

Transtorno do Espectro Autista em Meninas: Características Clínicas e Dificuldades Diagnósticas

Jaime Lin;^{1,2} Maíara de Aguiar da Costa;¹ Victória Linden de Rezende;¹ Vitória Zaccaron Danielski;¹ Caroline Talhietti Rabaoli;² Cinara Ludvig Gonçalves¹

1. Laboratório de Pesquisa em Autismo e Neurodesenvolvimento, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, Avenida Universitária, 1105, 88806-000, Criciúma, SC, Brasil.
2. Curso de Graduação em Medicina - Ambulatório Materno Infantil, Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL, Avenida José Acácio Moreira, 787, 88704-900, Tubarão, SC, Brasil.

RESUMO

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição clínica reconhecidamente heterogênea, com diversas apresentações clínicas e diferentes níveis de gravidade. Ao longo das últimas décadas, ainda, observou-se um aumento exponencial no número de casos, sendo atualmente considerado um dos transtornos neurocomportamentais mais comuns a afetar a faixa etária pediátrica. Interessantemente, desde as primeiras descrições, o TEA sempre foi considerado uma condição predominantemente masculina, sendo que a diferença no número de casos masculinos em relação aos casos femininos se manteve estável ao longo dos anos. Esta revisão narrativa propõe-se a explorar os aspectos neurobiológicos e clínicos relacionados a essa diferença, avaliando a existência de um fenótipo feminino do autismo e suas implicações em relação ao diagnóstico.

DOI: <https://doi.org/10.32963/bcmufsc.v8i2.5199>

Indexadores: Autismo; Sexo; Diagnóstico.

Submetido em 5/1/2022; aceito para publicação em 2/11/2022.

Os autores declaram não possuir conflito de interesse.

Autor para contato: Jaime Lin. E-mail: linjaime1407@gmail.com

Introdução

O transtorno do espectro autista (TEA) é um termo utilizado para descrever um transtorno comum, altamente hereditário e clinicamente heterogêneo clinicamente caracterizado por uma combinação específica de comprometimentos na comunicação e interação social, comportamentos e interesses restritos e repetitivos e anormalidades sensoriais.¹

O autismo é também, umas das principais condições clínicas da nossa era devido ao grande número de pessoas que afeta. Observou-se nos últimos anos um aumento drástico nas taxas de prevalência do autismo. Em 2012, estimativas apontavam que existiam cerca de 52 milhões de casos ao redor do globo, perfazendo uma prevalência de 1 caso para cada 132 habitantes.² Já em 2021, em seu último levantamento, o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos da América (EUA) encontrou uma prevalência de 1 caso para cada 44 crianças, tornando o autismo a

uma das condições mais comuns a afetar o neurodesenvolvimento na faixa etária pediátrica.³

Desde as primeiras descrições até os últimos levantamentos epidemiológicos com proporções epidêmicas, o TEA sempre foi considerado uma condição predominantemente masculina. Apesar dos dados obtidos em estudos comparando a frequência de TEA em meninos e meninas poder variar, de acordo com o primeiro estudo de meta-análise especificamente voltado para a avaliação da taxa masculino/feminina de casos, conduzido por Loomes *et al.*, que avaliou um total de 54 estudos com uma amostra total de 13.784.284 indivíduos dos quais 53.712 apresentavam TEA, uma razão de casos masculinos:femininos de 3,5:1 pode ser considerada a mais frequentemente encontrada.⁴

Essa diferença consistente, ao longo da história, no número de casos masculinos em comparação com os números de casos femininos poderia refletir aspectos neurobiológicos que poderiam afetar nossa compreensão da

fisiopatologia do TEA? Ou ainda, existiriam diferenças na apresentação clínica entre os sexos que influenciariam na percepção, investigação e diagnósticos dos casos?

Objetivo

O objetivo deste estudo é verificar no TEA, através de uma revisão de literatura não-sistemática, quais aspectos interferem na diferença entre os sexos e como, do ponto de vista prático, isso pode afetar na condução clínica dos casos.

Método

Foi realizada uma revisão integrativa e não sistemática da literatura com o objetivo de analisar e sintetizar as informações presentes nas publicações científicas a respeito da relação entre sexo feminino do paciente e o diagnóstico de TEA. As bases de dados empregadas para esta pesquisa foram Scielo, Pubmed, LILACS e Medline. As buscas incluíram as palavras “sexo” OU “gênero” OU “meninas” E “transtorno do espectro autista” como termos indexadores, além de seus correspondentes na língua inglesa “sex” OR “gender” OR “girls” AND “autismo spectrum disorder” isoladamente ou em combinação.

Foram incluídos apenas pesquisas quantitativas publicados em língua portuguesa ou inglesa. Os estudos foram pré-selecionados pelos títulos e seus resumos, sendo, em seguida, realizada a leitura, na íntegra dos artigos mais relevantes para a realização da revisão.

Revisão

Foi encontrado um total de 254 artigos relacionados ao tema, que foram então revisados para a confecção deste artigo. Abordaremos as pesquisas a partir das seguintes perspectivas: primeiramente avaliaremos os aspectos neurobiológicos relacionado às diferenças entre os sexos; posteriormente, avaliaremos se meninos e meninas com TEA podem apresentar manifestações clínicas diferentes influenciando o seu diagnóstico e; finalmente, avaliaremos o tema de

uma forma prática e como esse conhecimento pode ser aplicado na atenção clínica.

Aspectos biológicos no TEA que influenciam na diferença entre os sexos

Aspectos genéticos:

As causas de aparecimento do autismo ainda são tópicos de amplo debate no meio científico, e por ser um diagnóstico que engloba um grande leque de pessoas e quadros diferentes entre si, sabe-se que não existe apenas uma causa para todo o transtorno do espectro autista, podendo-se concluir que o autismo é um transtorno multifatorial. Dentre os múltiplos fatores que protagonizam a gênese do TEA as etiologias genéticas e epigenéticas tem chamado a atenção.

Uma importante linha de evidências a esse respeito é a que se deriva da comparação do grau em que o diagnóstico do autismo é compartilhado entre gêmeos idênticos chamados de gêmeos monozigóticos (MZ) e não-idênticos ou dizigóticos (DZ). Como os MZ são geneticamente idênticos e os DZ partilham a mesma quantidade de DNA que qualquer par de irmãos, o achado de um índice maior de concordância (partilhando o diagnóstico) entre pares MZ sugeriria que os genes têm uma importante contribuição à etiologia de um transtorno.⁵

Estudos de concordância mostram uma taxa de cerca de 70 a 90% em gêmeos monozigóticos, de cerca de 30% em gêmeos dizigóticos e de aproximadamente 3 a 19% entre irmãos em geral.⁶ Atualmente, a melhor estimativa do índice de recorrência quando uma criança tem um irmão com autismo é de aproximadamente 2,2% e, em geral, uma causa genética pode ser diagnosticada em cerca de 35% dos casos.⁵ Assim, dentre os transtornos neurocomportamentais do desenvolvimento, o TEA é definitivamente relacionado a herança genética.

Em relação ao sexo, no entanto, existem diferenças nas taxas de concordância genética entre os casos. Em estudo realizado por Hallmayer et al. verificou-se que entre 54 indivíduos do sexo

masculino com diagnóstico de TEA a taxa de concordância de gêmeos femininos foi de 3,7% enquanto que nos casos em que o probando era do sexo feminino, a taxa de concordância de gêmeos masculinos saltava para mais de 50%.⁷

Estudos recentes mostram ainda que irmãos com autismo de indivíduos do sexo feminino com TEA apresentavam quadros de maior gravidade quando comparados com irmãos de indivíduos do sexo masculino.⁸

Esses dados sugerem que poderiam existir fatores genéticos protetores para o autismo no sexo feminino, fazendo com que meninas tenham um limiar genético maior, necessitando de uma carga genética maior que os meninos para a manifestação de sintomas de TEA.

Estudos nas estruturas cromossômicas de pessoas com TEA tem demonstrado ainda que uma maior proporção de casos femininos apresenta um maior número de variações de número de cópias (segmentos genômicos maiores que 50 pares de bases com duplicações ou deleções) em comparação com os casos masculinos.⁹ Dados como esse sugerem que meninas possam suportar um maior número de alterações genéticas ou ainda mutações genéticas mais significativas que os meninos antes de manifestarem sintomas de TEA que preencham os critérios diagnósticos.¹⁰

Finalmente, genes contidos nos cromossomos sexuais poderiam exercer um papel significativo nos mecanismos moleculares que levam ao TEA e que ofereceriam um “fator protetor” para o sexo feminino. Vários genes relacionados a um maior risco para o desenvolvimento do TEA foram mapeados no cromossomo X (ex. FMRP, MECP2, NLGN3, NLGN4X, entre outros). Nesses casos, as mulheres estariam protegidas dos efeitos deletérios da presença desses genes pela presença compensatória de um segundo cromossomo X intacto.¹⁰

Aspectos hormonais:

Uma das principais teorias que explicam a diferença entre os sexos no TEA propõe o papel da testosterona na etiologia do autismo levando a uma hipermasculinização cerebral. Tanto o feto

masculino quanto o feto feminino produzem testosterona. O feto masculino, no entanto, produz - e consequentemente é exposto - a uma quantidade muito maior do hormônio do que o feto feminino.¹¹

Um outro dado importante é que o hemisfério cerebral esquerdo, do ponto de vista embriológico, desenvolve-se de forma mais lenta que o direito, tornando-o mais vulnerável e sensível às influências do ambiente intrauterino, pelo tempo maior de exposição a estes fatores.¹² De acordo com essa teoria proposta por Geschwind e Galaburda, a exposição pré-natal à testosterona levaria a um atraso no desenvolvimento de áreas do hemisfério cerebral esquerdo, resultando em crescimento e desenvolvimento compensatório do hemisfério cerebral direito.¹² No cérebro neurotípico, isto explicaria as diferenças cognitivas entre homens e mulheres. Esta teoria é denominada de teoria da Empatia e Sistematização (E/S). A sistematização é o modo através do qual o cérebro consegue prever alterações, altamente regulares, obedecendo regras e padrões (por exemplo, o nascer e o pôr-do-sol, as estações do ano, as sequências das notas musicais e as regras numéricas e matemáticas). Já a empatia é a ferramenta através da qual o cérebro compreende o comportamento individual em uma sociedade, dando uma capacidade maior de captar diferenças no tom de voz, nas expressões faciais e em estabelecer comunicação.¹³ De acordo com esta teoria, as mulheres têm, em média, um cérebro muito mais voltado à empatia, enquanto que os homens teriam um cérebro muito mais voltado à sistematização. No TEA, por razões ainda não compreendidas, existiria um cérebro excessivamente sistematizado ou hipermasculinizado, tornando-o menos apto a lidar com aspectos irregulares da vida, como mudanças de rotina ou interação social.¹⁴

Aspectos clínicos no TEA que influenciam na diferença entre os sexos

Características clínicas específicas em meninas com TEA (fenótipo feminino):

Sabe-se que existem diferenças na apresentação clínica do TEA em meninas quando

comparados aos meninos e que estas diferenças impactam no diagnóstico do autismo mesmo quando ambos apresentam um mesmo nível de gravidade.

Meninas apresentam sintomas menos evidentes de TEA, apresentando uma menor frequência de sintomas externalizantes (como agitação, hiperatividade e agressividade), o brincar imaginativo costuma ser mais bem preservado e, apesar do comprometimento na comunicação social estar presente, as meninas com TEA parecem muito mais motivadas a interagir socialmente que os meninos. Demonstram ainda uma melhor reciprocidade social apresentando uma melhor qualidade na comunicação não-verbal e expressões faciais mais apropriadas e condizentes com as diferentes situações sociais.^{15,16}

Um conceito que se encontra frequentemente associado a apresentação clínica do TEA em meninas é o da camuflagem. Considera-se que as meninas com TEA conseguem perceber melhor seus próprios sintomas quando comparados aos meninos, assim, tendem mais a esconder suas dificuldades com esforço pessoal e apresentam uma maior determinação em aprender as normas e nuances da interação social.¹⁷

Esta camuflagem pode ser de dois tipos: 1) ativa - na qual a pessoa com TEA utiliza-se de estratégias para mascarar suas dificuldades sociais, para se relacionar com colegas e superar os déficits na comunicação mantendo amizades e levando uma vida mais “típica” ou 2) passiva - na qual simplesmente se imita os comportamentos alheios.¹⁸

Finalmente, estudos apontam que meninas com TEA apresentam diferenças na presença e intensidade dos padrões de comportamentos, interesses e atividades restritos e repetitivos, apresentando uma menor frequência de estereótipias que os meninos. Além disso, seus interesses também diferem. Enquanto meninos com TEA podem demonstrar um interesse fora do comum por mapas, listas telefônicas ou plantas de projetos, as meninas podem demonstrar interesses por animais, bonecas ou artistas musicais, o que torna muito mais difícil seu reconhecimento como algo fora do comum.¹⁹

Fatores socioculturais que influenciam no diagnóstico do TEA

O diagnóstico do TEA é fundamentalmente clínico baseado na avaliação por profissionais da saúde, auxiliados por questionários estruturados que se baseiam em dados fornecidos por pais, cuidadores e professores. Dessa forma, o diagnóstico do TEA depende de diferentes fatores: a percepção dos pais em relação às dificuldades apresentadas pelos filhos, a forma como estas dificuldades são compreendidas pelos profissionais da saúde, os sintomas apresentados pelos pacientes e a orientação oferecida por profissionais da educação.²⁰ Sugere-se então que fatores familiares e socioculturais poderiam influenciar no diagnóstico de pacientes com TEA do sexo feminino modificando como seus sintomas são reconhecidos.

Pais e cuidadores:

As expectativas dos pais são diferentes em relação aos filhos e filhas, assim, suas atitudes e modelos educacionais se alteram de acordo com estas expectativas. Pais costumam conversar com suas filhas oferecendo um número maior de referências emocionais reforçando constantemente as habilidades sociais e empatia.²¹ Mesmo as brincadeiras são amplamente influenciadas pelos pais, onde as brincadeiras ditas “de meninas” geralmente relacionam-se a brincadeiras imaginativas e fortemente associadas a habilidades sociais como brincar de casinha ou com bonecas.²² Dessa forma, pode-se dizer que as meninas, desde a infância, são muito mais estimuladas socialmente pelos pais que os meninos. Finalmente, é possível que quando uma menina se mostra socialmente isolada, os pais costumam atribuir isso a timidez, levando a uma demora na busca por auxílio clínico especializado.

Professores e educadores:

As dificuldades sociais, em geral, são inicialmente percebidas no ambiente escolar fazendo com que os professores tenham um papel fundamental no diagnóstico do TEA. Como visto

anteriormente, a presença de sintomas de autismo mais sutis em meninas e uma menor frequência de comportamentos problemáticos como agitação e agressividade podem tornar o TEA em meninas mais difícil de ser reconhecido ou ainda ser confundido com sintomas como timidez.¹⁵

Profissionais da saúde:

Meninas com TEA, muitas vezes não apresentam os sintomas considerados típicos do autismo. Estudos demonstram que três fatores estariam relacionados a um diagnóstico mais precoce do TEA que seriam: sexo masculino, presença de deficiência intelectual associada e presença de algum grau de regressão no desenvolvimento neurológico.²³ Na ausência de deficiência intelectual e de sintomas comportamentais graves, as meninas com TEA teriam uma menor probabilidade de serem corretamente diagnosticadas.²⁴

Existem formas de se reduzir as dificuldades no diagnóstico do TEA em meninas?

A fim de se aumentar o reconhecimento do TEA em pessoas do sexo feminino é de fundamental importância que se aumente a conscientização pública a respeito das características individuais do autismo em mulheres. Uma maior representatividade do autismo feminino na mídia poderia ajudar nesse processo, uma vez que, até o momento, a imensa maioria dos casos de TEA retratados são de exemplos masculinos.²⁵

Profissionais das áreas da saúde e educação necessitam de capacitação a respeito do fenótipo feminino do TEA assim como conhecimento a respeito da sobreposição de sintomas com outros transtornos neuropsiquiátricos e seus possíveis diagnósticos diferenciais.

- Pessoas dentro do espectro autista podem sentir-se confusas com perguntas abertas, assim, o clínico deve procurar fazer perguntas diretas e objetivas estando sempre atento a presença de antecedentes clínicos de isolamento social e dificuldades de aceitação e inclusão no ambiente escolar. O relato de que a criança possui “amigos”

não significa necessariamente que a paciente apresenta adequada reciprocidade social, muitas meninas com TEA referem solidão e isolamento que precisam ser ativamente questionados.²⁶

- Da mesma forma, muitas dificuldades sensoriais não são espontaneamente relatadas a menos que sejam ativamente questionadas a seu respeito. Pessoas com TEA do sexo feminino, frequentemente relatam que suas queixas são minimizadas ou, quando reportadas, atribuídas a estresse, dessa forma, muitas vezes deixam de verbalizar seus sintomas.²⁶

- A entrevista clínica deve considerar a possibilidade de que sinais e sintomas previamente atribuídos a outros transtornos psiquiátricos possam ter sido mal interpretados ou ainda que sintomas relacionados ao TEA possam ter sido mascarados. É necessário se avaliar o funcionamento social dentro a partir da perspectiva da paciente podendo esta relatar grande esforço para manter um nível adequado de interação social, dificuldades sensoriais e dificuldades em se manter no ambiente de trabalho.²⁶

Finalmente, até o momento, a grande maioria dos instrumentos e questionários que auxiliam no diagnóstico do TEA foram desenvolvidos a partir da observação de pacientes masculinos e validados para essa população. Dessa forma, dados de pesquisas a respeito do autismo em mulheres assim como o fenótipo feminino do TEA deveriam ser incorporados aos instrumentos diagnósticos. Seria importante o desenvolvimento de questionários psicométricos que contivessem itens específicos para a população feminina.²⁵

Conclusões

Independentemente do sexo ou da idade, a presença de sintomas de autismo implica na redução da qualidade de vida em comparação a população geral, tanto para os próprios indivíduos quanto para seus familiares. Especificamente, quando se pensa na população feminina com TEA, o preço pago pela falta do diagnóstico é excessivamente elevado. Devido a diferenças na apresentação clínica e devido a maior capacidade de camuflagem, muitas mulheres dentro do espectro

são rotuladas como “rudes” ou “preguiçosas”, sendo frequentemente rejeitadas por colegas de escola ou do trabalho levando a diminuição da autoestima e a elevados níveis de ansiedade e depressão.¹⁶ Assim, é imperativo que se identifique adequadamente população feminina, dentro do espectro, que necessita de suporte e auxílio. Além disso uma melhor compreensão da influência do sexo na apresentação clínica do TEA poderia auxiliar na compreensão biológica do próprio transtorno. Finalmente, o primeiro passo que se faz necessário, é que tanto os profissionais da saúde quanto da educação, assim como a população geral, compreendam que o TEA se apresenta de formas diferentes entre meninos e meninas e que o fato de não parecer grave ou não ser evidente não significa que não traga impacto funcional ao longo da vida.

Referências

1. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):5.
2. Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med*. 2015;45(3):601-13.
3. Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, Bilder DA, Durkin MS, Esler A, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *MMWR Surveill Summ*. 2021;70(11):1-16.
4. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(6):466-74.
5. Gupta AR, State MW. [Autism: genetics]. *Braz J Psychiatry*. 2006;28 Suppl 1:S29-38.
6. Wisniewiecka-Kowalnik B, Nowakowska BA. Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder-current evidence in the field. *J Appl Genet*. 2019;60(1):37-47.
7. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(11):1095-102.
8. Robinson EB, Koenen KC, McCormick MC, Munir K, Hallett V, Happe F, et al. A multivariate twin study of autistic traits in 12-year-olds: testing the fractionable autism triad hypothesis. *Behav Genet*. 2012;42(2):245-55.
9. Levy D, Ronemus M, Yamrom B, Lee YH, Leotta A, Kendall J, et al. Rare de novo and transmitted copy-number variation in autistic spectrum disorders. *Neuron*. 2011;70(5):886-97.
10. Werling DM, Geschwind DH. Sex differences in autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol*. 2013;26(2):146-53.
11. Knickmeyer RC, Baron-Cohen S. Fetal testosterone and sex differences in typical social development and in autism. *J Child Neurol*. 2006;21(10):825-45.
12. Geschwind N, Galaburda AM. Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: III. A hypothesis and a program for research. *Arch Neurol*. 1985;42(7):634-54.
13. Baron-Cohen S, Richler J, Bisarya D, Gurumathan N, Wheelwright S. The systemizing quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high-functioning autism, and normal sex differences. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2003;358(1430):361-74.
14. Baron-Cohen S. The hyper-systemizing, assortative mating theory of autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(5):865-72.
15. Hiller RM, Young RL, Weber N. Sex differences in pre-diagnosis concerns for children later diagnosed with autism spectrum disorder. *Autism*. 2016;20(1):75-84.
16. Mandy W, Chilvers R, Chowdhury U, Salter G, Seigal A, Skuse D. Sex differences in autism spectrum disorder: evidence from a large sample of children and adolescents. *J Autism Dev Disord*. 2012;42(7):1304-13.
17. Dean M, Harwood R, Kasari C. The art of camouflage: Gender differences in the social behaviors of girls and boys with autism spectrum disorder. *Autism*. 2017;21(6):678-89.
18. Bargiela S, Steward R, Mandy W. The Experiences of Late-diagnosed Women with Autism Spectrum Conditions: An Investigation of the Female Autism Phenotype. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(10):3281-94.
19. Jamison R, Bishop SL, Huerta M, Halladay AK. The clinician perspective on sex differences in autism spectrum disorders. *Autism*. 2017;21(6):772-84.
20. Young H, Orève MJ, Speranza M. Clinical characteristics and problems diagnosing autism spectrum disorder in girls. *Archives de Pédiatrie*. 2018;25.
21. Kreiser NL, White SW. ASD in females: are we overstating the gender difference in diagnosis? *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2014;17(1):67-84.
22. Sedgewick F, Hill V, Yates R, Pickering L, Pellicano E. Gender Differences in the Social Motivation and Friendship Experiences of Autistic and Non-autistic Adolescents. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(4):1297-306.

23. Shattuck PT, Durkin M, Maenner M, Newschaffer C, Mandell DS, Wiggins L, et al. Timing of identification among children with an autism spectrum disorder: findings from a population-based surveillance study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48(5):474-83.

24. Dworzynski K, Ronald A, Bolton P, Happe E. How different are girls and boys above and below the

diagnostic threshold for autism spectrum disorders? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51(8):788-97.

25. Driver B, Chester V. The Presentation, Recognition and Diagnosis of Autism in Women and Girls. *Advances in Autism.* 2021;7:194-207.

26. Eckerd M. Detection and Diagnosis of ASD in Females. *Journal of Health Service Psychology.* 2020;46.