

Uso das células tronco na terapêutica de indivíduos com Transtorno de Espectro

Autista - Revisão integrativa

Use of stem cells in the treatment of individuals with Autism Spectrum Disorder - Integrative review

El uso de células madre en el tratamiento de individuos con Trastorno del Espectro Autista - Revisión integradora

Recebido: 08/03/2024 | Revisado: 19/03/2024 | Aceitado: 22/03/2024 | Publicado: 24/03/2024

Eduardo Oliveira Padilha

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4718-4765>
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Penápolis, Brasil
E-mail: eduardo.padilha11367@alunos.funepe.edu.br

Maria de Fátima Vieira de Sousa Gonçalves

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5551-1982>
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Penápolis, Brasil
E-mail: maria.goncalves@funepe.edu.br

Isabella Garcia Laranjeira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5849-0626>
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Penápolis, Brasil
E-mail: isabella.laranjeira1554@alunos.funepe.edu.br

Gabriela Oliveira Iargas

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3335-2018>
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Penápolis, Brasil
E-mail: gabriela.iargas0821@alunos.funepe.edu.br

Bruna Alves Velasco

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1601-8322>
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Penápolis, Brasil
E-mail: bruna.velasco10572@alunos.funepe.edu.br

Jennyfer Rodrigues Vicentini

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2974-4680>
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Penápolis, Brasil
E-mail: jennyfer.vicentini1448@alunos.funepe.edu.br

Sabrina Ramires Sakamoto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0189-7043>
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Penápolis, Brasil
E-mail: ramiressabrina@funepe.edu.br

Resumo

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) está associado a causas multifatoriais - genéticas e ambientais, como prematuridade, asfixia e exposição fetal ao álcool e drogas. Estudos indicam genes como NLGN4 e ASTN2 associados ao autismo. Os tratamentos se dividem em abordagens comportamentais, nutricionais e medicinais, porém, novos achados em epigenética e neuroimunologia sugerem que as terapias com células-tronco hematopoéticas podem ser potenciais intervenções para o tratamento de síndromes autistas. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão integrativa sobre tema de Uso de Células Tronco na Terapêutica de Indivíduos com transtornos de Espectro Autista. Foram utilizadas as bases de dados PubMed, Scielo, Google Acadêmico e Adolec com artigos publicados entre os anos de 2010 e 2021. Para definir a pergunta de pesquisa foi utilizada a estratégia PICO (População, Fenômeno, Contexto). As Células-tronco são células precursoras não especializadas, que possuem habilidade de autorrenovação, capacidade de se diferenciar e a habilidade de reconstituição. No entanto, a problemática se apresenta na maneira de como um novo tratamento utilizando essa terapia pode influenciar na melhora do indivíduo com TEA, isso é identificado através da observação da influência do transplante dessas células em humanos, nas suas habilidades motoras e cognitivas. A etiologia do autismo nos estudos está indicada no envolvimento de desregulações imunológicas, mas a sua fisiopatologia permanece ainda mal definida e os mecanismos exatos do transplante ainda não foram confirmados e esclarecidos, o que sugere a continuação dos estudos a fim de verificar a eficácia dessa abordagem terapêutica a longo prazo.

Palavras-chave: Células tronco; Espectro autista; Terapêutica com células tronco.

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) is associated with multifactorial causes - genetic and environmental, such as prematurity, asphyxia and fetal exposure to alcohol and drugs. Studies indicate that genes such as NLGN4 and ASTN2 are associated with autism. Treatments are divided into behavioral, nutritional and medicinal approaches, but new findings in epigenetics and neuroimmunology suggest that hematopoietic stem cell therapies may be potential interventions for the treatment of autistic syndromes. The aim of this study was to carry out an integrative review on the use of stem cells in the therapy of individuals with autistic spectrum disorders. PubMed, Scielo, Google Scholar and Adolec databases were used, with articles published between 2010 and 2021. The PICo (Population, Phenomenon, Context) strategy was used to define the research question. Stem cells are unspecialized precursor cells that have the ability to self-renew, the ability to differentiate and the ability to reconstitute. However, the problem is how a new treatment using this therapy can influence the improvement of individuals with ASD, which is identified by observing the influence of transplanting these cells into humans on their motor and cognitive skills. The etiology of autism in the studies is indicated in the involvement of immunological dysregulations, but its pathophysiology remains poorly defined and the exact mechanisms of transplantation have yet to be confirmed and clarified, which suggests further studies in order to verify the effectiveness of this therapeutic approach in the long term.

Keywords: Stem cells; Autistic spectrum; Stem cell therapy.

Resumen

El trastorno del espectro autista (TEA) se asocia a causas multifactoriales: genéticas y ambientales, como la prematuridad, la asfixia y la exposición fetal al alcohol y las drogas. Los estudios indican que genes como NLGN4 y ASTN2 están asociados al autismo. Los tratamientos se dividen en enfoques conductuales, nutricionales y medicinales, pero los nuevos descubrimientos en epigenética y neuroinmunología sugieren que las terapias con células madre hematopoyéticas podrían ser intervenciones potenciales para el tratamiento de los síndromes autistas. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión integradora sobre el uso de células madre hematopoyéticas en el tratamiento de individuos con trastornos del espectro autista. Se utilizaron las bases de datos PubMed, Scielo, Google Scholar y Adolec, con artículos publicados entre 2010 y 2021. Se utilizó la estrategia PICo (Población, Fenómeno, Contexto) para definir la pregunta de investigación. Las células madre son células precursoras no especializadas que tienen capacidad de autorrenovación, capacidad de diferenciación y capacidad de reconstitución. El problema es cómo puede influir un nuevo tratamiento que las utilice en la mejora de los individuos con TEA, lo que se identifica observando la influencia del trasplante de estas células en humanos sobre sus capacidades motoras y cognitivas. La etiología del autismo en los estudios está indicada por la implicación de desregulaciones inmunológicas, pero su fisiopatología aún está mal definida y los mecanismos exactos del trasplante aún no se han confirmado ni aclarado, lo que sugiere realizar más estudios para verificar la eficacia a largo plazo de este enfoque terapéutico.

Palabras clave: Células madre; Espectro autista; Terapia con células madre.

1. Introdução

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) faz parte de um grupo de transtornos que comprometem a interação social e a comunicação, e afetam o comportamento do indivíduo através da presença de interesses e atividades restritas e repetitivas (Fogo, 2018; Sampaio, 2019; Sharma *et al.*, 2020). De acordo com Queiroz e Mendes (2017) e Pavin *et al.* (2019), o psiquiatra austríaco Leo Kanner, descreveu, pela primeira vez, o TEA em 1943. À vista de sua descoberta, o conceito do autismo se transformou e o campo de compreensão do transtorno foi aprimorado, sendo atualmente descritos os diferentes tipos de autismo como autismo infantil, autismo de Kanner, autismo de Alto Funcionamento, autismo atípico, transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação, transtorno desintegrativo da infância e transtorno de Asperger, denominações hoje incluídas no rol de doenças neuropsiquiátricas do TEA (Brasil, 2015).

Esse transtorno envolve condições neuropsiquiátricas ambientais e hereditárias, sendo que genes envolvidos no desenvolvimento dessa condição já foram identificados em gêmeos monozigóticos e dizigóticos, demonstrando uma herdabilidade de 90% (Queiroz & Mendes, 2017).

Consoante o trabalho de Evangelho *et al.* (2021), sua etiologia é complexa e pouco compreendida, envolvendo fatores genéticos e ambientais. Devido ao crescimento exponencial dos casos de autismo, seria necessária a realização de mais estudos, a fim de desenvolver testes moleculares precisos para o diagnóstico e tratamento precoces do transtorno.

Os sintomas mais comuns do autismo incluem baixo contato visual, dificuldade no entendimento de sinais não verbais,

déficit na oratória e cognição, comportamentos repetitivos e dependência nas atividades diárias (Sharma *et al*, 2020). O transtorno é diagnosticado através de uma análise clínica-comportamental, seguindo critérios delimitados pelo Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) ou pela Classificação Internacional de Doenças (CID) (Evangelho *et al*, 2021).

A ocorrência de TEA têm se multiplicado nos últimos anos, gerando um problema socioeconômico que afeta a qualidade de vida do indivíduo, de sua família e dos responsáveis. No entanto, embora os sintomas possam ser administrados com terapias de reabilitação, até o momento não existe nenhuma cura definitiva para o TEA (Sharma *et al*, 2020).

Segundo Siniscalco *et al* (2014), apesar dos principais tratamentos disponíveis para o autismo incluírem uma abordagem comportamental, intervenção nutricional e terapêutica medicinal, novas descobertas nas áreas de epigenética e neuroimunologia indicam que as células tronco são potenciais intervenções na terapêutica dessas síndromes autistas, pois conseguem restaurar a organização das áreas cerebrais nos pacientes com TEA, fato que não é possível através da medicina convencional (LV *et al*, 2013).

Os trabalhos utilizados neste artigo englobam informações sobre as células utilizadas nos tratamentos e as descobertas sobre o transtorno e sua terapêutica. Essas informações buscam entender a fisiopatologia do transtorno e se a terapêutica se apresenta de forma benéfica e promissora na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, pela amenização de sintomas relacionados ao comportamento cognitivo e social dos indivíduos estudados. A análise da restauração tecidual de células afetadas no desenvolvimento neurológico com a infusão de células-tronco é um importante fator para compreender as melhorias em todos os métodos utilizados.

O presente artigo tem por objetivo reunir informações, através de uma revisão integrativa, acerca do tratamento com células tronco realizado em pacientes com Transtorno de Espectro Autista, com o intuito de verificar se essa abordagem terapêutica se mostra eficaz em longo prazo ou se ainda são necessários mais estudos sobre o assunto.

2. Metodologia

Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre o tema Uso de Células-tronco na terapêutica de indivíduos com transtornos do espectro autista. Utilizamos uma abordagem para reunir, analisar e sintetizar evidências de diversas fontes de informação. Inicialmente, definimos claramente a questão de pesquisa.

A questão de revisão foi guiada pela seguinte indagação: "Qual é o impacto do uso de células-tronco na terapia de indivíduos diagnosticados com Transtorno do Espectro Autista (TEA), em comparação com terapias convencionais ou placebo, e de que forma essas intervenções afetam as melhorias nas habilidades sociais, cognitivas e comportamentais?". Essas questões foram formuladas seguindo a estratégia PICO.

O acrônimo PICO representa os componentes essenciais a serem considerados ao elaborar uma pergunta de pesquisa - "P" este componente identifica os pacientes ou a população-alvo da pesquisa (Indivíduos com Transtorno do Espectro Autista); "I" aqui, a intervenção ou exposição que está sendo considerada é especificada (uso de células-tronco na terapêutica do TEA); "C" já este componente aborda se há uma comparação sendo feita entre diferentes intervenções (terapias convencionais do TEA ou placebos); "O" os resultados ou desfechos que são relevantes para a pesquisa são identificados (Melhorias nas habilidades sociais, cognitivas e comportamentais em indivíduos com TEA).

A fim de identificar os trabalhos que abordam o tema, foram feitas buscas sistematizadas nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scielo, Google Acadêmico e Adolec. A pesquisa não foi limitada por idioma ou data de publicação, e os termos utilizados foram: células tronco; autismo; transplante de células tronco; *stem cells*; *autism*.

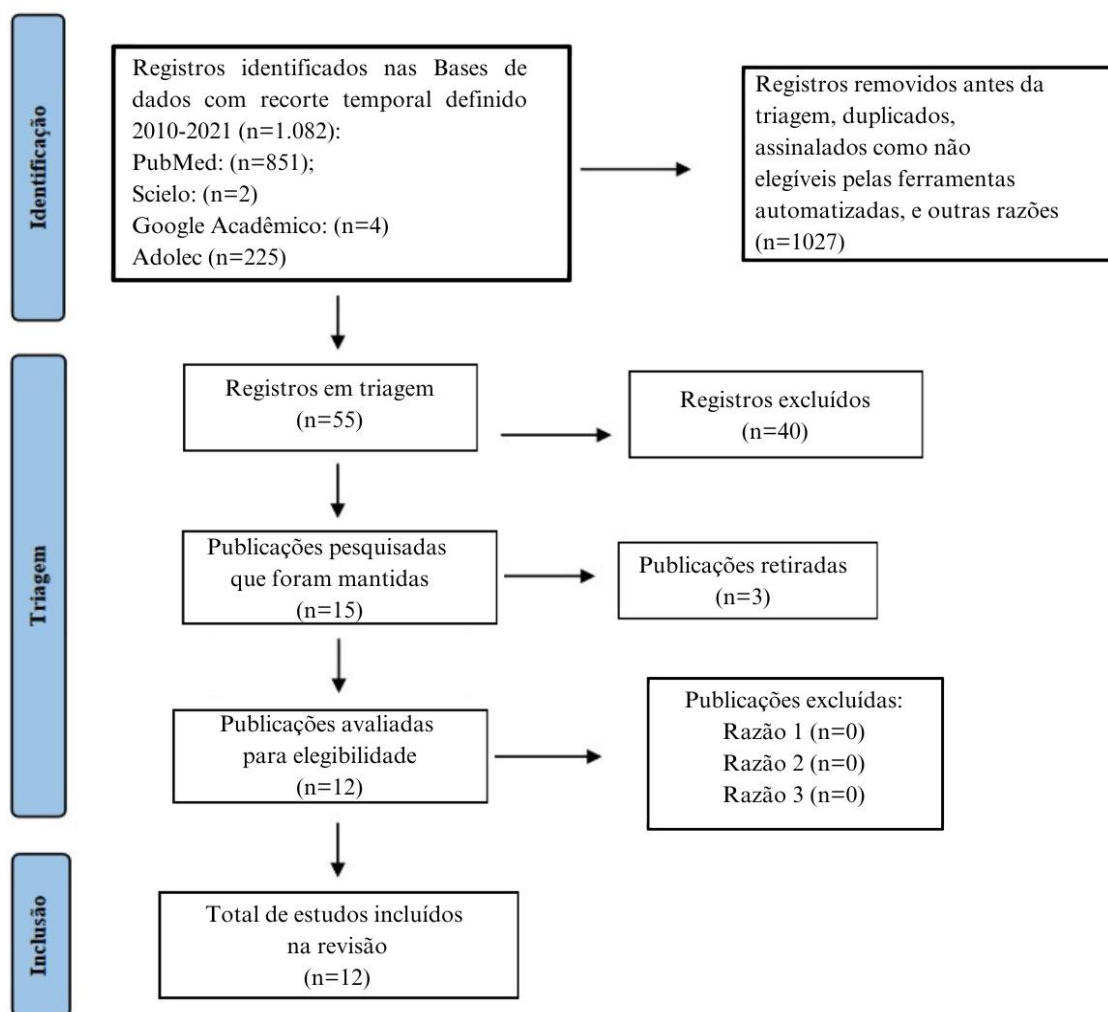
O critério para a seleção dos artigos se resumiu em identificar os trabalhos que abordassem o uso das células tronco na terapêutica de indivíduos com TEA, estudos realizados com diferentes tipos de células tronco, comportamento genético na

utilização das células tronco, e células tronco em doenças neurológicas, em português ou inglês, entre os anos de 2010 a 2021, sendo preferidos os artigos de publicação mais recente.

A seleção dos artigos foi realizada inicialmente pela leitura dos títulos, seguida pela leitura dos resumos e, por fim, pela leitura completa dos trabalhos, a fim de determinar se o texto se tratava do assunto do objetivo principal deste trabalho. Assim, foram selecionados artigos de revisão de literatura, dissertações, teses, e estudos experimentais e investigativos.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão aos 1.082 artigos selecionados através da estratégia de busca, 1027 foram removidos, deixando uma seleção de 55 artigos para avaliação dos títulos e resumos, com isso, mantiveram 15 para leitura completa dos artigos e foram posteriormente retirados 3. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, uma amostra de doze estudos foi identificada. A Figura 1 ilustra o processo seguido para identificar, examinar, determinar a elegibilidade e incluir os artigos, em conformidade com as diretrizes do Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Page et al., 2020).

Figura 1 - Representação visual do processo de busca da revisão integrativa. Fluxograma (PRISMA 2020) para revisões atualizadas, abrangendo a pesquisa em bancos de dados, registros e outras fontes. Seleção de artigos indexados entre os anos 2010 e 2021.



Fonte: Traduzido por: Verónica Abreu*, Sónia Gonçalves-Lopes*, José Luís Sousa* e Verónica Oliveira / *ESS Jean Piaget – Vila Nova de Gaia – Portugal de: Page, M. J. et al. (2020). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *International Journal of Surgery*, 88, 105906. DOI: 10.1136/bmj.n71. <http://www.prismastatement.org/documents/PRISMA%202020%20flow%20diagram%20EUROPEAN%20PORTUGUESE.pdf>.

A coleta dos artigos selecionados foi realizada utilizando um instrumento validado por Ursi e Galvão (2006), o qual foi adaptado para atender aos objetivos específicos do presente estudo, conforme descrito no Quadro 1. Dado que este estudo se trata de uma revisão, não foi requerida a avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Contudo, todos os aspectos éticos e legais relacionados à autoria foram rigorosamente observados. Ademais, nenhum dos autores envolvidos possui vínculo com a instituição financiadora, eliminando qualquer potencial conflito de interesse.

Quadro 1 – Instrumento para coleta de dados (validado por Ursi & Galvão, 2006).

A. Identificação Título do Artigo Título do Periódico	
Autores:	Nome _____ Local de trabalho _____ Graduação _____
País Idioma Ano de Publicação	
B. Instituição sede do estudo <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Centro de Pesquisa <input type="checkbox"/> Universidade <input type="checkbox"/> Instituição única <input type="checkbox"/> Pesquisa multicêntrica <input type="checkbox"/> Outras instituições	
C. Tipo de publicação <input type="checkbox"/> Publicação de enfermagem <input type="checkbox"/> Publicação médica <input type="checkbox"/> Publicação de outra área da saúde. Qual? _____	
D. Características metodológicas do estudo	1.1 Pesquisa <input type="checkbox"/> Abordagem quantitativa <input type="checkbox"/> Delineamento experimental <input type="checkbox"/> Delineamento quase-experimental <input type="checkbox"/> Delineamento não-experimental <input type="checkbox"/> Abordagem qualitativa 1.2 Não pesquisa <input type="checkbox"/> Revisão de literatura <input type="checkbox"/> Relato de experiência <input type="checkbox"/> Outras _____
1. Tipo de publicação	
2. Objetivo ou questão de investigação	

3. Amostra	3.1 Seleção () Randômica () Conveniência () Outra _____ 3.2 Tamanho (n) () Inicial _____ () Final _____ 3.3 Características Idade _____ Sexo: M () F () Raça _____ Diagnóstico _____ Tipo de cirurgia _____ 3.4 Critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos _____
4. Tratamento dos dados	
5. Intervenções realizadas	5.1 Variável independente _____ 5.2 Variável dependente _____ 5.3 Grupo controle: sim () não () 5.4 Instrumento de medida: sim () não () 5.5 Duração do estudo _____ 5.6 Métodos empregados para mensuração da intervenção _____
6. Resultados	
7. Análise	7.1 Tratamento estatístico _____ 7.2 Nível de significância _____
8. Implicações	8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados _____ 8.2 Quais são as recomendações dos autores _____
9. Nível de evidência	
E. Avaliação do rigor metodológico	<ul style="list-style-type: none">- Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão/exclusão, intervenção, resultados)- Identificação de limitações ou vieses

Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

3. Resultados

Foram escolhidos 12 trabalhos (Quadro 2) para compor os dados reunidos no presente artigo, dentre eles revisões de literatura, dissertações, teses, e estudos experimentais e investigativos, os quais foram publicados entre os anos de 2010 e 2021.

Quadro 2 - Reunião de todos os trabalhos utilizados, por ordem de publicação.

Título	Autor	Ano de Publicação	Resultados / Conclusão
Células-tronco pluripotentes e doenças neurológicas.	Muotri, A. R	2010	A tecnologia de utilização de Células Pluripotentes Induzidas (CPIs) era restrita para doenças monogênicas. Foi relatado que a modelagem de doenças psiquiátricas, como o autismo, precisaria de fatores adicionais para que o sistema fosse desafiado e revelasse fenótipos celulares relevantes. Afirmou-se que havia grande potencial de reprogramação celular para o futuro, o qual estamos vivendo hoje.
Transplantation of human cord blood mononuclear cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in autism.	LV, Y.; Zhang, Y.; Liu, M.; Qiuwaxi, J. Ashwood, P.; Cho, S. C.; Huan, Y.; GE, R.; Chen, X.; Wang, Z.; Kim, B. & Hu, X.	2013	Concluiu-se que os transplantes realizados com células mononucleares de sangue do cordão umbilical (SCU) demonstraram eficácia, mas a combinação das SCU com as células tronco mesenquimais derivadas do cordão umbilical mostraram maiores efeitos terapêuticos do que as SCU sozinhas.
Geração de células pluripotentes induzidas em pacientes com transtorno do espectro autista.	Russo, F. B.	2015	Células pluripotentes induzidas foram submetidas a protocolos de diferenciação neuronal. Os neurônios apresentaram expressão para marcadores específicos, indicando sucesso na diferenciação, inclusive na produção de astrócitos. A autora afirma que, em seu estudo, as células tronco do dente decíduo esfoliado apresentaram boa eficiência de reprogramação celular, sendo uma ótima fonte para a produção de CPI e para a utilização em doenças neuropsiquiátricas, revelando excelente ferramenta para modelagem do autismo idiopático <i>in vitro</i> , abrindo portas para novas descobertas sobre o transtorno.
O transtorno do espectro autista e a terapêutica com células tronco.	Queiroz, L. S.; Mendes, N. B. E. S.	2017	Os autores concluíram que, embora a terapia com células tronco seja segura, ainda existia uma escassez de publicações sobre sua eficiência em humanos. Mesmo assim, afirmaram que a combinação do transplante de células-tronco com outras terapias proporcionava uma melhor resposta. Além disso, acreditavam que o tratamento era promissor, por quase não haver efeitos adversos.
Stem cell therapy in autism: recent insights.	Siniscalco, D.; Kannan, S. Semprún Hernández, N.; Eshraghi, A. A.; Brigida, A. L. & Antonucci, N.	2018	Os autores mostram evidências pré-clínicas que demonstram o potencial benefício do uso dessa terapia em pacientes com TEA, já que os mecanismos de transplante de células tronco levam a uma recuperação funcional aumentada, embora a reorganização estrutural ainda precisasse ser melhor elucidada. Eles afirmaram, ainda, que a terapia celular funciona, por proporcionar um suporte ao tecido lesionado e o cérebro, sendo indiscutível a segurança do tratamento.
Estudo de expressão gênica em células neurais derivadas de células-tronco pluripotentes induzidas de indivíduos com Transtorno de Espectro Autista.	Fogo, M. S.	2018	O estudo demonstrou o impacto funcional da duplicação de células neurais de um indivíduo com TEA. Embora sejam necessários mais experimentos, os resultados demonstram a ocorrência de alterações importantes em vias e processos relevantes para o desenvolvimento neurológico do paciente.
Allogeneic Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Autism Spectrum Disorder in Children: Safety Profile and Effect on Cytokine Levels.	Riordan, N. H.; Hincapié, M.L.; Morales, I.; Fernández, G.; Allen, N.; Leu, C.; Madrigal, M.; Rodríguez, J. P. & Navarro, N.	2019	Os resultados desse estudo indicam um potencial benefício terapêutico, pois a administração de doses repetidas de células mesenquimais derivadas do cordão umbilical foram seguras e eficientes em pacientes com TEA.
Geração de linhagens de células-tronco pluripotentes induzidas com alteração no gene SCN2A e organóides cerebrais como ferramentas para estudo do autismo.	Sampaio, G. L. A.	2019	Neste trabalho foram geradas duas linhagens de CPI com mutações no gene SCN2A através da reprogramação de células de uma paciente com autismo; foi estabelecida uma plataforma para geração de organóides que podem ser utilizados como ferramenta para o estudo de doenças do neurodesenvolvimento; foi demonstrada a presença da proteína Nav1.2 nas fases iniciais de formação dos organóides cerebrais; foi validado o

			modelo para o estudo do papel da mutação de SCN2A na fisiopatologia do autismo; e foram identificadas, nas células <i>knockout</i> SCN2A, alterações na formação das estruturas do organóide e no padrão de migração celular, sugerindo um papel significativo deste gene nas etapas iniciais da formação do cérebro.
Novas abordagens etiológicas do transtorno do espectro autista.	Pavin, N.; Sguarezi, O. G. M. & Batista, E. C.	2019	Os autores concluíram que o TEA possui uma etiologia multifatorial não totalmente elucidada, e que é necessária mais investigação científica a fim de entender melhor o transtorno, para aprimorar as condutas terapêuticas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.
Cell transplantation as a novel therapeutic strategy for autism spectrum disorders: a clinical study.	Sharma, A. K. Gokulchandr A, N, N.; Kulkarni, P. P.; Sane, H. M.; Sharma, R.; Jose, A. & Badhe, P. B	2020	Nesse estudo, a administração intratecal de células mononucleares autólogas de medula óssea combinada com a neuroreabilitação para pacientes com TEA foi segura e efetiva. Foi obtido um resultado muito melhor em pacientes abaixo de 10 anos, indicando que a intervenção precoce em idade tenra pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes e ajudá-los a integrar um estilo de vida comum. As melhorias clínicas também estão relacionadas com as melhorias metabólicas observadas na tomografia computadorizada realizada após o transplante celular.
Autismo no Brasil: uma revisão sobre estudos em neurogenética.	Evangelho, V. G. O.; Costa, F. M. R.; Castro, H. C.; Bello, M. L. & Amorim, M. R.	2021	Essa revisão de literatura demonstra ser ainda necessária a realização de mais estudos em neurogenética nos brasileiros, devido ao crescimento exponencial de casos de autismo. O desenvolvimento de mais estudos seria capaz de auxiliar na criação de testes moleculares mais efetivos para o diagnóstico e tratamento desse transtorno.
Aplicação das células-tronco pluripotentes induzidas na investigação do autismo: uma revisão	Simioni, P. U.; Santos, H. M. & Ugrinovich, L. A	2021	Essa revisão de literatura reúne resultados indicativos de que as disfunções do TEA apresentam padrões e direcionam as pesquisas com foco nos astrócitos do paciente, definindo o perfil de manifestação biológica do transtorno, relacionando-o com a Interleucina-6 (IL-6), que se torna extremamente útil para a produção de medicamentos para essa alteração. Além disso, pacientes com TEA apresentam disfunção nas cascatas de neurotransmissores, nos justifica as dificuldades sociais e psíquicas que apresentam. Os autores atribuem a viabilização dessas descobertas à tecnologia de reprogramação celular, que apresenta resposta satisfatória, embora ainda sejam necessários mais estudos a respeito.

Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

4. Discussão

Há mais de dez anos, Muotri (2010) já antecipava que a tecnologia de reprogramação genética seria útil para o estudo de doenças do desenvolvimento, como o autismo, pois a expressão forçada de genes pluripotentes, as CPI, torna possível o redirecionamento da identidade de células especializadas, representando a demonstração da flexibilidade celular. Segundo ele, essa reprogramação genética induz o retorno da célula ao seu estágio embrionário, possibilitando a transformação de uma célula especializada em uma célula indiferenciada, capaz de se especializar em qualquer outro tipo celular, até mesmo um neurônio.

Para Lv *et al* (2013), o transplante de células tronco é uma estratégia única para a terapêutica do autismo, e promissora para o futuro dos medicamentos regenerativos. De acordo com os autores, em modelos animais o transplante de células mononucleares do cordão umbilical promove a recuperação funcional do cérebro, melhorando a perfusão local através da angiogênese.

Riordan *et al* (2019) analisaram a segurança e efeitos da administração repetida de células-tronco mesenquimais derivadas do cordão umbilical em crianças com TEA, tratadas por 9 meses e acompanhadas por 1 ano após o final do tratamento. Assim, eles determinaram que essa administração é segura, eficiente e bem tolerada pelas crianças, não observando nenhum efeito adverso importante. Pelo contrário, os efeitos observados (dores de cabeça, febre e fadiga) foram brandos ou moderados, de curta duração e auto limitantes. Lv *et al* (2013) afirmam que o transplante de células tronco mononucleares e mesenquimais pode melhorar sintomas comportamentais e funções observadas em crianças com autismo, e informando, ainda, que os melhores efeitos terapêuticos são obtidos através da combinação da utilização das SCU com as células tronco mesenquimais derivadas do cordão umbilical.

A administração autóloga intratecal de células mononucleares de medula óssea (SCU) combinada com a neuro-reabilitação em pacientes com TEA é segura e efetiva, com resultado muito satisfatório em pacientes abaixo de 10 anos, indicando que a intervenção precoce em idade tenra pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes e ajudá-los a integrar um estilo de vida comum (Sharma *et al*, 2020). Após a intervenção, os autores observaram melhorias na manutenção do contato visual, atenção e concentração, hiperatividade, tolerância em ficar parado, interação social, comportamento estereotipado, agressividade, comunicação, oratória, obediência aos comandos, e comportamentos auto estimulatórios.

Em outro sentido, a geração de células neurais funcionais a partir das células reprogramadas permitiu criar modelos de estudo de células neurais humanas em funcionamento a partir do cultivo *in vitro*, sendo de grande importância à pesquisa médica acerca do transtorno abordado (Russo, 2015; Sampaio, 2019; Simioni *et al*, 2021). Dessa forma, Russo (2015) demonstrou que os neurônios autistas apresentam diminuição na expressão de genes sinápticos quando comparados com neurônios não autistas do grupo controle. Através de ensaios de eletrofisiologia, observou que os autistas possuem um número mais baixo de picos de estimulação por segundo, indicando menor atividade, e que os astrócitos influenciam na maturação completa, na complexidade e na funcionalidade dos neurônios. Simioni *et al* (2021) afirmam que essa influência acontece durante processos inflamatórios neurológicos e na estruturação proteica nas fendas sinápticas.

Descobriu-se também que há uma relação da citocina Interleucina-6 (IL-6) com as disfunções presentes no TEA, por apresentarem-se em altos níveis em portadores do transtorno (Pavin *et al*, 2019; Simioni *et al*, 2021). Controlando os níveis da IL-6, seria possível recuperar funcional e morfológicamente os neurônios e suas conexões sinápticas, informação útil para estudos de produção de medicamentos que podem ajudar no controle do TEA. Além disso, observa-se uma disfunção nas cascatas de neurotransmissores, justificando as dificuldades sociais e psíquicas desses indivíduos (Simioni *et al*, 2021).

Sampaio (2019) descreve que variantes patogênicas do gene SCN2A apresentam larga associação estatística com o TEA, pois altera canais de sódio altamente expressos durante o desenvolvimento cerebral. Sendo assim, seu trabalho determinou entender as mutações e como a perda da função do SCNA2A afetam o desenvolvimento cerebral e qual a relação com o desenvolvimento do TEA. Como resultado, observou que houve alteração na formação das estruturas das células, concluindo que há um papel importante desse gene nas etapas iniciais da formação cerebral.

Simioni *et al* (2021) chamam a atenção para o crescimento da tecnologia das células tronco pluripotentes induzidas (CPI), observando que há também um aumento na quantidade de indivíduos diagnosticados com TEA, considerando aspectos comportamentais, fisiológicos e os impactos sociais decorrentes. Assim, mencionam a importância da aplicabilidade das CPI nas pesquisas, a fim de viabilizar a criação de tecidos *in vitro* para diversas finalidades, como a regeneração de tecidos necrosados, o impacto dos medicamentos e a investigação de mecanismos de doenças.

5. Conclusão

Através dessa revisão integrativa, observa-se a imensa evolução dos estudos acerca do Transtorno de Espectro Autista ao longo dos últimos anos. A recente descoberta e utilização das células tronco para o estudo do comportamento celular *in vitro* dos tecidos humanos de portadores do transtorno em questão foi primordial para essa evolução.

Embora não haja dúvidas sobre a segurança e eficácia dessa terapêutica, considerando as diversas descrições sobre os impactos positivos do uso de células tronco no tratamento de indivíduos portadores de autismo, ainda são necessários mais estudos acerca dos efeitos em longo prazo da utilização dessas novas terapias celulares.

Além disso, refletindo sobre o aumento significativo da incidência de portadores de autismo, é evidente a necessidade do desenvolvimento de métodos diagnósticos e tratamentos mais precoces e eficazes, além de mais estudos a fim de compreender a etiologia desse transtorno. Dessa forma, será possível contribuir com os avanços da medicina e proporcionar melhor qualidade

de vida aos pacientes, bem como segurança e confiança em seus familiares e responsáveis.

Nesse sentido, sugere-se que a continuação dos estudos foque em métodos longitudinais para investigar os efeitos a longo prazo do uso de terapias com células-tronco no tratamento do TEA, abordando a progressão dos sintomas ao longo do tempo pós-transplante e sua influência na qualidade de vida do paciente, bem como, a eficácia em casos de Transtorno Desintegrativo da Infância.

É importante aprofundar a compreensão dos mecanismos pelos quais as células-tronco exercem seus efeitos terapêuticos no TEA, incluindo sua influência na plasticidade neural, modulação do sistema imunológico e interações com outros sistemas biológicos. Ademais, considera-se o potencial de combinação das terapias com células-tronco com outras intervenções terapêuticas, como terapias comportamentais e farmacológicas, para otimizar os resultados no tratamento do TEA.

Referências

- Brasil. (2015). Espectro Autista (Transtornos Invasivos ou Globais do Desenvolvimento): Protocolo Clínico e de Acolhimento. Sistema Único de Saúde, Estado de Santa Catarina. <https://www.saude.sc.gov.br/index.php/documentos/atencao-basica/saude-mental/protocolos-da-raps/9209-espectro-autista/file>.
- Evangelho, V. G. O., Costa, F. M. R., Castro, H. C., Bello, M. L. & Amorim, M. R. (2021). Autismo no Brasil: uma revisão sobre estudos em neurogenética. *Revista Neurociências*, 29, 1-20. <https://doi.org/10.34024/rnc.2021.v29.12440>.
- Fogo, M. S. (2018). *Estudo de expressão gênica em células neurais derivadas de células-tronco pluripotentes induzidas de indivíduos com Transtorno do Espectro Autista*. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo. https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/41/41131/tde-13122018-083852/publico/Mariana_Fogo_SIMPL.pdf.
- Lv, Y., Zhang, Y., Liu, M., Qiuwaxi, J., Ashwood, P., Cho, S. C., Huan, Y., Ge, R., Chen, X., Wang, Z., Kim, B. & Hu, X. (2013). Transplante de células mononucleares do cordão umbilical e células-tronco mesenquimais derivadas do cordão umbilical no autismo. *Journal of Translational Medicine*, 11 (196). <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000057>
- Muotri, A. R. (2010) Células-tronco pluripotentes e doenças neurológicas. *Estudos Avançados*, 24(70), 71-79. <https://doi.org/10.1590/S0103-40142010000300005>
- Pavin, N., Sguarezi, O. G. M. & Batista, E. C. (2019). Novas abordagens etiológicas do transtorno do espectro autista. *Saúde & Conhecimento-Jornal de Medicina Univag*. <https://periodicos.univag.com.br/index.php/jornaldemedicina/article/view/1433/1591>.
- Queiroz, L. S. & Mendes, N. B. E. S. (2017) O transtorno do espectro autista e a terapêutica com células tronco. *CES REVISTA*, 1(1). <https://seer.uniacademia.edu.br/index.php/cesRevista/article/viewFile/1138/782>.
- Riordan, N. H., Hincapié, M. L., Morales, I., Fernández, G., Allen, N., Leu, C., Madrigal, M., Rodríguez, J. P. & Novarro, N. (2019). Allogeneic Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Autism Spectrum Disorder in Children: Safety Profile and Effect on Cytokine Levels. *Stem Cells Translational Medicine*, v. 8, p. 1008–1016. [10.1002/sctm.19-0010](https://doi.org/10.1002/sctm.19-0010).
- Russo, F. B. (2015). *Geração de células pluripotentes induzidas de pacientes com transtorno do espectro autista*. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo. 99p. <https://doi.org/10.11606/T.10.2016.tde-14082015-154556>
- Sampaio, G. L. A. (2019). *Geração de linhagens de células tronco pluripotente induzidas com alteração no gene SCN2A e organoides cerebrais como ferramenta para estudo do autismo*. Dissertação de Mestrado, Instituto Gonçalo Moniz, Salvador, Bahia. 81p. <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/36148>.
- Sharma, A. K., GOkulchandran, N., Kulkarni, P. P., Sane, H. M., Sharma, R., Jose, A. & Badhe, P. B. (2020) Cell transplantation as a novel therapeutic strategy for autism spectrum disorders: a clinical study. *Am J Stem Cells*, 9, (5), 89-100. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7811933>
- Simioni, P. U., Santos, H. M. & Ugrinovich, L. A. (2021). Aplicação das células-tronco pluripotentes induzidas na investigação do autismo: uma revisão. *Jorn. Inter. Bioc.*, 6, (1), 24-28. <https://faculadadedeamericana.com.br/ojs/index.php/TCC/article/view/377/634>
- Siniscalco, D., Kannan, S., Semprún-hernández, N., Eshraghi, A. A., Brigida, A. L. & Antonucci, N. (2018) Stem cell therapy in autism: recent insights. *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications*, 11, 55–67. [10.2147/SCCAA.S155410](https://doi.org/10.2147/SCCAA.S155410).