

O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA E A TERAPÊUTICA COM CÉLULAS TRONCO✓

44

Luiza da Silva QUEIROZ¹
Nathália Barbosa do Espírito Santo MENDES²

✓ Artigo recebido em 31 de março de 2017 e aprovado em 21 de abril de 2017.

¹ Graduada em Ciências Biológicas pelo Centro de Ensino Superior de Juiz de Fora (CES/JF). E-mail: <luizaaqueiroz@hotmail.com>

² Mestre em Comportamento e Biologia Animal pela Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF. Docente do Curso de Ciências Biológicas do Centro de Ensino Superior de Juiz de Fora – CES/JF. E-mail: <nathaliabesanto@gmail.com.br>

O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA E A TERAPÊUTICA COM CÉLULAS TRONCO

AUTISTIC SPECTRUM DISORDER AND THERAPEUTICS WITH STEM CELLS

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é caracterizado por déficits persistentes na comunicação social, interação social, comportamentos não verbais de comunicação e em padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. O diagnóstico do TEA fundamenta-se nas características clínicas individuais; associado à condição médica, genética ou fator ambiental. Os principais tratamentos disponíveis para o autismo dividem-se em abordagens comportamentais, nutricionais e medicinais. Entretanto, é necessário o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas com resultados mais eficazes. Esta revisão de literatura tem por objetivo propor uma breve discussão sobre os aspectos clínicos e genéticos do TEA, seus principais tratamentos, com enfoque nas recentes descobertas do tratamento com células tronco e suas implicações. As buscas foram realizadas em bases de dados científicos como o portal da CAPES, BVS-Bireme, NCBI, SciELO, PUBMED, bem como em sites da Associação Brasileira de Psiquiatria e teses. Os primeiros protocolos clínicos mostram que o tratamento com células-tronco propiciou uma melhoria da maioria dos sintomas de pacientes com autismo. A capacidade de invasão mínima do processo, o fácil acesso às células-tronco utilizadas nos referidos estudos e a quase ausência de efeitos colaterais fazem deste um potencial terapêutico promissor. Entretanto, a combinação do transplante de células-tronco com outros tipos de terapias, proporciona uma resposta benéfica aumentada.

Palavras-chave: Autismo. Alterações neuronais. Terapia celular.

ABSTRACT

Autistic Spectrum Disorder (ASD) is characterized by persistent deficits in social communication, social interaction, non-verbal communication behaviors, and in restricted and repetitive patterns of behavior, interests, or activities. The diagnosis of ASD is based on the individual clinical characteristics; associated with medical condition, genetics or environmental factor. The main treatments available for autism can be divided into behavioral, nutritional and medicinal approaches. However, it is necessary to develop new therapeutic strategies with more effective results. This literature review aims to briefly discuss the clinical and genetic aspects of ASD, its main treatments, focusing on the recent discoveries of stem cell treatment and its implications. The searches were carried out in scientific databases such as the CAPES portal, BVS-Bireme, NCBI and others available. The first clinical protocols show that stem cell treatment has provided an improvement in the majority of the symptoms of patients with autism. The minimal invasiveness of the process, the easy access to the stem cells used in those studies and the almost complete absence of side effects make this a promising therapeutic potential. However, the combination of stem cell transplantation with other types of therapies provides an enhanced beneficial response.

Keywords: Autism. Neural changes. Cell therapy.

1 INTRODUÇÃO

O autismo foi descrito pela primeira vez em 1943 pelo psiquiatra austríaco, Leo Kanner em sua obra: **Autistic disturbances of affective contact**. Nela, descreveu os casos de onze crianças que tinham em comum a incapacidade de estabelecer relações normais com pessoas e situações, atraso na capacidade de falar e não utilização da linguagem como instrumento de comunicação (KANNER, 1943).

Ao longo dos anos, após a descoberta feita por Kanner, o conceito do autismo passou por transformações que aprimoraram o campo de compreensão desse transtorno. Atualmente está definido como Transtorno do Espectro Autista (TEA) e caracteriza-se por déficits persistentes na comunicação social e na interação social em diversos contextos, incluindo déficits na reciprocidade social, em comportamentos não verbais de comunicação, em habilidades para desenvolver, manter e compreender relacionamentos e em padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. No diagnóstico do TEA as características clínicas individuais são mencionadas por meio do uso de especificadores (com ou sem comprometimento intelectual e linguagem concomitante) associado a alguma condição médica, genética ou fator ambiental, assim como especificadores que descrevem os sintomas autistas incluindo idade, perda ou não de habilidades estabelecidas e gravidade das manifestações (*AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, 2014).

O autismo é a síndrome mais prevalente classificada dentro de um espectro clínico de doenças, a qual está definida no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5). Está incluído no Transtorno do Espectro Autista condições tais 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. Em alguns estudos estima-se que o TEA afeta 1% da população mundial entre crianças e adultos. É cerca de quatro vezes mais comum no sexo masculino do que no feminino e os pacientes são diagnosticados com aproximadamente três anos de

idade (*AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, 2014; GEIER; KERN; GEIER, 2012).

O TEA apresenta-se como condições neuropsiquiátricas do desenvolvimento de característica ambiental e hereditária, isto é, já foram identificados genes que através do seu estudo em gêmeos monozigóticos e dizigóticos demonstraram uma herdabilidade de 90% (GUPTA; STATE, 2006). Através da identificação dos genes de suscetibilidade, abre-se um caminho para elucidar os mecanismos celulares e moleculares relacionados à doença, com a finalidade de melhorias no diagnóstico e no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (GLESSNER *et al.*, 2009; WANG *et al.*, 2009).

Os principais tratamentos disponíveis para o autismo podem ser divididos em abordagens comportamentais, nutricionais e medicinais (ICHIM *et al.*, 2007). Entretanto achados novos em epigenética, neuroimunológicos, e as mudanças ambientais observadas em pacientes com TEA sugerem que as terapias com células tronco podem ser potenciais intervenções para o tratamento de síndromes autistas. As células-tronco são capazes de restaurar a organização das áreas cerebrais em autistas e tal fato não é possível por meio da medicina convencional ou outros tratamentos. Os primeiros resultados promissores foram alcançados a partir de alguns estudos clínicos, no entanto, ainda são desconhecidos os mecanismos restauradores exatos (SINISCALCO *et al.*, 2014; YONG-TAO LV *et al.*, 2013).

A incidência do autismo aumentou ao longo dos anos e as limitações e efeitos adversos dos tratamentos atuais disponíveis tornam necessários atualizar os conhecimentos acerca da sua etiologia e seus mecanismos de ação, para auxiliar no diagnóstico, juntamente com a escolha do tratamento adequado, visando conhecer os benefícios da terapia celular. Esta revisão de literatura tem por objetivo fazer uma breve discussão sobre os aspectos clínicos e genéticos do Transtorno do Espectro Autista, seus principais tratamentos, com enfoque nas recentes descobertas do tratamento com células tronco e suas implicações.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Este artigo de revisão foi construído através do levantamento de dados encontrados na literatura. As pesquisas bibliográficas foram executadas no período de agosto a outubro de 2016. As buscas foram realizadas nas bases de dados científicos como o portal da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), PUBMED (*National Library of Medicine and The National Institute of Health*), BVS-Bireme (Biblioteca Virtual em Saúde), NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), bem como em sites da Associação Brasileira de Psiquiatria e teses.

Os descritores utilizados nas pesquisas foram: autismo, transtorno do espectro autista, aspectos clínicos, genética do autismo, tratamentos, células-tronco e tratamento com células tronco, publicadas em inglês e português; em formato de artigos, teses, manuais e livros. Foram analisados apenas aqueles considerados mais significativos, de forma a garantir o embasamento teórico essencial para a discussão do tema.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Aspectos clínicos e genéticos do Transtorno do Espectro Autista

O Transtorno do Espectro Autista está associado a causas genéticas e ambientais. Entre as causas ambientais, os agentes que acarretam agressões cerebrais nas áreas envolvidas com a patogênese dos TEA podem ser determinantes no desenvolvimento do transtorno. Dentre as causas ambientais as mais comuns são: infecções perinatais, prematuridade, asfixia, exposição fetal ao álcool e drogas, infecções causadas por vírus, contaminação por metais pesados e sensibilidade a vacinas. Já as causas genéticas mais frequentes, incluem a síndrome de Rett, síndrome do X-frágil, síndrome de Angelman, esclerose tuberosa e condições médicas como epilepsia. Entretanto, a desordem deve ser diagnosticada baseada nas características comportamentais,

independentemente da presença ou ausência de quaisquer condições clínicas associadas (*AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, 2014; BRASIL, 2014; GUPTA; STATE, 2006; MANDAL, 2012).

Existem diversos genes relacionados a alterações genéticas do autismo, entre eles os genes NLGN4 e ASTN2, de codificação de moléculas de adesão celular neuronal, apresentam expressão aumentada no Sistema Nervoso Central (SNC) de pacientes autistas (GLESSNER *et al.*, 2009). Outro tipo de gene encontrado, o SHANK3, está associado à organização estrutural dos dendritos (prolongamentos dos neurônios que atuam na recepção de estímulos nervosos) e também foi encontrado alterado em vários pacientes com TEA, uma vez que, mutações desse gene resultam em distúrbios da comunicação social e linguagem (DURAND *et al.*, 2007).

São encontradas frequentemente duas patologias nos pacientes com autismo. A primeira é uma circulação sanguínea deficiente do SNC e Hipoperfusão cerebral. A segunda está associada a uma desregulação do sistema imune, principalmente anormalidades das células T e B, assim como processos neuroinflamatórios ativos no cérebro (ICHIM *et al.*, 2007). Os autistas apresentam alterações gênicas que interferem em três vias bioquímicas responsáveis pelo desenvolvimento dos neurônios. As vias bioquímicas afetadas controlam a proliferação, a maturação de neurônios e a formação de conexões (sinapses) entre essas células cerebrais. Os neurônios autistas possuem uma morfologia distinta das células nervosas normais, com um núcleo menor e ramificações em número reduzido. Alguns estudos mostram disfunções nas micróglias e astrócitos em pacientes com TEA (MUOTRI, 2010; RUSSO, 2015).

Diversas funções neuropsicológicas encontram-se, constantemente, alteradas no autismo. Segundo alguns estudos, tanto o sulco temporal superior como outras áreas do lobo temporal e o giro fusiforme estão envolvidos no processamento de dois tipos de informações relevantes para as interações sociais. Eles captam informações auditivas, sobre a voz do interlocutor e visual, as quais processam e as distribuem para outras áreas cerebrais associadas às emoções e ao raciocínio lógico. Quando uma das áreas está alterada, a percepção de informações visuais e auditivas é deficiente. Com essas

descobertas foi proposto que modificações nessas regiões do cérebro durante o desenvolvimento seriam responsáveis pelo sintoma mais comum do autismo: a dificuldade de interação social (ZILBOVICIUS; MERESSE; BODDAERT, 2006).

3.2 Tratamentos para o Transtorno do Espectro Autista

O tratamento dos indivíduos com TEA possui como um de seus principais objetivos o de habilitá-los para participar de modo ativo e independente nas atividades cotidianas (BRASIL, 2014). Intervenções comportamentais podem ser benéficas para apresentar às crianças com autismo e são aconselhadas a serem usadas em conjunto com tratamentos dietéticos nutricionais e medicinais (ADAMS, 2013; DOMINGUES, 2007).

O conjunto de técnicas que compõem as intervenções comportamentais tem a finalidade de modificar o comportamento e as atividades destinadas a incentivar a interação social e comunicação para uma melhor qualidade de vida pessoal do paciente (GOMES; PUJALS, 2015). Um desses tipos de intervenções, como a musicoterapia, tem demonstrado eficácia no tratamento para pessoas com TEA (SAMPAIO, LOUREIRO, GOMES, 2015). Segundo pesquisas da literatura atual, outro tipo de intervenção comportamental, a terapia com animais, tem sido relatada com efeitos positivos para diversas áreas na vida das crianças com TEA. A equoterapia, por exemplo, é um método eficaz para proporcionar aos pacientes, melhorias na coordenação motora, o equilíbrio, afetividade, relacionamentos sociais, tanto como a autonomia e a autoestima (MAGALHAES, 2014; SOUZA, SILVA, 2015).

Já as intervenções nutricionais, têm como objetivo identificar possíveis deficiências nutricionais resultantes ou não da doença e fazer a reposição de minerais ou vitaminas (ADAMS; HOLLOWAY, 2004; SANTOS, 2011). E nas intervenções medicamentosas alguns fármacos são auxiliares para alívio dos sintomas, mas sem objetivo de cura. Os medicamentos neurolépticos têm efeitos importantes para atenuar sintomas psicóticos. Entre eles, o haloperidol e a risperidona têm evidenciado bons resultados, incluindo redução de agressividade, da irritabilidade e do isolamento, mas possuem alguns efeitos colaterais, sendo os mais

frequentes a sonolência, a tontura, a salivação excessiva e o ganho de peso (OSWALD; SONENKLAR, 2007; SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO ESTADO DE SANTA CATARINA, 2015).

Um dos mais novos métodos em medicina regenerativa é a terapia com células-tronco. Estas células são fontes adequadas para tratamento de diversas doenças. Basicamente, as células-tronco são capazes de inibir a liberação de citocinas pró-inflamatórias, possuem efeitos imunomoduladores e outros diversos benefícios (WADA, 2013; ZARABI, 2014). As desregulações imunes e neurológicas observadas em autistas proporcionam alvos específicos para terapias com essas células (SINISCALCO et al., 2013).

3.3 Células-tronco e suas aplicações terapêuticas

Células-tronco são células precursoras não especializadas, caracterizadas por três critérios principais: habilidade de autorrenovação, capacidade de se diferenciar em múltiplos tipos celulares especializados em resposta a sinais apropriados e a habilidade de reconstituição *in vivo* de um determinado tecido (BYDLOWSKI *et al.*, 2009).

Existem dois tipos de células-tronco, as embrionárias chamadas de pluripotentes, pois têm a capacidade de se transformar em qualquer tipo de célula adulta e são encontradas no interior do embrião, no estágio conhecido como blastocisto (quatro a cinco dias após a fecundação). E existem as células tronco adultas, que são células obtidas, principalmente, na medula óssea e no sangue do cordão umbilical e possuem a capacidade de se dividir e gerar tanto uma nova célula idêntica e com o mesmo potencial, como outra diferenciada. São chamadas de multipotentes por serem menos versáteis que as células tronco embrionárias. Um dos tipos de células tronco adultas são as células mesenquimais (*Mesenchymal Stem Cell – MSC*) (BYDLOWSKI *et al.*, 2009; RNTC, 2016).

As células-tronco embrionárias ou de adultos são utilizadas para repor ou reparar tecidos lesados ou destruídos, como a recuperação de tecido neurológico (doença de Parkinson, lesão da medula espinal), tecido endócrino do pâncreas

(diabetes), células musculares e vasos cardíacos (insuficiência cardíaca, enfarte) (ZAGO; COVAS, 2004).

Outro tipo de células tronco, as de pluripotência induzida ou iPS (*Induced Pluripotent Stem Cells*) foram produzidas inicialmente em laboratório, em 2006, por um pesquisador japonês chamado Shynia Yamanaka. Na qual, foram reprogramadas células da cauda de um camundongo e estas voltaram a se comportar como células tronco embrionárias. Posteriormente, em 2007, foram produzidas as primeiras células tronco induzidas humanas, a partir da pele, e esta tem sido até então a principal fonte de células para reprogramação celular (TAKAHASHI; YAMANAKA, 2006; WU DONGMEI *et al*, 2009).

A Sociedade Internacional de Terapia Celular (ISCT) propôs alguns critérios mínimos a fim de alcançar uma classificação detalhada para identificação das células tronco mesenquimais humanas: devem ser “aderentes ao plástico” (aderentes ao substrato), quando mantidas em condições padrão de cultivo *in vitro*; devem expressar os marcadores de superfície específicos; devem se diferenciar *in vitro* em osteoblastos, adipócitos e condroblastos (DOMINICI *et al.*, 2006).

Em diversos estudos, as células tronco são consideradas como possíveis terapias principalmente para tecidos que apresentam pequena capacidade de regeneração como é o caso do sistema nervoso. Tanto as adultas quanto as embrionárias, têm demonstrado uma capacidade de se diferenciar em neurônios e células da glia. A terapia celular pode ser usada em doenças neurológicas para substituir células perdidas em lesões ou doenças e aumentar a capacidade de regeneração existente dentro do próprio tecido nervoso, atuando através de mecanismos de neuroproteção e/ou de neuroregeneração (PAULA *et al.*, 2005; OTERO, 2011).

As células tronco possuem diversas características vantajosas que sugerem uma aplicação terapêutica potencial para o TEA. Estas são: capacidade de auto-renovação, ou seja, são capazes de gerar outras células idênticas a ela; o processo de diferenciação, na qual dão origem a células mais diferenciadas possíveis; as funções regulatórias parácrinas, em que são capazes de regular a diferenciação de células, tecidos e órgãos e ainda possuem ações antiinflamatórias no receptor. O tipo e a programação das células tronco determinam o seu potencial farmacológico

parácrino. Desse modo, através destes mecanismos as células tronco poderiam contrabalançar simultaneamente com as aberrações do sistema imunológico, enquanto fossem ativados os mecanismos restauradores endógenos nos tecidos danificados e assim contribuir para a recuperação dos déficits funcionais (SINISCALCO *et al.*, 2014).

3.4 Células-tronco e suas aplicações nos estudos e tratamento do autismo

53

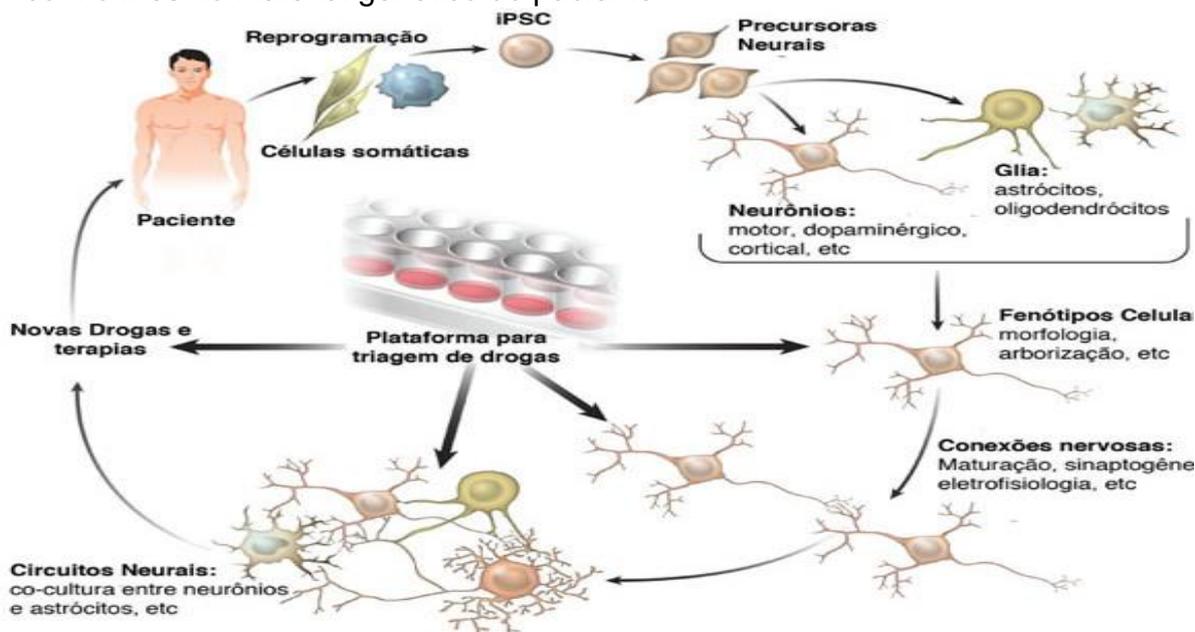
Um trabalho realizado por Marchetto e colaboradores (2010) com células de pacientes com síndrome de Rett (síndrome similar ao autismo), revelou uma característica importante do uso da modelagem de doenças usando a reprogramação celular. Os pesquisadores utilizaram o sistema de iPSC (Células Tronco Pluripotentes Induzidas) em neurônios com síndrome de Rett para testar a ação de fármacos no resgate de defeitos sinápticos. Foram encontrados dois medicamentos que revertem o fenótipo alterado da doença, representando assim uma ferramenta celular para triagem de novas drogas, no diagnóstico e como perspectivas de tratamentos para a Síndrome de Rett e outras doenças neurológicas.

No estudo realizado por Russo (2015) foi utilizada a tecnologia das células reprogramadas para modelar e estudar alguns fenótipos *in vitro* envolvidos no autismo idiopático, através da produção de células nervosas diferenciadas a partir das iPSC. Para reprogramação e obtenção das iPSC foi usado como fonte as células tronco de dente decíduo esfoliado *Stem cell from Human Esfoliated Deciduous teeth* (SHED), que são uma excelente fonte celular para estudar doenças pediátricas como o autismo, devido a simples coleta e não causar desconforto ao paciente. De acordo com alguns dos resultados obtidos neste trabalho, os neurônios de pacientes com TEA mostraram menos complexidade e maturação nas condições de co-cultivo, quando comparados com neurônios dos controles sem TEA. Nos ensaios de co-cultura sugeriram que os astrócitos influenciam na maturação, complexidade e funcionalidade dos neurônios; neurônios de pacientes com TEA apresentaram menos eventos sinápticos do que neurônios de controles e as iPSC

submetidas a diferenciação astrocítica apresentaram expressão para marcadores específicos indicando o sucesso na produção dos astrócitos.

Em um Projeto denominado “A Fada do Dente” também é utilizada a polpa do dente de leite de autistas, para obter as células-tronco. As iPSC são diferenciadas e transformadas em neurônios. Este projeto teve como objetivo estudar a parte morfológica e molecular dos neurônios, comparando-os com neurônios de indivíduos sem o TEA (controles). A tecnologia da modelagem permite criar uma plataforma para testar medicamentos *in vitro*, com a finalidade de reverter o fenótipo alterado, desenvolvendo novas terapias para o autismo (Figura 1) (BELTRÃO-BRAGA, 2015).

Figura 1: Esquema ilustrativo da reprogramação de células somáticas de pacientes com autismo e controles, gerando Células Pluripotentes Induzidas (iPSC), ou seja, com o mesmo material genético do paciente



Fonte: MARCHETTO *et al.*, 2010, adaptado por RUSSO, 2014

Atualmente há dois protocolos clínicos na literatura internacional em aplicação das células-tronco no tratamento de pacientes com TEA. Primeiramente, nos estudos realizados por Yong-Tao Lv e colaboradores (2013) foi investigado a segurança e eficácia do transplante combinado de Células Humanas Mononucleares do Sangue do Cordão (CBMNCs) e Células-tronco Mesenquimais Derivadas do

Cordão Umbilical (UCMSCs) no tratamento de crianças com autismo. Os experimentos foram realizados em 37 indivíduos diagnosticados com autismo entre 3 a 12 anos de idade. No estudo, comparou-se a eficácia terapêutica de três grupos: o transplante CBMNC com terapia de reabilitação, o transplante combinado de CBMNCs e UCMSCs com terapia de reabilitação e terapia de reabilitação sozinha.

Segundo Yong-Tao Lv et al. (2013) os dados demonstraram que o transplante de células-tronco foi mais eficaz do que a terapia convencional de reabilitação para melhorar algumas características de autismo. Os mecanismos envolvidos na melhoria dos sintomas autistas podem ser através do aumento da perfusão em áreas do cérebro e/ou da regulação da disfunção imune. Os pesquisadores concluíram com os estudos, que CBMNC e transplante UCMSC podem melhorar alguns sintomas comportamentais, respostas visuais, emocionais e intelectuais, medo ou nervosismo, comunicação não verbal, bem como, em comportamento estereotipado e hiperatividade. A administração das células via infusões intravenosas e intratecal foram bem toleradas sem efeitos colaterais imediatos ou em longo prazo, com apenas alguns casos de febre baixa na qual foram resolvidos sem intervenções médicas especiais. Com o perfil de segurança do transplante de células-tronco e a eficácia documentada no estudo de prova de conceito, em larga escala estudos randomizados e controlados são necessários para melhor definir a eficiência desta intervenção no tratamento do autismo. Com os resultados em um pequeno número de indivíduos, a relação risco-benefício da terapia com células tronco em crianças autistas mostra ser favorável.

Em outro estudo realizado por Sharma e colaboradores (2013) foi feito o transplante de Células Mononucleares Autólogas da Medula Óssea (BMMNCs) em 32 pacientes com autismo. A idade da população variou de 3 a 33 anos. A intervenção incluiu a terapia celular com o transplante de medula intratecal de derivados de células mononucleares ósseas autólogas seguidas de terapia ocupacional, terapia da fala, e intervenção psicológica. Com um bom número de participantes mostrando progressos clinicamente significativos na ISAA (Escala Indiana de Avaliação do Autismo) e seus subcomponentes, foram analisados os padrões de melhora sintomática. Foi observado após terapia celular melhorias nas relações sociais e de reciprocidade, hiperatividade, capacidade de resposta

emocional, fala, linguagem e comunicação, padrões de comportamento, aspectos sensoriais e cognitivos. Poucos pacientes apresentaram episódios de convulsões após a intervenção, que foram controlados com medicamentos.

De acordo com Sharma e colaboradores (2013), acredita-se que o efeito de células estaminais foi maior no grupo de idade mais jovem, devido à maior plasticidade do cérebro e do aumento da disponibilidade de células precursoras na medula óssea. Algumas limitações do estudo foram: o pequeno número do tamanho da amostra, a ausência de randomização e a ausência de grupo controle. As melhorias clínicas significativas observadas no estudo não podem ser imputáveis às terapias multidisciplinares sozinhas.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Transtorno do Espectro Autista tem aumentado ao longo dos anos e os indivíduos que procuram cuidados certamente cresceram acentuadamente. Este aumento representa e continuará a representar desafios sociais significativos e mesmo com diversos tipos de tratamentos é necessário o desenvolvimento de novas estratégias com resultados mais eficazes. Mesmo que ainda não exista cura para o TEA, é importante que se faça o diagnóstico precoce seguido do tratamento adequado para melhorar os resultados dos pacientes.

Apesar das evidências da segurança da terapia celular, com as pesquisas realizadas foi possível constatar que até então existe uma escassez de publicações de estudos em humanos. Os primeiros protocolos clínicos mostram que o tratamento com células-tronco apresentou uma melhoria da maioria dos sintomas de pacientes com autismo. A capacidade de invasão mínima do processo, o fácil acesso às células-tronco utilizadas nos referidos estudos e a quase ausência de efeitos colaterais fazem deste um potencial terapêutico promissor. Entretanto, a combinação do transplante de células-tronco com outros tipos de terapias, proporciona uma resposta benéfica aumentada.

REFERÊNCIAS

ADAMS, J. B. **Summary of Dietary, Nutritional, and Medical Treatments for Autism – based on over 150 published research studies**. Arizona State University Autism/Aspergens Research Program, Autism Research Institute. p. 1-52, 2013.

ADAMS, J. B. ; HOLLOWAY, C. Pilot Study of a Moderate Dose Multivitamin/Mineral Supplement for Children with Autistic Spectrum Disorder **The Journal of Alternative and Complementary Medicine** v. 10, n. 6, p. 1033–1039, 2004.

57

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. DSM-5. 5ªed. 2014.

BELTRÃO-BRAGA, P. C. **Projeto a fada do dente**, 2015. Disponível em: <<http://projetoafadadodente.org.br>> Acesso em: 25 de out.2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (TEA)**. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília-DF, 2014.

BYDLOWSKI, S P. Células-tronco do líquido amniótico. **Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo, v.31, p.45-52, 2009.

DOMINGUES, G. **Relação entre medicamentos e ganho de peso em indivíduos portadores de autismo e outras síndromes relacionadas**. Campo Grande, MS p.1-16, 2007.

DOMINICI, M. et al. **Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement** Cytotherapy, v.88, n.4, 2006.

DURAND, C. M. et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. **Nature Genetics**. v.39, n.1, p.25-27, 2007.

GEIER, D. A.; KERN, J. K.; GEIER, M. R. A prospective Cross-sectional Cohort Assessment of Health, Physical, and Behavioral Problems in Autism Spectrum Disorders. **Medica Journal of Clinical Medicine**. v.7, n.3, p.193-200, 2012.

GLESSNER, J. T. et al. Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes. **Nature**, v.459, n.7246, p. 569-573, 2009.

GOMES, B. T.; PUJALS, C. O autismo e os diferentes enfoques em relação ao tratamento, **Revista UNINGÁ Review**. Paraná, Brasil, v.24, n.1, p.114-123, 2015.

GUPTA, A. R; STATE, M. W. Autismo: genética. **Rev. Bras. Psiquiatria**, São Paulo. v. 28, supl. 1, p. 529-538, 2006 .

ICHIM, T. E. et al. Stem Cell Therapy for autism. **Journal of Translational Medicine** , p.1-9, 2007.

KANNER, L. **Autistic disturbances of affective contact**. Nervous Child, 250 p. 1943.

MAGALHÃES, M. F. S. **O recurso a animais nas intervenções em crianças com Perturbações do Espectro do Autismo**. 37 f. Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 2014.

MANDAL, A. **Causas do Autismo**, 2012. Disponível em:<[http://www.news-medical.net/health/Autism-Causes-\(Portuguese\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Autism-Causes-(Portuguese).aspx)> Acesso em: 26 de out.2016.

MARCHETTO, M. C.N. et al. A model for neural development and treatment of Rett Syndrome using human induced pluripotent stem cells. **Cell**. v.143,n.4, p. 527–539, 2010.

MUOTRI, A. R. Células-tronco pluripotentes e doenças neurológicas. **Estudos. avançados**, São Paulo , v. 24, n. 70, p.71-79, 2010.

OSWALD, D. P.; SONENKLAR, N. A. Medication Use Among Children with Autism-Spectrum Disorders. **Journal of child and adolescent psychopharmacology**. v. 17, n. 3, p. 348-355, 2007.

OTERO, R. M. **Estudos básicos e pré-clínicos de terapia celular em modelos animais de doenças neurológicas**, rede nacional de terapia celular (RNTC) UFRJ – RJ, 2011.

PAULA, S. et al. O potencial terapêutico das células-tronco em doenças do sistema nervoso. **Scientia Medica**, Porto Alegre: PUC-RS, v. 15, n. 4, p.263-269, 2005.

RNTC (Rede Nacional de Terapia Celular). O que são células tronco? Disponível em: <<http://www.rntc.org.br/celulas-tronco.html>> Acesso em: 25 de abril/2017.

59

RUSSO, F. B. **Geração de células pluripotentes induzidas de pacientes com transtorno do espectro autista**. 99 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, 2015.

SAMPAIO, R. T.; LOUTEIRO, C. M. V.; GOMES, C. M. A. **A Musicoterapia e o Transtorno do Espectro do Autismo uma abordagem informada pelas neurociências para a prática clínica**. Per Musi. Belo Horizonte, n. 32, p.137-170, 2015.

SANTOS, C. A. B. **A Nutrição da Criança Autista**, Curso Nutrição, UNIFENAS/BH, p.1-7, 2011.

SHARMA, A. et al. Clinical Study Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell Therapy for Autism: An Open Label Proof of Concept Study. **Stem Cells International**. p.1-13, 2013.

SINISCALCO, D. et al. Mesenchymal stem cells in the treatment of autism: Novel insights. **World Journal of Stem Cells**. v.6, n.2, p.173-178, 2014.

SINISCALCO, D. et al. Perspectives on the Use of Stem Cells for Autism Treatment. **World Journal Stem Cells**. p.1-7, 2013

SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE ESTADO DE SANTA CATARINA, **Espectro Autista (Transtornos Invasivos ou Globais do Desenvolvimento) Protocolo Clínico e de Acolhimento**, 2015.

SOUZA, M. B.; SILVA, P. L. Equoterapia no tratamento do transtorno do Espectro Autista: a percepção dos técnicos. **Revista Ciência e Conhecimento** v. 9, n.1. p.5-22, 2015.

TAKAHASHI, K., YAMANAKA, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. **Cell**. v.126, n.4, p.663-676, 2006.

WADA, N.; STAN, G.; BARTOLD, P. M. Immunomodulatory effects of stem cells. **Journal Periodontology** 2000, v.63, 1ed. p. 198-216, 2013.

WANG, K. et al. Common genetic variants on 5p14. 1 associate with autism spectrum disorders. **Nature**. v.459, n.7246, p.528-533, 2009.

WU, DONGMEI. et al. Generation of Induced Pluripotent Stem Cells by Reprogramming Human Fibroblasts with the Stemgent Human TF Lentivirus Set. **J. Vis. Exp.** v.34, p.1-3, 2009.

YONG-TAO, LV, et al. Transplantation of human cord blood mononuclear cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in autism. **Journal of Translational Medicine**. p.1-10, 2013.

ZAGO, M. A.; COVAS, D. T. **Pesquisas com células-tronco: aspectos científicos, éticos e sociais**. Seminário Instituto Fernando Henrique Cardoso. São Paulo, p.1-20, 2004.

ZARRABI. M. et al. Potential Uses for Cord Blood Mesenchymal Stem Cells, **Cell Journal (Yakhteh)** p. 274–281, 2014.

ZILBOVICIUS, M.; MERESSE, I. ; BODDAERT, N. Autismo: neuroimagem. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. São Paulo, v. 28, supl. 1, p. 21-28, 2006.