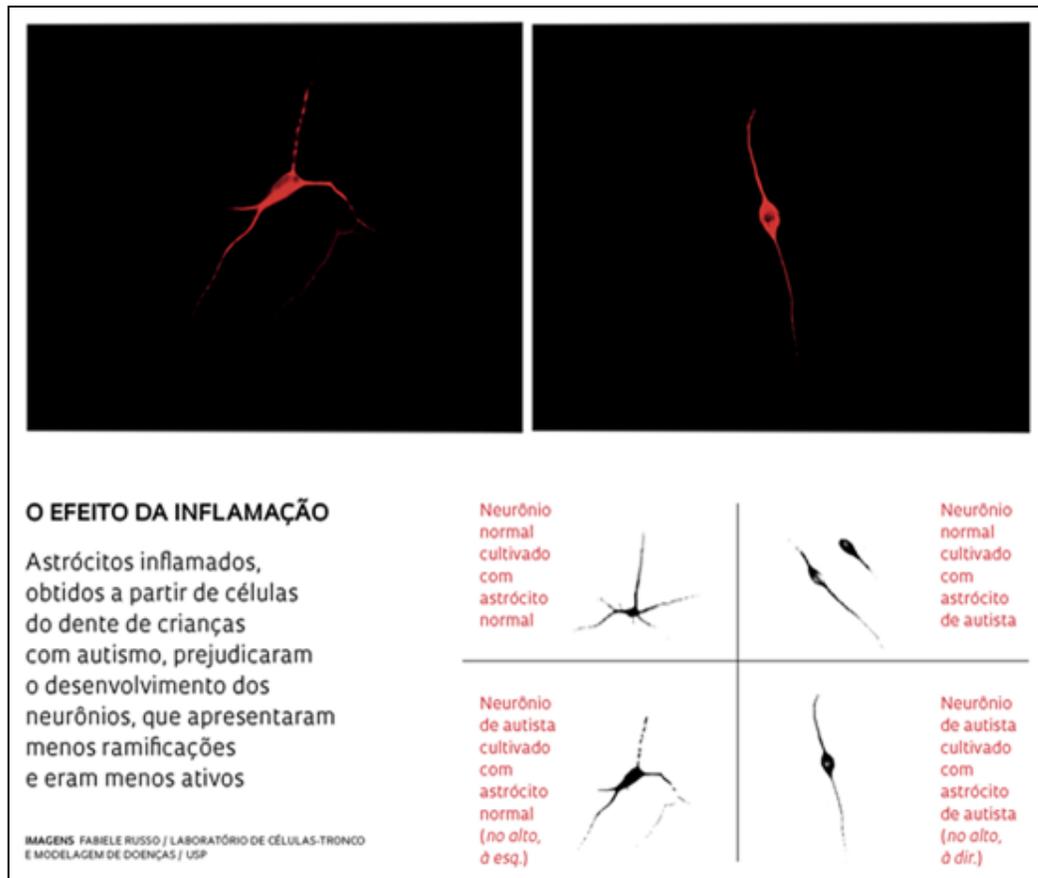


Figura 01. Efeitos da inflamação sobre astrócitos. **Fonte:** Revista Pesquisa FAPESP. Endereço eletrônico: <https://revistapesquisa.fapesp.br/2018/01/16/mais-uma-possivel-caoa-do-autismo/>¹

Russo e colaboradores, em 2017² demonstraram que os neurônios derivados dos indivíduos com TEA tiveram uma diminuição significativa na expressão gênica sináptica e nos níveis de proteínas, liberação de neurotransmissores de glutamato e, conseqüentemente, redução na taxa de disparo neural espontâneo. Observaram ainda que os astrócitos derivados do TEA interferiam no desenvolvimento neuronal adequado. Em contraste, os astrócitos derivados do grupo controle apresentavam padrão fenotípico morfológico normal, sem defeitos da sinaptogênese. De maneira experimental, os autores identificaram ainda a secreção de interleucina-6 (IL-6) nos astrócitos de indivíduos com TEA como possível culpada por defeitos neurais, conseguindo aumentar a sinaptogênese após bloqueio dos níveis de IL-6². Outro ponto importante da pesquisa de Russo e colaboradores evidenciou que neurônios saudáveis que se desenvolveram no mesmo recipiente que astrócitos inflamados apresentaram menos

ramificações e conexões e se tornaram menos ativos. Os autores obtiveram resultados opostos quando neurônios provenientes de crianças com TEA eram colocados durante alguns dias com astrócitos das crianças sem o problema, demonstrando que na companhia de astrócitos saudáveis, os neurônios produziram mais ramificações e conexões com outras células².

A migração neuronal começa muito cedo na gravidez, terminando em torno de 26 a 29 semanas de gestação, enquanto as conexões neuronais são formadas em cinco semanas, atingindo um pico entre as semanas 24 e 28. Dentre outras causas, a hiperglicemia intrauterina pode afetar a conectividade neural por meio da formação de toxinas chamadas produtos finais de glicação avançada (compostos tóxicos formados por meio de uma reação não enzimática entre açúcares redutores e proteínas, fosfolipídeos ou ácidos nucleicos), inibindo a ativação da Rac1, uma trifosfatase de guanosina que regula a migração neuronal com potencial para modificar o epigenoma. Mesmo estados de hiperglicemia transitória podem causar alterações epigenéticas duradouras³. A relação entre hiperglicemia intrauterina e fatores de risco como diabetes é evidente. Em uma metanálise de 12 estudos, o diabetes mellitus aumentou em cerca de 50% o risco de ter um filho com TEA. O risco parece ser maior no diabetes tipo 1 do que no diabetes tipo 2 e maior no diabetes tipo 2 do que no diabetes gestacional. Quando o diabetes gestacional é diagnosticado após 26 semanas de gestação, o risco de ter um filho com TEA é semelhante ao da população geral, sugerindo que a hiperglicemia intrauterina pode prejudicar o cérebro quando os neurônios migram e as conexões são formadas³.

Há ainda outra hipótese de que a hiperglicemia pós-prandial, e não o diabetes, seria o vilão na patogênese dos TEA. Demonstrou-se que a obesidade pré-gestacional combinada ao diabetes gestacional mais do que duplica o risco de TEA³. Considerando exercício, atividades aeróbias são altamente eficazes na normalização dos níveis de glicose (indivíduos obesos tendem a ser fisicamente inativos). Duas condições que podem ser causa e consequência da hiperglicemia pós-prandial aumentam o risco de ter um filho com TEA: obesidade pré-gestacional e ganho de peso na gravidez $\geq 18\text{kg}$ ³. Fisiopatologicamente, sabe-se que a falta de atividade física combinada com uma dieta rica em carboidratos resulta em hiperglicemia pós-prandial e hiperinsulinemia. Como a insulina é um hormônio lipogênico, a hiperinsulinemia leva ao ganho de peso e, eventualmente, à obesidade. Em indivíduos obesos, as citocinas derivadas do tecido adiposo prejudicam a sinalização da insulina, causando hiperglicemia pós-prandial³. Evidências adicionais que ligam a hiperglicemia materna aos TEA vêm de

um estudo sueco com 23.748 casos de TEA e 208.796 controles correspondentes, mostrando que a síndrome dos ovários policísticos aumentou o risco de TEA em 59%⁴. Considerando que a prevalência de resistência à insulina na síndrome dos ovários policísticos varia de 50 a 70%⁵, pode-se supor que os filhos de mães com síndrome dos ovários policísticos são frequentemente expostos a concentrações elevadas de glicose³.

A suspeita de que a hiperglicemia intrauterina relacionada ao alto teor de carboidratos nas dietas seja um denominador comum entre malformações e os TEA é baseada em um estudo que mostra que a hiperglicemia intrauterina é teratogênica, independente do diabetes materno. Nesse experimento, a artéria uterina esquerda de ratas prenhes não diabéticas foi infundida com solução salina de 7 a 9 dias de gestação, enquanto em outro grupo a artéria uterina esquerda foi infundida com alta concentração de glicose. Somente embriões expostos a altas concentrações de glicose apresentaram uma alta taxa de malformações⁶.

Considerando situações de hipoglicemia neonatal, os mecanismos pelos quais a hipoglicemia neonatal refratária (definida como glicose no sangue sustentada <40mg/dl apesar da infusão de glicose) e hipoglicemia neonatal grave (glicemia <25mg/dl) aumentam o risco de TEA envolvem privação de energia e disfunção mitocondrial³. Suspeita-se que a hipoglicemia não detectada tenha um papel importante na fisiopatologia dos TEA. Muitos neonatos com hipoglicemia são assintomáticos, o que limita o diagnóstico precoce do evento. Foi demonstrado que a hipoglicemia neonatal aumenta em três vezes o risco de TEA em crianças nascidas a termo, não aumentando o risco em prematuros⁷. Tal diferença potencialmente se deve ao fato de que neonatos prematuros são rotineiramente rastreados e tratados quanto à hipoglicemia, mas os neonatos a termo não são, portanto, é possível que a hipoglicemia nos neonatos a termo, sem ser detectada, possa prejudicar o cérebro. Considerando-se as mães, dietas ricas em carboidratos, com poucas proteínas e/ou inatividade física contribuiriam para a hiperglicemia pós-prandial, que estimularia a produção de insulina no feto. Perto do parto, a hiperinsulinemia poderia causar hipoglicemia neonatal⁸.

Níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) durante a gravidez e risco de TEA foram investigados. Um elegante estudo publicado na JAMA por Xiang e colaboradores demonstrou que havia uma associação entre os níveis maternos de HbA1c durante a gravidez e a ocorrência de TEA nos filhos,

quando níveis de HbA1c maior que 6,5% foram encontrados nas mães, sendo que essa associação se baseou em 15 crianças que foram diagnosticadas com TEA na amostra. Tal achado é consistente com observações anteriores e recomendações de aconselhamento, visando a otimização do controle glicêmico em gestantes, quando os valores de HbA1c maternos forem superiores a 6,5%⁹.

Na clínica cotidiana, assume-se que uma das razões do atraso no diagnóstico dos TEA estaria relacionada ao despreparo ou à desinformação dos profissionais assistentes. Muitas mães mencionam suas preocupações a respeito do comportamento atípico do filho primeiro ao pediatra, mas ouvem coisas como 'crianças não têm que ser comparadas entre si', 'meninos se desenvolvem mais lentamente do que meninas', 'meninos são mais agitados'¹. Uma das principais motivações para a escrita desse artigo se baseia na intenção de levantar a reflexão nos profissionais de Saúde, para que, em suas avaliações de crianças com suspeita de TEA, levem em consideração eventos inflamatórios ou alterações glicêmicas durante a gestação ou nos períodos peri e/ou pós-natais, visando o encaminhamento precoce para os devidos especialistas na área.

Referências

1. Freire D. Mais uma possível causa do autismo. Rev Pesquisa FAPESP. 2018; 263:50-54.
2. Russo FB, Freitas BC, Pignatari GC, Fernandes IR, Sebat J, Muotri AR et al. Modeling the interplay between neurons and astrocytes in autism using human induced pluripotent stem cells. Biol Psychiatry. 2018;83(7):569-578.
3. Hoirisch-Clapauch S, Nardi AE. Autism spectrum disorders: let's talk about glucose. Translational Psychiatry. 2019; 9:51.
4. Kosidou K, Dalman C, Widman L, Arver S, Lee BK, Magnusson C et al. Maternal polycystic ovary syndrome and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a population-based nationwide study in Sweden. Mol. Psychiatry. 2016; 21(10):1441-48.
5. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. Clin Epidemiol. 2014; 6:1-13.
6. Baack ML, Wang C, Hu S, Segar JL, Norris AW. Hyperglycemia induces embryopathy, even in the absence of systemic maternal diabetes: an in vivo test of the fuel mediated teratogenesis hypothesis. Reprod Toxicol. 2014; 46:129-36.
7. Buchmayer S, Johansson S, Johansson A, Hultman CM, Sparén P, Cnattingius S. Can association between preterm birth and autism be explained by maternal or neonatal morbidity? Pediatrics. 2009;124(5):e817-25.

8. Hoirisch-Clapauch S, Porto MA, Nardi AE. May maternal lifestyle have an impact on neonatal glucose levels? *Med Hypotheses*. 2016;87:80-6.
9. Xiang AH, Chow T, Martinez MP, Getahun D, Page KA, Buchanan TA et al. Hemoglobin A1c Levels During Pregnancy and Risk of Autism Spectrum Disorders in Offspring. *JAMA*. 2019 Jun 9. doi: 10.1001/jama.2019.8584.