



AUTOR(ES): ANA JULIA SOARES OLIVEIRA, MARIA RACHEL ALVES e FERNANDA DIAS ALVES.

ETIOLOGIA NEURAL COMPARTILHADA DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA E EPILEPSIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

Introdução: o Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição que se manifesta por meio de déficits persistentes na comunicação e interação social, além de padrões de comportamento repetitivos e restritivos (MAENNER et al., 2023). A epilepsia, por sua vez, é um transtorno neurológico caracterizado pela predisposição a episódios de convulsões recorrentes, resultantes de uma disfunção na atividade elétrica cerebral (ASSUAH et al., 2023). A comorbidade entre TEA e epilepsia é uma ocorrência reconhecida, com muitos indivíduos com TEA também apresentando episódios epilépticos, o que evidencia a complexa relação entre essas duas condições (ASSUAH et al., 2023). O TEA geralmente apresenta dois picos de incidência de epilepsia: um na primeira infância e outro na adolescência (CHAKRABORTY et al., 2022). Além disso, Cezar et al. (2020) observaram, a partir de um estudo em população brasileira, uma associação positiva e significativa entre o TEA e a presença de parentes com epilepsia, demonstrando um possível fator genético associado a essas comorbidades. Várias vias biológicas parecem estar envolvidas na progressão da doença, incluindo a regulação da transcrição gênica, o crescimento celular, a função dos canais sinápticos e a manutenção da estrutura sináptica (ZAHRA et al., 2023). Assim, o objetivo deste estudo é analisar os mecanismos neuro patológicos compartilhados entre o Transtorno do Espectro Autista e a epilepsia.

Método: este trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura, iniciada a partir da definição do tema de estudo e da formulação da pergunta de pesquisa. Os descritores utilizados foram obtidos dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), em inglês (“*Autism Spectrum Disorder*”; “*Epilepsy*”; “*Epileptic Syndromes*”) e em português (“Transtorno do Espectro Autista”; “Epilepsia”; “Síndromes Epilépticas”). A revisão bibliográfica e a seleção dos estudos foram realizadas em julho de 2024, utilizando os seguintes repositórios eletrônicos: U.S. National Library of Medicine PubMed e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os critérios de inclusão definidos foram estudos publicados nos últimos cinco anos em periódicos nacionais e internacionais, nos idiomas inglês, espanhol e português, com disponibilidade de texto completo. A seleção e extração de dados seguiram um protocolo padronizado. Foram excluídos trabalhos não pertinentes ao tema da pesquisa, como resumos e artigos não científicos, além de estudos duplicados encontrados durante a busca bibliográfica. Na base de dados Pubmed, foram aplicados os seguintes filtros de pesquisa: “*Full text, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, in the last 5 years, English, Spanish, Portuguese*”. Na base de dados LILACS, foram utilizados os filtros: “últimos 05 anos; texto completo”. A associação entre os descritores utilizados e os resultados encontrados foi detalhada na Tabela 01. Após seguir rigorosamente os critérios estabelecidos, realizou-se a leitura dos títulos e resumos dos trabalhos pré-selecionados para verificar sua adequação à questão central. Todos os 26 artigos primários analisados atenderam aos critérios estabelecidos e foram mantidos na seleção. Por fim, procedeu-se com uma avaliação crítica dos estudos selecionados e síntese do conteúdo analisado.

Resultados: a análise dos estudos revela uma diversidade significativa em termos de tipos de pesquisa, com uma predominância de revisões sistemáticas/meta-análises, que representam 64% dos estudos (40% revisões de literatura e 24% meta-análises). Há também uma presença considerável de artigos de pesquisa original, que compreendem 20% dos estudos, e relatos de caso, que representam 4% dos artigos analisados. A distribuição dos estudos é global, com a maior parte conduzida em Estados Unidos (54%), seguido por Europa (28%), Ásia (12%), América Latina (8%), e Austrália (8%). Além disso, 92% encontravam-se em língua inglesa, 4% em língua portuguesa e 4% em língua espanhola. Essa diversidade nos tipos de estudos e a abrangência geográfica destacam a relevância e o interesse internacional pelo tema.

Discussão: o estudo de Lukmanji et al. (2019) revelou que a coocorrência entre Transtorno do Espectro Autista (TEA) e epilepsia apresenta uma prevalência significativa, uma vez que ao analisar os dados de



283.549 pacientes, os autores encontraram uma prevalência mediana de 12,1% de epilepsia entre indivíduos com TEA (LUKMANJI et al., 2019). Dessa forma, a comorbidade entre epilepsia e TEA indica a existência de potenciais sobreposições na etiologia de ambos os transtornos. Essa coocorrência pode ser compreendida por uma hipótese que propõe que déficits do neurodesenvolvimento originados por múltiplos fatores, como geneticidade, metabolismo, imunidade e ambiente causem alterações na estrutura e função dos circuitos neuronais excitadores e inibidores (GUO et al., 2023). Esse desequilíbrio persistente entre excitação e inibição (E/I), com consequente hiperexcitabilidade neuronal, resulta de atividades neuronais anormais, em particular, defeitos na mediação pelo GABA e a hiperexcitabilidade devido ao aumento da sinalização glutamatérgica. Milovanovic e Grujicic (2021) propõe que o crescimento e as conexões dos interneurônios GABAérgicos estão, presumivelmente, comprometidos no córtex pré-frontal e temporal em indivíduos com TEA, o que é fundamental para o equilíbrio E/I. Avanços recentes na análise quantitativa de eletroencefalogramas (EEG) e a conhecida comorbidade entre epilepsia e TEA indicam consistentemente um papel da transmissão GABAérgica anômala, que impacta a organização e conectividade neuronal, especialmente no córtex frontal (MILOVANOVIC E GRUJICIC, 2021). Ademais, durante o desenvolvimento embrionário e os primeiros estágios pós-natais do cérebro, tais déficits podem comprometer a plasticidade sináptica e a conectividade neuronal, levando a uma série de manifestações como hiperexcitabilidade, déficits cognitivos/sociais e deficiência intelectual (ASSUAH et al., 2023; CHAKRABORTY et al., 2022). Além disso, muitas mutações genéticas contribuem para o desenvolvimento de ambos os transtornos, incluindo principalmente os genes FMR1, SYNGAP1, AUTS2, SHANK, TSC e MECP2 (CHAKRABORTY et al., 2022; GUO et al., 2023). Estas mutações estão relacionadas a proteínas estruturais que regulam a liberação de vesículas sinápticas, a migração neuronal e a organização das conexões na rede sináptica, ou seja, causam principalmente mudanças mal adaptativas no crescimento celular, na neurotransmissão, na metilação do DNA e na formação ou remodelação das sinapses (GUO et al., 2023). Ainda, cabe destacar que crises convulsivas recorrentes podem provocar danos permanentes nas redes neuronais corticais responsáveis pelo controle do comportamento (ASSUAH et al., 2023). **Conclusão:** embora ainda não sejam completamente compreendidos, os mecanismos neurais compartilhados entre o Transtorno do Espectro Autista e a epilepsia sugerem uma associação com a hiperexcitabilidade dos processos de sinalização cerebral. Adicionalmente, correlações em mutações genéticas podem contribuir tanto para o desenvolvimento isolado do TEA e da epilepsia quanto para sua comorbidade. A alta prevalência de epilepsia em indivíduos com TEA destaca a importância de investigar essas interações complexas, apesar das dificuldades em determinar uma relação direta devido às variadas etiologias da epilepsia. Este reconhecimento reforça a necessidade de mais estudos que possam elucidar os mecanismos comuns entre essas condições e potencialmente melhorar as abordagens terapêuticas para ambas.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista. Epilepsia. Síndromes Epilépticas.

Agradecimentos:

Os autores agradecem à Universidade Estadual de Montes Claros, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo apoio financeiro.

Referências:

- ASSUAH, F. B. et al. A Literature Review of Similarities Between and Among Patients With Autism Spectrum Disorder and Epilepsy. *Cureus*, v. 33, n. 9, p. 1 – 8, 2023.
- CEZAR, I. A. M. et al. Um estudo de caso-controle sobre transtorno do espectro autista e prevalência de história familiar de transtornos mentais. *Jornal Brasileiro De Psiquiatria*, v. 69, n. 4, p. 247–254, 2020.
- CHAKRABORTY, S. et al. Epilepsy Characteristics in Neurodevelopmental Disorders: Research from Patient Cohorts and Animal Models Focusing on Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 18, p. 10807, 2022.
- GUO, M. et al. Epilepsy and Autism Spectrum Disorder (ASD): The Underlying Mechanisms and Therapy Targets Related to Adenosine. *Current Neuropharmacology*, v. 21, n. 1, p. 54–66, 2023.



LUKMANJI, S. et al. The co-occurrence of epilepsy and autism: A systematic review. **Epilepsy & Behavior**, v. 98, n. 3, p. 238–248, 2019.

MAENNER, M. J. et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. **Centers for Disease Control and Prevention MMWR**, v. 72, n. 2, p. 1 – 20, 2023.

MILOVANOVIC, M.; GRUJICIC, R.. Electroencephalography in Assessment of Autism Spectrum Disorders: A Review. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, n. 2, p. 1 – 9, 2021.

ZAHRA, A. et al. Shared Etiology in Autism Spectrum Disorder and Epilepsy with Functional Disability. **Behav Neurol.**, v. 22, n. 4, p. 1 – 13, 2022.

Tabela 1: Associações entre os descritores utilizados nas bases de dados Pubmed e LILACS.

Descritores	Total de resultados sem filtros	Total de resultados com filtro	Total selecionado
PUBMED			
Autism Spectrum Disorder AND Epilepsy	2441	295	22
Autism Spectrum Disorder AND Epileptic Syndromes	216	16	1
LILACS			
Transtorno do Espectro Autista E Epilepsia	10	6	3
Transtorno do Espectro Autista E Síndromes Epilépticas	7	7	0

Fonte: elaboração própria