



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

SARA DIAS RODRIGUES

Diferenças entre géneros na Perturbação do Espectro do Autismo: da etiologia ao prognóstico

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA ALEXANDRA OLIVEIRA

PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR OLIVEIRA

ABRIL/2021

Diferenças entre géneros na Perturbação do Espectro do Autismo: da etiologia ao prognóstico

Artigo de Revisão Narrativa

Sara Dias Rodrigues¹

Alexandra Raquel Antunes Oliveira²

Guiomar Oliveira³

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

¹saradiasrodrigues11@gmail.com

²Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo do Serviço do Centro de Desenvolvimento da Criança, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

³Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo do Serviço do Centro de Desenvolvimento da Criança e Centro de Investigação e Formação Clínica, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Abril de 2021 | Coimbra

Índice

Lista de siglas	4
Resumo.....	5
Abstract.....	6
Introdução	7
Metodologia.....	10
Etiologia	11
I. Diferenças neuro-hormonais.....	11
II. Diferenças cromossômicas e genéticas	14
III. Diferenças neuroanatômicas e funcionais.....	17
IV. Diferenças ambientais e imunológicas.....	19
V. Teoria <i>Extreme Male Brain</i>	21
VI. <i>Female Protective Effect</i>	22
VII. Teoria <i>multi-hit</i>	22
Fenótipo dimórfico.....	23
Rastreio e diagnóstico.....	28
Abordagem terapêutica	31
Prognóstico	33
Conclusão	35
Referências.....	37

Lista de siglas

ADI-R - <i>Autism Diagnostic Interview™- Revised</i>	M-CHAT - <i>Modified Checklist for Autism in Toddlers</i>
ADOS - <i>Autism Diagnostic Observation Schedule™</i>	mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro
APO – Área Pré-óptica	PEA – Perturbação do Espectro do Autismo
ASD – <i>Autism Spectrum Disorder</i>	PGE2 – Prostaglandina E2
CAIRR – Comportamentos, atividades e interesses repetitivos e restritivos	QI – Quociente de Inteligência
CNV – <i>Copy Number Variants</i>	RMN – Ressonância Magnética Nuclear
DSM-5 - <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition</i>	RNA – Ácido Ribonucleico
DSM-IV-TR - <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition – Text Revised</i>	RRBAI – repetitive and restrictive behaviors, activities and interests
EMB – Extreme Male Brain	SCQ - <i>Social Communication Questionnaire</i>
E-S – Empathizing-Systemizing	SRS™-2 - <i>Social Responsiveness Scale™, Second Edition</i>
FPE – <i>Female Protective Effect</i>	SRY - <i>sex-determining region Y</i>
fRMN - Ressonância Magnética Nuclear funcional	
HCS – Hiperplasia Congénita da Suprarrenal	
MAO-A – monoamina oxidase A	

Resumo

INTRODUÇÃO: A perturbação do espectro do autismo (PEA) é uma condição médica heterogénea caracterizada por défices persistentes na comunicação e interação social, assim como por padrões de comportamentos, atividades e interesses repetitivos e restritivos (CAIRR). A prevalência estimada é de cerca de 1 em cada 1000 crianças, em idade escolar, em Portugal, com um predomínio significativo do sexo masculino, numa razão de 4:1. Esta distribuição por sexo tem sido motivo de controvérsia, na comunidade científica, com diversos estudos a revelar prováveis mecanismos etiológicos e fenótipos distintos entre os dois géneros. Com este estudo, visou-se efetuar uma revisão narrativa das diferenças entre géneros nos vários domínios desta perturbação.

METODOLOGIA: Foi efetuada uma pesquisa na base bibliográfica informática da *Elsevier*, *ClinicalKey*, e na base de dados do *National Center for Biotechnology Information*, na secção *PubMed*. Foram ainda consultadas as normas de orientação clínica e as escalas de diagnóstico da perturbação.

DISCUSSÃO: Do ponto de vista etiológico, verificaram-se diferenças significativas entre géneros nos mecanismos neuro-hormonais, genéticos, cromossómicos e neuroanatômicos subjacentes ao desenvolvimento da PEA. A resposta aos fatores de risco ambientais e imunológicos apresentou-se também de forma distinta entre géneros. De uma perspetiva fenotípica, o dimorfismo sexual destacou-se essencialmente no domínio dos CAIRR, uma vez que se constatou maior incidência destes sinais e sintomas no sexo masculino e, ainda, diferenças no tipo de CAIRR apresentado por cada género. No domínio social, as diferenças entre géneros mostraram-se maioritariamente qualitativas. Estas diferenças podem motivar o subdiagnóstico nas raparigas. Os próprios testes e escalas de rastreio e diagnóstico utilizados na prática clínica aparentam ser pouco sensíveis para o reconhecimento de autismo no sexo feminino. A reformulação da nosologia e dos métodos de diagnóstico da PEA poderá ter impacto positivo no tratamento e prognóstico das crianças com PEA, particularmente do sexo feminino.

CONCLUSÃO: As diferenças etiológicas entre géneros contribuem para o aumento de prevalência de PEA no sexo masculino e as diferenças fenotípicas promovem o subdiagnóstico no sexo feminino. Este dimorfismo presente no autismo é crucial para a predominância masculina acentuada da razão de PEA entre géneros.

Palavras-chave: autismo; género; diagnóstico; prevalência

Abstract

INTRODUCTION: Autism spectrum disorder (ASD) is a heterogeneous medical condition characterized by persistent deficits in communication and social interaction, as well as repetitive and restrictive behaviors, activities and interests (RRBAI). The estimated prevalence of ASD is about 1 in 1000 in school-age children in Portugal, with a significant male predominance, with a *ratio* of 4:1. This *ratio* has been a matter of controversy in the scientific community, with several studies highlighting distinct etiological mechanisms and phenotypes between genders. This study aimed to carry out a narrative review of the differences between genders in various domains of the disorder.

METHODOLOGY: A search was carried out in the online bibliographic database of *Elsevier*, *ClinicalKey*, and in the *National Center for Biotechnology Information* database, in the *PubMed* section. Clinical guidelines and scales used for the diagnosis of the disorder were also consulted.

DISCUSSION: Etiologically, there are significant differences between genders in the neurohormonal, genetic, chromosomal and neuroanatomical mechanisms underlying the development of the disorder. The response to environmental and immunological risk factors is also different between genders. Phenotypically, sexual dimorphism stands out essentially in the RRBAI domain. There is a higher incidence of these signs and symptoms in males but also differences in the type of RRBAI presented by each gender. In the social domain, gender differences are mostly qualitative. These differences can lead to underdiagnosis in girls. The screening and diagnostic tests and scales used in clinical practice appear to be little sensitive to the recognition of autism in females. The reformulation of ASD's nosology and diagnostic criteria may have a positive impact on the treatment and prognosis of children with ASD, particularly females.

CONCLUSION: Etiological gender differences contribute to the increase in the prevalence of ASD in males and phenotypic differences promote underdiagnosis in females. This dimorphism present in autism is crucial for the marked male predominance of the ratio between genders.

Keywords: autism; gender; diagnosis; prevalence

Introdução

A perturbação do espectro do autismo (PEA) é uma doença do neurodesenvolvimento caracterizada por défices persistentes na comunicação e interação social, assim como por padrões restritivos de comportamento, atividades ou interesses, tipicamente com início nos primeiros anos de vida e que se mantêm na idade adulta.

A prevalência estimada da PEA a nível mundial é de cerca de 1 em cada 68 crianças¹ e, em Portugal, de 1 em cada 1000² crianças em idade escolar, com tendência crescente, em parte pelas alterações nosológicas que vem sofrendo esta entidade.³ Verifica-se um predomínio significativo do sexo masculino, numa relação de 4:1,³ que tem sido motivo de controvérsia na comunidade científica. Nas últimas décadas, diversos estudos alertam para a possibilidade de mecanismos etiológicos e fenótipos distintos entre os dois géneros, com consequente subdiagnóstico nas raparigas.³

A etiologia da PEA é multifatorial com fatores de risco ambientais, neuro-hormonais e genéticos. Os principais fatores de risco ambientais são relativos ao período perinatal. As idades materna e paterna superiores a 35⁴ e 40 anos, respetivamente, a diabetes gestacional, a hipertensão arterial e a obesidade maternas¹ parecem contribuir para o desenvolvimento de PEA. No meio intrauterino, a exposição a ácido valpróico, a poluição ambiental, a exposição a pesticidas¹ e a infeção materna^{1,3} são fatores de risco conhecidos. No período neonatal, o baixo peso ao nascimento, a hipoxia intraparto e a prematuridade são os fatores com maior relevância.^{1,5}

Por sua vez, os níveis e mecanismos de ação de hormonas como a oxitocina, o cortisol, o estradiol e a testosterona parecem influenciar o risco de desenvolvimento desta perturbação, através da sua interação com as vias neuronais.⁶ Apesar das limitações inerentes à dimensão da amostra e à dificuldade de replicação de resultados dos estudos, é inegável o protagonismo dos mecanismos neuro-hormonais na etiologia da PEA e a importância de prosseguir a investigação nesta direção.⁵

A elevada carga genética do autismo é consensual, estimando-se uma heritabilidade de 40 a 90%,^{1,5} com cerca de 400 a 1000 genes identificados como estando associados ao aumento da suscetibilidade para PEA.³

Embora não sejam suficientes para o desenvolvimento da perturbação, as mutações genéticas pontuais *de novo* e as *Copy Number Variants* (CNV) são as alterações genéticas mais frequentes, afetando cerca de 10 a 20% dos indivíduos com autismo.⁵ Anomalias

cromossómicas (deleções, duplicações, inversões e translocações)⁴ e algumas condições médicas com as síndromes de Turner, de Klinefelter, de X-frágil, de Rett, de Angelman e a Trissomia 21,⁵ de entre outras entidades genéticas, estão descritas em cerca de 20% dos indivíduos com PEA.³

A complexidade da PEA, refletida na etiologia multifatorial, no espectro clínico e nas comorbilidades associadas, torna o rastreio e o diagnóstico de certeza desafiantes.⁵ Habitualmente, os primeiros sintomas da PEA surgem na infância, pelos dois anos de idade,⁵ motivando o rastreio em idades chave através de instrumentos como a *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT), entre os 18 e os 30 meses de idade, ou o *Social Communication Questionnaire* (SCQ), a partir dos 48 meses de idade.¹ Estes instrumentos tendem a ser mais eficazes quando existem preocupações por parte dos pais ou educadores ou quando as crianças pertencem a grupos de risco, como é o caso das que têm irmãos com diagnóstico de PEA.⁵

Este diagnóstico deve ser efetuado por uma equipa multidisciplinar com experiência em perturbações do neurodesenvolvimento. Os instrumentos de diagnóstico mais utilizados na prática clínica são a *Autism Diagnostic Interview™ - Revised* (ADI-R) e a *Autism Diagnostic Observation Schedule™* (ADOS). A primeira consiste numa entrevista estruturada dirigida aos pais ou cuidadores, focada na sintomatologia atual da criança e na história do seu neurodesenvolvimento. A ADOS consiste na observação direta e interação com a criança com suspeita de PEA, utilizando várias atividades conduzidas por um examinador experiente. Os critérios mais consensuais para o diagnóstico são os critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition* (DSM-5).^{1,5}

O intervalo de idade média de diagnóstico é dos 38 aos 120 meses, com tendência a um diagnóstico cada vez mais precoce. Habitualmente, este ocorre tardiamente em crianças com sintomas menos graves, em famílias de classe socioeconómica mais baixa, quando a preocupação parental é menor e quando o contacto com os sistemas de saúde e educação é reduzido.⁷ O diagnóstico precoce possibilita uma intervenção atempada e orientada, com efeitos benéficos no prognóstico.¹ Como tal, é fulcral o trabalho multidisciplinar entre sistemas de saúde e de educação e equipas de intervenção precoce.⁷

Atualmente, a abordagem terapêutica da PEA compreende duas componentes de tratamento: intervenção psicoeducacional e farmacológica dirigida às comorbilidades. A abordagem não farmacológica inclui a vertente terapêutica (intervenção de psicologia clínica, de terapia da fala e de terapia ocupacional) e a pedagógica (trabalho multidisciplinar entre centros de apoio

à aprendizagem, ensino especial e reabilitação e psicologia educacional).⁸ A terapêutica farmacológica poderá passar pela administração de melatonina para a perturbação do sono, neurolépticos atípicos, como a risperidona ou o aripripazol, para alterações comportamentais graves, valproato de sódio e carbamazepina para a labilidade emocional e impulsividade, inibidores seletivos da recaptção da serotonina para ansiedade, depressão e perturbação obsessiva-compulsiva, e psicostimulantes para a agitação psicomotora, entre outros fármacos essenciais para o controlo das comorbilidades.⁸

A história natural da doença pode manter-se estável ao longo do tempo, agravar ou melhorar, dependendo de fatores individuais e da qualidade da abordagem diagnóstica e terapêutica.⁵ A gravidade é avaliada com base no nível de limitação induzida pela perturbação e na avaliação da necessidade de apoio no domínio da comunicação social e no domínio dos comportamentos, atividades e interesses.⁹ Quanto maior a gravidade, maior a repercussão em várias dimensões da vida pessoal, familiar e social destes indivíduos, acarretando elevados custos para os próprios e para o sistema de saúde.³

A PEA parece mais grave nas crianças do sexo feminino, o que pode ser justificado pela presença frequente de perturbação do desenvolvimento intelectual como comorbilidade. No entanto, o subdiagnóstico neste género pode ocorrer em resultado de diferenças fenotípicas.¹⁰ Com este estudo, pretende-se efetuar uma revisão narrativa das diferenças entre géneros na perturbação do espectro do autismo, do ponto de vista etiológico, fenotípico, diagnóstico, terapêutico e prognóstico.

Metodologia

Foi efetuada uma pesquisa na base bibliográfica informática da *Elsevier*, *ClinicalKey*, e na base de dados do *National Center for Biotechnology Information*, na seção *PubMed*, usando o descritor “autism spectrum disorder” associado a “sex differences”, “gender differences” e “diagnosis”. Filtrou-se a pesquisa a artigos de revisão narrativa e sistemática, meta-análises, casos-controle e coorte, em idioma “inglês”, publicados entre 2010 e 2020.

Os artigos resultantes da pesquisa foram analisados quanto à classificação das respectivas revistas no *Scimago Journal & Country Rank* e quanto ao título, tendo sido selecionados e utilizados apenas os artigos cujas revistas integram os quartis 1 e 2 e cujo título apresentava relevância para o tema em estudo. Numa segunda fase, os artigos foram integralmente lidos e filtrados quanto à pertinência e qualidade do conteúdo.

Adicionalmente, por serem considerados relevantes, foram incluídos artigos constantes nas referências dos supramencionados. Foram ainda consultadas as escalas *Autism Diagnostic Interview™ - Revised*, *Autism Diagnostic Observation Schedule™*, *Second Edition* e *Modified Checklist for Autism in Toddlers* e a Norma nº 002/2019 da Direção Geral de Saúde “Abordagem Diagnóstica e Intervenção na Perturbação do Espectro do Autismo em Idade Pediátrica e no Adulto”.

Etiologia

I. Diferenças neuro-hormonais

Os mecanismos neuro-hormonais envolvidos nas diferenças entre géneros na PEA têm sido extensamente estudados, uma vez que a oxitocina, o cortisol e as hormonas sexuais apresentam um papel relevante no desenvolvimento neurológico e na diferenciação sexual.

Alguns estudos identificam o feto como principal fonte de esteroides sexuais durante a gestação.¹¹ Contudo, sabe-se que podem ter também origem materna, placentar ou ambiental.^{11,12}

No sexo masculino, a expressão do gene *sex-determining region Y (SRY)* do cromossoma Y leva à diferenciação testicular, com conseqüente produção de testosterona. A testosterona fetal (Tf) é responsável pela masculinização anatómica e funcional do corpo e do cérebro.^{13,14} No sexo feminino, a ausência do gene *SRY* impede a síntese de testosterona, promovendo a diferenciação feminina do feto.^{13,15} Durante a gestação, os fetos masculinos são capazes de produzir esteroides através da glândula suprarrenal e dos testículos, enquanto os femininos apenas produzem esteroides através da glândula suprarrenal. Por estes motivos, as concentrações plasmáticas destas hormonas serão significativamente superiores nos fetos masculinos.¹⁶

O neurodesenvolvimento é afetado pela exposição a esteroides essencialmente em dois períodos críticos: entre as 8 e as 24 semanas de gestação e nos primeiros 4 a 6 meses de vida pós-natal.¹⁷ Nestes períodos, a Tf apresenta-se com os valores plasmáticos mais elevados. Esta hormona atua em recetores de androgénios induzindo diferenças morfológicas genitais e cerebrais entre géneros, que se refletem após o nascimento em comportamentos distintos.¹⁵

Os níveis elevados de testosterona, no sexo masculino, estimulam o hipotálamo e o sistema límbico, promovendo a agressividade e reduzindo a capacidade de empatia.¹⁵ O aumento do volume da amígdala, do córtex pré-frontal medial, da junção temporo-parietal e do sulco temporal superior, induzido pela testosterona, traduz-se na menor capacidade de processamento e reconhecimento emocional.¹⁵ O aumento do volume do córtex parietal posterior e do *planum temporale* confere maior capacidade visuo-espacial e menor desenvolvimento do vocabulário, respetivamente.¹⁷ Além disso, a Tf é capaz de induzir alterações dos níveis de atenção ao detalhe, da capacidade de estabelecimento de contacto visual, do nível de restrição de interesses e da capacidade de sistematização.^{16,18} A ausência

de testosterona no sexo feminino favorece o desenvolvimento de características morfológicas e funcionais opostas.

Estas características, que apresentam dimorfismo sexual na população de desenvolvimento típico, estão presentes na PEA, com manifestações mais semelhantes às descritas para o sexo masculino. O volume cerebral e o volume da amígdala de indivíduos com PEA (independentemente do sexo) é significativamente maior do que o dos rapazes de neurodesenvolvimento típico, que por sua vez é maior do que o de raparigas com desenvolvimento típico.¹¹ Este achado é concordante com a menor capacidade de empatia dos indivíduos com PEA do que os indivíduos com neurodesenvolvimento típico.¹⁵

Os indivíduos com PEA apresentam níveis aumentados de androgénios no sangue periférico.¹³ A elevação da concentração plasmática de testosterona em crianças com PEA¹² correlaciona-se positivamente com a presença de interesses invulgares, com a capacidade de sistematização e atenção aos detalhes,¹⁷ comportamentos, atividades e interesses repetitivos e restritivos, e negativamente com características do domínio social, como o contacto visual, o desenvolvimento de vocabulário, a qualidade dos relacionamentos sociais e a capacidade de empatia.^{15,17}

Adicionalmente, verificou-se que alguns genes responsáveis pela síntese, metabolismo e transporte de hormonas esteroides apresentam dimorfismo sexual e estão associados a traços autísticos.¹³ Particularmente, genes produtores de enzimas envolvidas no processo de conversão hormonal da via $\Delta 4$ dos esteroides apresentam polimorfismos na PEA,¹¹ como é o caso do gene *CYP19A1*, responsável pela aromatização da testosterona em estradiol, e o gene *CYP17A1*, responsável pela catálise da androstenediona.

Na via dos glucocorticoides, o cortisol apresenta valores mais elevados em crianças com PEA, em situações não indutoras de stresse biológico em crianças com neurodesenvolvimento típico, o que contribui para as dificuldades de interação social no autismo.^{11,14}

Como tal, alguns autores sugerem que estas alterações genéticas possam estar na base do aumento plasmático de esteroides que se deteta em crianças com PEA.¹⁴

Paralelamente à fisiologia normal, as patologias caracterizadas por hiperandrogenismo podem servir como modelo biológico para o estudo da relação entre os níveis de esteroides e a PEA em humanos. Estudos com crianças com hiperplasia congénita da suprarrenal (HCS)¹³ demonstraram que os fetos masculinos com HCS apresentam valores mais baixos de testosterona do que os fetos femininos com HCS, por conseguirem ajustar os níveis de

androgénios pré-natais através da redução da produção testicular de testosterona.¹⁴ Como tal, os recém-nascidos do sexo feminino com HSC apresentam masculinização física, comportamental e das capacidades cognitivas.¹³ Apesar de não se detetar maior prevalência de PEA em raparigas com HCS, a masculinização das raparigas com HCS, particularmente em áreas cognitivas e comportamentais afetadas pela PEA, reforça a provável importância da exposição aos esteroides pré-natais.

Em acréscimo, verificou-se que numa gestação de gémeos dizigóticos de sexos diferentes, as raparigas estão mais expostas a Tf do que as que não partilham útero com fetos masculinos. Estas raparigas apresentam maior agressividade (interpretada como incapacidade de empatia) e pontuam mais alto nas escalas de PEA do que aquelas que não partilham o útero com rapazes.¹³⁻¹⁵

Por outro lado, as hormonas sexuais femininas (estradiol e progesterona) aumentam a produção de oxitocina,¹⁴ que é uma hormona chave em diversos comportamentos humanos, como o parto, o aleitamento materno, a relação mãe-filho, a empatia⁶ e a cognição e interação social.¹⁴

A área pré-óptica (APO), localizada na região ventral do hipotálamo anterior, junto ao quiasma óptico, é um importante produtor de oxitocina e apresenta dimorfismo sexual anatómico e funcional. A baixa exposição hormonal a esteroides sexuais nos fetos femininos¹⁷ favorece a morte celular nesta região durante o neurodesenvolvimento, contribuindo para a redução das sinapses dendríticas e da dimensão dos subnúcleos desta área.⁶ Enquanto no sexo masculino, a APO é responsável pelo comportamento sexual, está mais relacionada com comportamentos afetivos de cuidado materno, em mulheres, mediados por circuitos de recompensa que envolvem a oxitocina⁶. As lesões anatómicas desta região levam a alterações do circuito de recompensa e da interação social.⁶

Os níveis plasmáticos de oxitocina são mais baixos nos indivíduos com PEA (independentemente do sexo) do que nos indivíduos do sexo masculino de neurodesenvolvimento típico, que por sua vez têm níveis mais baixos do que indivíduos do sexo feminino com neurodesenvolvimento típico.¹⁴ O tipo de interação social que a oxitocina promove também está afetado na PEA.⁶ Deste modo, os níveis baixos de progesterona e estradiol no sexo masculino concorrem para o aumento de risco da manifestação de PEA nestes indivíduos.

De outra perspectiva, além do efeito direto nos recetores hormonais, os esteroides pré-natais têm influência epigenética.^{12,18} Através de mecanismos como a acetilação de histonas, a metilação do ácido desoxirribonucleico (DNA), os efeitos transcricionais e pós-transcricionais em ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) não codificante, os esteroides são capazes de induzir alterações sexualmente dimórficas em processos de morte celular, de crescimento axonal, de neurogênese,¹⁸ de diferenciação celular, nos níveis de recetores e de neurotransmissores e na função imunológica.¹⁴ Estas alterações estão descritas em indivíduos com PEA,^{11,12} embora se desconheça ainda a sua relação direta com as manifestações clínicas da patologia.

De um modo geral, em condições fisiológicas normais, conclui-se que a maior exposição a androgénios, durante a gestação, confere maior risco de desenvolvimento PEA aos rapazes do que às raparigas, através da interação com recetores hormonais, da regulação de outras hormonas e de mecanismos epigenéticos. Apenas em situações patológicas, em que os níveis de androgénios durante a gravidez estão mais elevados, o risco de PEA aumenta ligeiramente nos fetos do sexo feminino.

II. Diferenças cromossómicas e genéticas

A PEA apresenta elevada carga genética com heritabilidade calculada entre 40 a 90%.^{1,5} Consequentemente, diversos grupos investigaram a influência das alterações genéticas e cromossómicas na razão entre a prevalência de autismo nos dois géneros.

O cromossoma X é o que apresenta maior número de genes com expressão no cérebro.^{13,17} Genes classicamente associados à PEA localizam-se neste cromossoma,¹⁴ como é o caso do *FMR1* e o *MECP2*. O gene *FMR1* está envolvido nas vias de sinalização e redes neuronais associadas à transcrição genética e é responsável por manifestações clínicas da síndrome do X-frágil, da falência ovárica prematura e de perturbações neuropsiquiátricas com padrão de hereditariedade ligada ao cromossoma X.⁴ A síndrome do X-frágil está frequentemente associada a maior prevalência de PEA.¹⁷ Por sua vez, o gene *MECP2* é responsável pela regulação de diversos genes que se expressam nos neurónios⁴ e está associado a síndrome de *Rett*, que se apresenta com um fenótipo muito menos grave em raparigas do que em rapazes.¹⁴ As raparigas apresentam manifestações clínicas semelhantes a PEA, embora tipicamente mais graves. No entanto, no sexo masculino, a mutação do *MECP2* causa morte

fetal ou neonatal precoce.¹⁴ Assim, equacionou-se que a presença de um cromossoma X extra pudesse ser um fator protetor nas raparigas de cariótipo normal.

As duas hipóteses que procuram explicar o potencial efeito protetor do cromossoma X baseiam-se nos processos epigenéticos de inativação do cromossoma X e de *imprinting* genómico.

A inativação de um cromossoma X ocorre no sexo feminino, durante a embriogénese precoce, através do silenciamento epigenético de 85 a 90% do segundo cromossoma X,¹⁴ promovendo um equilíbrio entre géneros de dosagem dos genes presentes nos cromossomas sexuais.¹⁷ Os genes que escapam à inativação do cromossoma X e que não possuem homólogo no cromossoma Y são expressos em maior quantidade nas mulheres.¹³ Alguns destes genes têm um potencial efeito protetor relativamente ao autismo nas mulheres,^{14,17} como o gene *STS* e o gene *KDM5C*.

O gene *STS*, localizado no braço curto do cromossoma X, não tem homólogo no cromossoma Y e escapa à inativação. É expresso em regiões cerebrais diretamente relacionadas com a capacidade de atenção. Verificou-se que apresenta maior expressão em mulheres, funcionando como um possível protetor contra PEA neste género.¹³

O gene *KDM5C*, localizado também no braço curto do cromossoma X, escapa igualmente à inativação. É produtor de uma dimetilase com função epigenética na transcrição de genes autossómicos, com expressão cerebral. Estes genes autossómicos são encontrados em maior quantidade na PEA.¹³ Tendo em conta que escapa à inativação do X, é expresso em maior quantidade nas mulheres, pela presença de dois cromossomas X, levando à produção de maior quantidade daquela enzima. Por mecanismos epigenéticos, altera a expressão de genes autossómicos associados à PEA, conferindo menor risco em raparigas. Assim, este gene parece protetor contra a PEA no sexo feminino.¹³

Por sua vez, o *imprinting*, que consiste no silenciamento epigenético de um de dois genes homólogos, pode ocorrer no cromossoma X herdado do pai ou da mãe. Quando o *imprinting* afeta o cromossoma X materno, a expressão do gene ocorre apenas em raparigas. No entanto, quando o cromossoma X paterno é o alvo de *imprinting*, o gene expressa-se tanto em rapazes como em raparigas.¹³

O *imprinting* do cromossoma X, constituído por diversos genes com expressão no sistema nervoso central em áreas cerebrais sexualmente dimórficas, pode induzir diferenças entre géneros, promotoras de vulnerabilidade masculina para os défices observados na PEA.^{13,17}

Dois estudos com raparigas com síndrome de Turner e PEA concomitantes revelaram que todas tinham herdado o cromossoma X materno (Xm).¹³ Por oposição, as raparigas com síndrome de Turner com cromossoma X paterno (Xp) apresentavam maior capacidade de comunicação verbal e de interação e integração social.¹³ Aparentemente, o cromossoma X apresenta um gene protetor contra os défices sociais que sofre *imprinting* materno e escapa à inativação do X no Xp.¹³ Assim, apenas os homens e as raparigas com síndrome de Turner com Xm ficam suscetíveis a estes problemas de cognição social, pela ausência de expressão do *locus* protetor.¹³ Por extrapolação, este gene seria protetor contra a PEA.¹⁷

A hipótese do cromossoma X ser protetor não é explicativa para todos os casos de PEA, mas poderá ser contributiva para o aumento de risco nos homens.¹⁴ A complexidade associada a estes fenómenos e a variabilidade de expressão entre órgãos, entre regiões cerebrais e interindividual dificultam o reconhecimento dos potenciais genes localizados nestes *loci*. Contudo, espera-se que estudos futuros possam ser capazes de os identificar.¹³

Paralelamente, foi questionado o efeito do cromossoma Y no predomínio masculino do autismo. A região não recombinante do cromossoma Y possui genes específicos do sexo masculino, sem homólogos no cromossoma X, alguns dos quais são expressos no cérebro,¹³ nomeadamente o *SRY*.¹⁷

Além dos efeitos hormonais previamente descritos, o *SRY* apresenta efeito direto no cérebro, uma vez que é transcrito desde uma fase precoce da gestação, mesmo antes da produção hormonal, no hipotálamo medial anterior, no córtex frontal e no córtex temporal – regiões do sistema nervoso central afetadas na PEA.¹³

O *SRY* aumenta a transcrição da enzima tirosina-hidroxilase. Esta enzima é responsável pela determinação da biossíntese de dopamina,¹⁷ catecolamina envolvida no circuito de recompensa da interação social. Além disso, o *SRY* também regula a monoamina-oxidase A (MAO-A),¹⁷ localizada no cromossoma X e com papel importante na degradação das catecolaminas.¹³ Efetivamente, demonstrou-se que indivíduos com PEA apresentam níveis aumentados de catecolaminas no sangue periférico e que o nível de atividade da MAO-A é proporcional à gravidade dos sintomas da PEA.¹³ O *SRY* pode ser parcialmente responsável pelo aumento da prevalência da PEA no sexo masculino, através da desregulação das catecolaminas.¹⁷ Porém, a validade dos poucos trabalhos realizados está limitada pela baixa dimensão amostral e pela baixa significância estatística dos resultados obtidos, reconhecendo-se a necessidade de mais estudos para a compreensão da influência deste gene ou outros do cromossoma Y na suscetibilidade para PEA.¹⁷

Por último, alguns autores defendem que as raparigas carecem de alterações genéticas em maior quantidade e funcionalmente mais disruptivas para desenvolver PEA.^{14,19}

De facto, verificou-se que as raparigas com PEA apresentam maior quantidade de mutações funcionais (perda de função ou *missense* deletéria), mais CNV¹⁹ e maior desregulação da expressão cerebral de ácido ribonucleico (RNA) não codificante do que os rapazes com a perturbação.^{14,18} Estas alterações genéticas mais significativas nas raparigas com PEA coincidem com um fenótipo mais grave do que nos rapazes.¹⁹ Assim, apesar de os rapazes serem mais suscetíveis ao desenvolvimento da perturbação pela necessidade de um limiar menos elevado, a PEA apresenta-se de forma mais grave em raparigas por ser induzida por mutações mais disruptivas.

Novamente, esta hipótese não explica a totalidade das diferenças entre géneros na prevalência da PEA,¹⁹ mas adiciona-se às anteriores, contribuindo para aumentar a vulnerabilidade do sexo masculino para o desenvolvimento de autismo.

III. Diferenças neuroanatómicas e funcionais

Estudos realizados em crianças com idade igual ou inferior a dois anos com PEA^{20,21} revelaram alterações nas conexões neuronais, na espessura da superfície cortical e no volume cerebral em ressonância magnética nuclear (RMN), previamente ao desenvolvimento de alterações cognitivas e comportamentais. Adicionalmente, através da ressonância magnética nuclear funcional (fRMN), identificaram-se alterações da conectividade de regiões do sistema nervoso central responsáveis pela sensibilidade ao som e informação tátil.^{22,23} O reconhecimento destas alterações neuroanatómicas associadas ao autismo alertou para a possibilidade de dimorfismo sexual na morfologia do sistema nervoso central como potenciadoras de um desequilíbrio da relação entre géneros na PEA.

De uma forma geral, verificou-se que o volume cerebral em crianças com PEA (independentemente do género) é maior do que o volume cerebral de rapazes e raparigas com neurodesenvolvimento normal.¹⁷ No grupo de indivíduos com autismo, os rapazes apresentam volumes cerebrais maiores do que as raparigas. O menor volume cerebral em raparigas com PEA parece coincidir com menor gravidade dos sintomas.²⁴

Do ponto de vista regional, alterações de áreas anatómicas específicas do sistema nervoso central parecem mais associadas a determinado domínio de sintomas da PEA, inclusive apresentando dimorfismo sexual.

Apenas nos indivíduos do sexo feminino com PEA, o aumento da espessura do sulco intraparietal direito, envolvido na coordenação visuo-motora, na alteração do alvo de atenção e na aprendizagem motora²⁵ associa-se ao aumento de CAIRR. A alteração do córtex motor e da área motora suplementar, associadas a planeamento e execução motora, e o aumento da espessura do córtex orbito-frontal e do córtex parietal²⁵ associam-se também a um aumento dos CAIRR. Adicionalmente, o volume do *planum temporale* é inferior em raparigas com PEA do que em crianças de neurodesenvolvimento típico, o que se reflete numa diminuição do desenvolvimento de vocabulário e da capacidade visuo-especial.¹⁷

Nos rapazes com PEA, o aumento de CAIRR associa-se essencialmente a alterações do volume do putamen, responsável pela aprendizagem e controlo motores, e do volume do *globus pallidus*, responsável pelo controlo de movimentos voluntários.¹⁷

Assim, a presença de CAIRR, em raparigas, parecem mais associadas a alterações da rede frontoparietal, enquanto, em rapazes, se associam mais frequentemente a alterações da rede frontoestriada.²⁵

Adicionalmente, o cerebelo parece ter um papel importante no desenvolvimento de CAIRR, uma vez que se conecta diretamente com o córtex para o controlo da ação motora, aprendizagem motora e correção de erros.⁶ De facto, a diminuição do volume do cerebelo, particularmente do córtex cerebeloso direito, coincide com o aumento da prevalência de CAIRR em rapazes com PEA.^{25,26} A alteração da *crus 1* do cerebelo, região responsável pelo planeamento e execução motores, coincide com o aumento dos CAIRR nas raparigas, mas não em rapazes.²⁶

No que respeita aos sintomas do domínio social, parecem essencialmente influenciados por estruturas pertencentes ao “cérebro social”.²⁶ A amígdala, a ínsula, o *girus fusiforme* e o *girus angular* parecem estar hiperativados durante tarefas que envolvem processamento facial, reconhecimento emocional, empatia e respostas viscerais a estímulos sociais.²⁶ A amígdala de crianças com PEA (independentemente do género) apresenta dimensões superiores à dos rapazes com neurodesenvolvimento típico que, por sua vez, apresenta amígdala de volume superior ao das raparigas de desenvolvimento típico.¹⁷ Embora, em rapazes com PEA, seja possível estabelecer uma relação direta entre a gravidade dos sintomas do domínio social e

as alterações nestas estruturas, nas raparigas com a perturbação essa associação não é tão clara. Em parte, a camuflagem praticada pelas raparigas com PEA dificulta a associação direta entre alterações estruturais e as dificuldades de interação e comunicação social.

Nos rapazes com autismo, é possível ainda verificar aumento do volume cortical e diminuição da espessura das regiões parahipocampal e occipital, áreas envolvidas na interação social, proporcionalmente ao nível de sintomas apresentados neste domínio.²⁴

Do ponto de vista da conectividade funcional, estudos com fRMN demonstraram alterações específicas de género.

Os rapazes com PEA apresentam hipoconectividade funcional, comparativamente com rapazes de desenvolvimento típico.¹⁴ Particularmente revelam disfunção do córtex pré-frontal medial anterior, responsável pela diminuição do processamento e reconhecimento emocional,¹⁵ e das redes neuronais parietais, durante tarefas de aprendizagem motora, com consequente aumento dos CAIRR.²⁵

As raparigas com PEA apresentam hiperconectividade entre as várias regiões do sistema nervoso central, em comparação com raparigas de desenvolvimento típico.¹⁴ Esta alteração da conectividade funcional surge concomitantemente nas áreas com alterações anatómicas previamente descritas.

Globalmente, constata-se que os rapazes com PEA apresentam alterações estruturais em regiões cerebrais diferentes e em menor quantidade do que as raparigas com PEA, para o mesmo nível de gravidade dos sintomas.^{24,25} Como tal, os rapazes parecem mais suscetíveis ao desenvolvimento de PEA.²⁴

IV. Diferenças ambientais e imunológicas

Os ambientes pré e perinatais apresentam um papel relevante no desenvolvimento da PEA, principalmente porque a sua interação com o sistema nervoso central decorre durante o período de maior plasticidade neurológica.¹³ As alterações imunológicas maternas (infeções ou doenças autoimunes) durante a gestação são um fator de risco ambiental conhecido.^{1,3} Uma vez que o sistema imunitário é parcialmente mediado por hormonas sexuais,¹⁴ investigou-se o seu envolvimento na desproporção da prevalência do autismo entre o sexo feminino e o masculino.

Em indivíduos com autismo, detetaram-se elevadas contagens de células T disfuncionais e autoanticorpos específicos do cérebro, bem como níveis plasmáticos elevados de citocinas pró-inflamatórias, entre as quais CCL-2, IL-6, INF- γ , IL-8, TNF- α e TGF-1.¹³ Adicionalmente, verificou-se um aumento da densidade, do volume e da ativação da microglia em crianças com PEA.¹³

A microglia tem um papel fundamental na resposta imune inata, correspondendo aos macrófagos do sistema nervoso central.¹³ A ativação imune materna por doenças autoimunes ou infeções por rubéola ou outros agentes virais, no primeiro ou segundo trimestre da gravidez, são capazes de ativar a microglia fetal.¹³ Estudos realizados com recurso a tomografia com emissão de positrões demonstraram maior ativação da microglia em rapazes com PEA.¹⁴ Com efeito, a ação da ativação imune materna é potenciada pela Tf que promove a ativação da microglia, através da aromatização de estrogénios,¹³ levando à secreção de mediadores pró-inflamatórios. Quando a libertação destes imunomediadores ocorre em excesso ou durante períodos prolongados da gestação, pode causar neuro e citotoxicidade com aumento de risco de doenças do neurodesenvolvimento.¹³ Assim, a infeção materna, a microglia e a atividade de citocinas pró-inflamatórias, reguladas parcialmente por hormonas sexuais, parecem estar relacionadas com o aumento de risco de desenvolvimento de PEA, principalmente no sexo masculino.¹⁴

Além disso, a microglia é responsável pela produção de progranulina, um fator de crescimento neuroprotetor e neurotrófico, que previne respostas neuroinflamatórias exageradas.¹³ A progranulina apresenta níveis plasmáticos diminuídos em crianças com autismo, o que pode traduzir uma baixa proteção imunitária contra a agressão do sistema nervoso central.¹³ O gene *GRN*, que codifica a progranulina, localizado próximo dos genes que codificam as hormonas sexuais, é expresso de forma específica de género no cérebro, com menor produção masculina.¹³ Assim, a baixa produção de progranulina revela-se como um fator de risco para o desenvolvimento de PEA, particularmente em rapazes.

Por outro lado, as prostaglandinas, sintetizadas também pela microglia,¹³ afetam o desenvolvimento dos neurónios de *Purkinje* do cerebelo.⁶ Estudos em ratos demonstraram que a administração de agentes inflamatórios diretamente no cerebelo (prostaglandina E2 (PGE2) ou inibidores da cicloxigenase) prejudicavam o seu desenvolvimento.⁶ O aumento de prostaglandina E2 está associado a diminuição da árvore dendrítica e consequente redução das sinapses excitatórias. No sexo masculino, a desregulação de PGE2 está diretamente associada ao aumento de alterações de comportamento e alterações sociais⁶ típicas da PEA. Os rapazes com neurodesenvolvimento típico apresentam níveis constitucionais mais

elevados de PGE2 endógena. Como tal, os estados inflamatórios em períodos críticos de neurodesenvolvimento e o resultante aumento de prostaglandinas parece favorecer o risco de autismo em rapazes.

De forma global, os estados inflamatórios durante a gestação parecem apresentar maior resposta imunitária no sexo masculino, com aumento de risco de doenças de neurodesenvolvimento mais significativo neste género, incluindo a PEA.¹³

V. Teoria *Extreme Male Brain*

Entre as várias teorias desenvolvidas para explicar a desproporção de prevalência entre géneros, a teoria "*Extreme Male Brain*" (EMB) é a mais aceite¹⁷ e explica as diferenças entre géneros essencialmente do ponto de vista clínico. Esta teoria deriva da teoria "*Empathizing-Systemizing (E-S)*" que descreve o funcionamento cognitivo humano com base em duas dimensões: empatia e sistematização,²⁷ inversamente proporcionais entre si.¹⁴ Além disso, considera a existência de cinco tipos de cérebro categorizados por um *D-score*: tipo S extremo, tipo S, tipo D, tipo E, tipo E extremo, com capacidade de empatia crescente e de sistematização decrescente, por esta ordem.²⁷ De acordo com a teoria E-S, as mulheres pontuam mais alto no quociente de "empatia" – correspondendo a um tipo E – e os homens pontuam mais alto no quociente de "sistematização" – correspondendo a um tipo S.^{14,27}

Estudos recentes demonstraram que os indivíduos com PEA tendem a apresentar quocientes de sistematização muito elevados e quocientes de empatia cognitiva muito baixos, independentemente do género.¹⁷ Os indivíduos com PEA parecem apresentar maior capacidade de sistematização do que os homens de desenvolvimento típico, que por sua vez pontuam mais do que as mulheres sem doença. A relação inversa foi também afirmada quanto à capacidade de empatia.^{14,27} Como tal, concluiu-se que os indivíduos com PEA apresentam frequentemente um cérebro tipo S extremo, mais próximo do modelo masculino.²⁷

Tendo em conta que o *D-score* reflete um *continuum* de tipos de cérebro, o tipo S extremo atribuído aos indivíduos com PEA é considerado um tipo de cérebro mais masculinizado do que os restantes – "*extreme male brain*". Uma vez que os rapazes apresentam um tipo de cérebro mais próximo, no espetro, do tipo de cérebro dos indivíduos com PEA, afirma-se que apresentam maior risco de desenvolver a perturbação.²⁷ A teoria EMB é favorecida pelas diferenças neurohormonais e imunológicas encontradas entre rapazes e raparigas com PEA, previamente descritas.

VI. *Female Protective Effect*

Em alternativa à teoria EMB, surgiu a hipótese “Female Protective Effect” (FPE), que pressupõe que a manifestação de PEA em raparigas implica fatores etiológicos concomitantes mais graves para atingir o mesmo nível de manifestação clínica do distúrbio.²⁸ Em parte, esta hipótese é reforçada pelo facto de crianças com irmãs com PEA terem maior risco de desenvolver o distúrbio do que crianças com irmãos com PEA. Aparentemente, haverá maior carga genética nas raparigas do que nos rapazes com autismo, o que confere maior risco aos irmãos de raparigas.²⁸ De facto, as alterações genéticas e neuroanatômicas encontradas em raparigas com PEA tendem a ser mais extensas e funcionalmente mais disruptivas do que aquelas presentes em rapazes¹⁸ com a mesma gravidade de sintomas. Deste modo, considera-se a existência de um efeito protetor para o autismo nas raparigas.

VII. Teoria *multi-hit*

Embora isoladamente nenhum destes mecanismos seja suficiente para promover o desenvolvimento de PEA, a sua interação parece conferir risco maior em rapazes e proteção em raparigas. Efetivamente, Ferri et al. 2018 sugerem a necessidade de um “*double-hit*” ou “*triple-hit*” para desencadear a manifestação do autismo. Aliás, alguns estudos indicam que dois “*hits*” seriam suficientes se o primeiro fosse o sexo – masculino - e o segundo ambiental, genético ou hormonal. É a concorrência de diversos fatores genéticos, hormonais e ambientais em simultâneo que leva ao desenvolvimento de PEA.^{13,14}

Fenótipo dimórfico

A prevalência da PEA para cada género varia de acordo com a faixa etária e com a função cognitiva, apesar do predomínio masculino constante. As raparigas com PEA têm maior probabilidade de experienciar sintomas mais graves do que os rapazes, o que se traduz na alteração da razão de 5:1, na infância, para 2:1, na idade adulta.¹⁰ Ainda, em grupos com perturbação do desenvolvimento intelectual, a proporção entre géneros é de 2:1, enquanto em grupos de funcionamento cognitivo médio ou elevado, aproxima-se de 6:1 ou mais.²⁹

Esta variabilidade gerou a hipótese de um fenótipo de PEA distinto para cada género, com diferenças clínicas significativas entre rapazes e raparigas. Diversos estudos procuraram esclarecer as diferenças entre géneros nos dois domínios afetados pela PEA (tabela 1).

Tabela 1 – Resultados de estudos sobre diferenças fenotípicas entre rapazes e raparigas.

Estudo	Domínios avaliados	Amostra	Resultados principais
Knutsen et al. 2019 ³⁰	· CAIRR	512 ♂ e 512 ♀ com PEA, emparelhados por idade, sexo e QI.	♀ com frequência menor de CAIRR do que os ♂. ♀ também com taxas elevadas de CAIRR (> 70%).
Hiller et al. 2014 ³¹	· CAIRR · Comunicação e interação social	69 ♂ e 69 ♀ com PEA com QI elevado.	♀ têm tipos de CAIRR diferentes e menos disruptivos do que os ♂. Sem diferenças no domínio social.
Supekar et al. 2015 ²⁶	· CAIRR · Comunicação e interação social	Grupo 1: 128 ♀ e 614 ♂, ambos com PEA. Grupo 2: 25 ♀ e 25 ♂, ambos com PEA. Emparelhados por idade e QI.	♀ apresentam menor frequência de CAIRR do que os ♂. Sem diferenças quantitativas entre géneros quanto a interação e comunicação social.
Hiller et al. 2016 ³²	· CAIRR · Comunicação e interação social	92 ♂ e 60 ♀ com PEA, entre os 6 e os 17 anos.	♀ com CAIRR menos disruptivos, maior capacidade de mimetização e desejo de integração. ♂ com mais isolamento.
Dean et al. 2017 ³³	· Comunicação e interação social	4 grupos com 24 elementos cada: ♀ com PEA, ♂ com PEA, ♀ sem PEA, ♂ sem PEA.	♀ e ♂ com PEA têm níveis de défices sociais semelhantes, mas diferenças qualitativas. ♀ mantêm-se próximas de um grupo fixo, enquanto ♂ tendem a isolar-se.

CAIRR – comportamentos, atividades e interesses repetitivos e restritivos; PEA – perturbação do espectro do autismo; QI – quociente de inteligência; ♀ - indivíduos do sexo feminino; ♂ - indivíduos do sexo masculino.

No domínio dos CAIRR, encontram-se diferenças quantitativas e qualitativas entre géneros. Numa meta-análise, Van Wijngaarden-Cremers et al. 2014 demonstraram que as raparigas com PEA tendem a apresentar menos CAIRR do que os rapazes com PEA.³⁴ Concordantemente, Knutsen et al. 2019 e Supekar et al. 2015 admitem que a prevalência de CAIRR em raparigas com PEA é menor comparativamente aos rapazes com a perturbação,^{26,30} apesar de ambos os sexos apresentarem elevada frequência absoluta.³⁰

Estudos posteriores focaram-se nas diferenças qualitativas, neste domínio, revelando que a tipologia de CAIRR que cada género manifesta é distinta.^{10,31,32} Os progenitores de crianças com PEA relatam que as raparigas demonstram mais frequentemente interesse obsessivo por animais ou pessoas.^{32,35} Comumente, o objeto de interesse das raparigas com PEA é o mesmo de raparigas sem PEA (por exemplo, bonecas), distinguindo-se apenas pela obsessão demonstrada. Por oposição, relatam que os rapazes apresentam uso não funcional de brinquedos (por exemplo, fixação pela roda do carro) ou interesse obsessivo por objetos inanimados.^{32,35}

De um modo geral, os CAIRR característicos do fenótipo feminino revelam-se menos disruptivos do funcionamento individual, interpessoal e familiar, induzindo menos alarme nos cuidadores das crianças.³² Visto que os CAIRR são sintomas mais aparentes do que os défices de comunicação e interação social, a sua ausência ou baixa frequência em raparigas com a perturbação pode diminuir a probabilidade de diagnóstico ou dificultar o diagnóstico diferencial com problemas de comunicação social isolados.²⁶

No domínio da comunicação e interação social, alguns estudos rejeitam diferenças na gravidade dos défices sociais entre géneros causadas pela PEA^{31,32} e referem que as disparidades nos défices sociais observadas entre rapazes e raparigas com PEA refletem a diversidade da população sem PEA.³³ De um modo global, admite-se que as diferenças entre géneros no domínio social do autismo são essencialmente qualitativas.

As raparigas com PEA mantêm a capacidade de integrar comportamentos sociais no seu quotidiano, iniciar (mas não manter) amizades e participar em conversas recíprocas,³¹ mimetizando os comportamentos que observam na população de desenvolvimento típico.³² Além disso, participam mais em brincadeiras de faz-de-conta (jogo simbólico, quer seja representativo ou imaginativo) e apresentam vocabulário mais rico em conteúdo emocional do que os rapazes.³⁵

Na idade pré-escolar e escolar, os grupos sociais femininos tendem a ser mais inclusivos, com atividades sociais e recreativas menos exigentes, como o jogo simbólico, o que permite que as raparigas com PEA permaneçam mais próximas dos seus pares.³³ Os grupos sociais masculinos promovem frequentemente atividades recreativas com maior rigor no cumprimento de regras, como as atividades desportivas, o que dificulta a integração dos rapazes com PEA e expõe mais os seus défices sociais.³³ Consequentemente, os rapazes com PEA isolam-se mais e desistem dos contextos sociais, em idade pré-escolar.³²

Habitualmente, os profissionais da educação revelam menos preocupação com as raparigas do que com os rapazes, porque as raparigas têm menos tendência a problemas de comportamento na sala de aula, acabando por ser desvalorizadas as suas restantes dificuldades sociais.³¹ Os pais, familiares e profissionais de educação e de saúde de raparigas com PEA não diagnosticada frequentemente interpretam as dificuldades de interação e comunicação social como timidez ou ansiedade.³⁴

Pela natureza distinta dos défices sociais revelados pelos dois géneros, as dificuldades sociais em raparigas com PEA tornam-se superficialmente menos óbvias para os observadores do que em rapazes com PEA.³¹ Particularmente, no sexo feminino, os défices tornam-se menos evidentes em contextos sociais pobres do que em contextos sociais exigentes.³⁶

A dificuldade em reconhecer os sintomas de alarme femininos em contextos de saúde ou familiares e educacionais é parcialmente explicada pelas estratégias de camuflagem adotadas pelas raparigas com PEA.³⁵ Com o desenvolvimento de maturidade cognitiva, tanto as mulheres como os homens tentam controlar a manifestação dos seus sintomas, particularmente na população com autismo e sem perturbação do desenvolvimento intelectual.³⁷ Contudo, verifica-se que esta adaptação é mais utilizada e com maior eficácia pelo grupo feminino com PEA (tabela 2).³⁸

Parish-Morris et al. 2017, através do estudo de marcadores sociais pragmáticos do discurso, demonstraram que as raparigas com PEA apresentam preenchimento das pausas do discurso com marcadores pragmáticos semelhantes a rapazes e raparigas sem PEA, mas com pausas de duração semelhante aos rapazes com PEA.³⁹ Como tal, superficialmente as raparigas com autismo poderão assemelhar-se mais ao grupo de desenvolvimento típico pela camuflagem das dificuldades sociais que na verdade apresentam.

Tabela 2 – Resultados de estudos sobre camuflagem.

Estudo	Parâmetros avaliados	Amostra	Resultados principais
Parish-Morris et al. 2017 ³⁹	Camuflagem linguística	49 ♂ e 16 ♀ com PEA, 8 ♂ e 9 ♀ sem PEA, todos com QI dentro da média.	♀ PEA não preenchem mais as pausas do discurso do que os ♂ com PEA, apenas utilizam marcadores sociais pragmáticos diferentes.
Hull et al. 2017 ³⁷	Camuflagem	52 ♀, 30 ♂ e 7 não-binários, com diagnóstico de PEA e idade igual ou superior a 16 anos.	♀ parecem praticar camuflagem mais frequente e mais eficaz do que os ♂. ♂ também praticam camuflagem. Diversas motivações e diferentes técnicas utilizadas.
Hull et al. 2020 ³⁸	Camuflagem social	182 ♀, 108 ♂ e 16 não-binários, com PEA. 252 ♀, 193 ♂ e 27 não-binários, sem PEA. Todos adultos sem perturbação do desenvolvimento intelectual.	♀ com pontuações mais elevadas de camuflagem do que ♂ com PEA; não se verificou esta diferença entre géneros em indivíduos sem PEA. ♀ tiveram pontuações mais elevadas de ocultação e assimilação.

PEA – perturbação do espectro do autismo; QI – quociente de inteligência; ♀ - indivíduos do sexo feminino; ♂ - indivíduos do sexo masculino.

Entre as técnicas utilizadas, a maioria das mulheres com autismo reporta o recurso à ocultação (“masking”) e à compensação das dificuldades de comunicação e interação social, de modo a alcançar um melhor desempenho e integração.^{37,38} Efetivamente, as mulheres com PEA relatam vários fatores motivacionais para a prática de camuflagem.

Em primeiro lugar, estas mulheres referem motivação interna com o objetivo de facilitar a iniciação e manutenção de amizades e promover relações interpessoais.³⁷ De facto, mencionam uma sensação de melhor adequação e integração social, com resultado gratificante quando utilizam esta estratégia de adaptação social.³⁸

Em segundo lugar, a sociedade desempenha uma pressão extremamente elevada neste grupo para o cumprimento dos papéis sociais. As expectativas culturais para o género, a fixação de padrões de desenvolvimento típicos para mulheres e homens³⁸ e a discriminação são motivações externas relatadas pelas raparigas com PEA, que utilizam a camuflagem como estratégia defensiva.³⁷ Os estereótipos sociais de género, que perspetivam as mulheres

como responsáveis pelo autocuidado e dedicação à vida familiar, e a educação inflexível baseada no gênero, imposta durante a infância e adolescência, pressionam as raparigas para a adoção de estratégias de adaptação.³⁷⁻³⁹

Assim, a pressão intra, interpessoal e social experienciada pelas raparigas com PEA incentiva a prática de camuflagem, que pode levar à expressão de sintomas de modo diferente dos rapazes com PEA. A camuflagem pode ser compreendida como uma característica do fenótipo feminino do autismo.³⁸

Além dos sintomas nucleares, existe evidência de diferenças entre gêneros nas comorbilidades associadas à PEA, equiparáveis às diferenças observadas na população de desenvolvimento típico.⁴⁰

Por um lado, as raparigas de desenvolvimento típico mais frequentemente apresentam quadros associados a interiorização de problemas, isto é, patologia depressiva, ansiedade, perturbação obsessivo-compulsiva, perturbações do comportamento alimentar e distúrbios de personalidade. Pelo diagnóstico de autismo e por serem do gênero feminino, as raparigas com PEA têm maior risco de interiorização de problemas.^{35,38}

Por outro lado, os rapazes com PEA revelam comorbilidades associadas a problemas de exteriorização, isto é, mais agressividade, problemas de comportamento,⁴¹ agitação psicomotora e dificuldades de reprodução de memórias autobiográficas.^{35,41}

De modo geral, conclui-se que existe dimorfismo fenotípico dependente de gênero, podendo em alguns aspetos refletir as diferenças entre rapazes e raparigas da população de desenvolvimento típico. Devido à capacidade de camuflagem dos défices sociais e à baixa frequência de CAIRR, as raparigas com PEA, particularmente com clínica moderada e função cognitiva normal, podem ser alvo de diagnósticos incorretos ou até de subdiagnóstico.³⁴ Além do maior risco etiológico do sexo masculino, a dificuldade de diagnóstico nas raparigas contribui para a acentuação da desproporção entre gêneros.

Rastreo e diagnóstico

Os instrumentos de rastreio e de diagnóstico de PEA utilizados atualmente foram construídos com base em amostras predominantemente masculinas, o que proporciona o desenvolvimento de vieses de género¹⁰ e o surgimento de questões acerca da sua sensibilidade para o diagnóstico de autismo em raparigas.^{29,42}

Mayes et al. 2014 alertaram para o subdiagnóstico de cerca de 23% das crianças com PEA,⁴³ o que se torna ainda mais evidente no subgrupo feminino, uma vez que são necessários maiores défices para que as raparigas atinjam o limiar de diagnóstico.¹⁰ Além disso, as raparigas são diagnosticadas, em média, mais tardiamente do que os rapazes.^{35,44}

Por um lado, fatores dependentes dos observadores, nomeadamente dos profissionais de saúde e de educação, contribuem para o atraso ou dificuldade de diagnóstico de PEA em raparigas. O viés de expectativa dos profissionais de saúde, que esperam diagnosticar PEA mais frequentemente no sexo masculino, promove a dúvida na presença de sintomas em indivíduos do sexo feminino.¹⁰ Os próprios estereótipos da sociedade e os padrões culturais indutores de camuflagem, maioritariamente praticada pelas raparigas, tornam menos provável que os pais, os profissionais de educação e os profissionais de saúde revelem preocupações quanto às suas dificuldades sociais.^{10,38} Por exemplo, a passividade ou desistência de contextos sociais é interpretada como timidez ou ansiedade nas raparigas, mas como irresponsabilidade nos rapazes. A timidez é considerada aceitável nos indivíduos do sexo feminino, enquanto a irresponsabilidade masculina é percebida como um sinal de alarme para PEA, contribuindo para a suspeita do diagnóstico nos rapazes, mas não nas raparigas.^{10,34}

Por outro lado, fatores dependentes dos próprios testes de rastreio e diagnóstico são cruciais na falha de reconhecimento de raparigas com PEA, principalmente nas que se apresentam com função cognitiva preservada.²⁹ Os rapazes apresentam mais CAIRR do que as raparigas, sintomas que não são patognomónicos de PEA, estando presentes noutras doenças do neurodesenvolvimento. Como tal, existem mais falsos positivos na população masculina.²⁶ Por oposição, as raparigas apresentam CAIRR menos frequentes e menos evidentes, promovendo a atribuição errada de diagnósticos relacionados com défices de comunicação isolados. Assim, a população feminina apresenta mais falsos negativos.²⁶ De facto, é frequente as raparigas exibirem pontuações nos testes de rastreio elevadas e testarem negativo nos testes de diagnóstico, suscitando a dúvida entre a falta de sensibilidade dos critérios de diagnóstico ou a natural falta de especificidade dos testes de rastreio.⁴⁴

Quanto aos testes de rastreio de autismo, Ros-Demarize et al. 2020 demonstraram que tanto o M-CHAT como o SCQ apresentam elevada sensibilidade no reconhecimento de défices nos dois domínios afetados pela PEA em rapazes, mas apenas no domínio da comunicação social em raparigas.⁴⁵ O SCQ é constituído com base em exemplos mais característicos dos rapazes com PEA, não contemplando as manifestações típicas das raparigas com PEA.⁴⁵ A grande desvantagem do SCQ é a subjetividade inerente à valorização ou não dos défices do domínio do CAIRR pelos pais, nos diversos contextos do quotidiano.⁴⁵ Evans et al. 2019 desenvolveram um modelo bifatorial do SCQ, com categorização das questões do modelo original em dois domínios, de acordo com os critérios de diagnóstico de autismo definidos pela DSM-5, e posterior validação do mesmo. Com o recurso a este modelo bifatorial do SCQ, verificaram maior capacidade de reconhecimento dos sintomas em raparigas, particularmente entre os 4 e os 5 anos.⁴⁶ Na verdade, este modelo bifatorial parece vantajoso como método complementar na confirmação ou exclusão do diagnóstico de PEA, tendo sido recomendada a sua utilização em alternativa ao modelo unifatorial tradicionalmente utilizado.⁴⁶

Quanto aos testes de diagnóstico mais utilizados em Portugal, o ADI-R e o ADOS também apresentam dificuldades no diagnóstico da perturbação em raparigas, principalmente na deteção de CAIRR.

No ADI-R, as raparigas atingem menos o limiar diagnóstico no domínio dos CAIRR do que os rapazes^{42,47} e pontuam em subdomínios diferentes da comunicação e interação social.⁴⁸ As expectativas dos pais e observadores relativamente a cada um dos géneros é um fator que aumenta a subjetividade da escala,^{29,42} com conseqüente redução da sensibilidade para o diagnóstico.⁴⁷ Uma vez que este teste de diagnóstico não foi adaptado para a distinção entre géneros, a baixa pontuação comumente atingida pelas raparigas, pela desvalorização dos seus défices, pode levar ao seu subdiagnóstico.⁴⁸

Por oposição, o ADOS parece mais objetivo, pois não depende dos relatos dos progenitores mas da observação direta em consulta pelo profissional de saúde. Quanto a este teste, estudos negaram diferenças entre géneros em termos de gravidade dos CAIRR, bem como no que concerne à comunicação e interação social,⁴² inclusive quando os pais relatavam mais défices sociais nas raparigas com PEA.⁴⁸

Apesar da aparente superior subjetividade do ADI-R em relação ao ADOS, ambos foram desenvolvidos com base na clínica de amostras predominantemente masculinas, reconhecendo mais facilmente os sintomas deste género.²⁹ Além disso, tratam-se de escalas ordinais que consideram apenas dois resultados possíveis: positivo ou negativo para PEA.²⁹

Contrariamente, a *Social Responsiveness Scale™, Second Edition* (SRS™-2) é uma escala contínua, que contempla as diferenças entre géneros e as expectativas culturais e sociais dependentes de género, pelo que parece mais sensível para o diagnóstico de autismo em raparigas do que as anteriormente referidas.^{39,48} A principal desvantagem da SRS™-2 é a baixa especificidade, diagnosticando erradamente como autismo outras patologias do neurodesenvolvimento.²⁹

Como tal, entre os vários testes de diagnóstico disponíveis e validados até à data, o ADOS mantém-se como o mais válido para a deteção de PEA no sexo feminino.

Quanto aos critérios de diagnóstico, os critérios definidos pela DSM-5 podem contribuir para o agravamento do viés de género, na medida em que impõem o cumprimento de dois dos quatro subdomínios dos CAIRR, frequentemente não encontrados em raparigas com suspeita de autismo.^{42,48}

Hiller et al. 2014 negam alterações significativas na proporção entre rapazes e raparigas com PEA, após a substituição da *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4th edition – Text Revised* (DSM-IV-TR) pela DSM-5.³¹ Contudo, Loomes et al. 2017 alertam para a necessidade de produzir estudos de prevalência com os critérios da DSM-5, uma vez que a maioria dos estudos até ao momento é fundamentada na prevalência definida com base nos critérios da DSM-IV-TR ou anteriores.⁴⁴ Deste modo, recomendam-se mais estudos para compreender o verdadeiro impacto dos critérios da DSM-5 na capacidade de diagnóstico de raparigas e no predomínio masculino da PEA.

Globalmente, diversos estudos recomendam a utilização de fatores de correção nas várias escalas de rastreio e diagnóstico, de acordo com o sexo do indivíduo em avaliação.⁴⁸ Entre as várias propostas, aquela que reúne maior aceitação é a definição de pontos de corte diferentes para cada domínio, de acordo com o sexo.¹⁹ Beggiano et al. 2017, sugerem estudos com indivíduos com pontuações próximas dos limiares definidos nos testes atuais de maneira a avaliar as discrepâncias que existem e a indicar as modificações que devem ser feitas.⁴⁸

Apesar da revisão dos critérios de diagnóstico isoladamente não ser a solução única para a resolução do subdiagnóstico em raparigas,¹⁰ contribuiria para equilibrar esta proporção e melhorar a intervenção na população feminina com PEA.⁴⁶

Abordagem terapêutica

A abordagem terapêutica da PEA implica uma visão holística da criança ou do adulto em questão, com o objetivo de minimizar os problemas e preparar para as dificuldades que o mesmo poderá ter de enfrentar.⁵ Assumindo diferenças fenotípicas entre géneros, naturalmente terá de haver adequação do tratamento a oferecer.

A abordagem não farmacológica inclui as componentes terapêutica e pedagógica para a compreensão do distúrbio e possíveis complicações.

Por um lado, as raparigas com PEA tipicamente desenvolvem estratégias de camuflagem que se revelam psicologicamente prejudiciais, pelo que devem ser desconstruídas e substituídas por estratégias de adaptação mais adequadas. Neste contexto, seria pertinente iniciar campanhas de sensibilização e educação da sociedade para o autismo, contribuindo para maior inclusão destes indivíduos no meio social e reduzindo a pressão sobre as mulheres para a prática de camuflagem.³⁷

Por outro lado, a prevalência mais elevada de problemas de interiorização nas pessoas do sexo feminino, implica uma abordagem psicológica dirigida a essas comorbilidades.³⁵ No âmbito da terapia cognitivo-comportamental, por vezes, são realizadas sessões de grupo. Estas tendem a ser compostas predominantemente por indivíduos do sexo masculino, devido à sua elevada prevalência comparativamente às raparigas, não abrangendo o leque de interações sociais com que estas mulheres e homens irão lidar na vida real. Como tal, devem ser criados grupos heterogéneos com taxas equilibradas para corresponder o melhor possível à realidade quotidiana.³³ Adicionalmente, o *Mindfulness* revelou já resultados significativamente positivos em adolescentes do sexo feminino, jovens adultas e mulheres com PEA mas não em homens com PEA, o que pode ser explicado pelo tipo de comorbilidades psicopatológicas que tendencialmente cada género desenvolve.³⁵

Do ponto de vista pedagógico, nas etapas adequadas do desenvolvimento e crescimento destas raparigas e mulheres, deve ser abordada a saúde reprodutiva, nomeadamente educando para o reconhecimento dos ciclos menstruais, cuidados a ter relativamente aos mesmos, contraceção, discussão da possibilidade ou desejo de ter filhos e risco de doenças sexualmente transmissíveis.^{35,49} Para além disso, com a passagem para a idade adulta, muitas jovens adultas demonstrarão desejo de adquirir independência financeira e habitacional e iniciar procura de empregos.⁴⁹ Devem ser facultados o apoio e os recursos necessários para promover a autonomia desejada e possível. No contexto educativo e

escolar, estas crianças devem ter direito a programas educativos especializados e a psicologia educacional.⁸

Quanto ao tratamento farmacológico, não existem ainda fármacos modificadores da doença, pelo que a terapêutica incide sobretudo no controlo das comorbilidades.¹ Apesar dos medicamentos utilizados nos indivíduos do sexo feminino serem geralmente semelhantes aos utilizados no sexo masculino, há dois aspetos essenciais a ter em conta: a prevalência de cada comorbilidade em cada um dos géneros e a saúde reprodutiva da mulher.³⁵ Particularmente, o ácido valproico e a carbamazepina para a estabilização do humor, o modafinil para a agitação psicomotora e o topiramato para a epilepsia, são fármacos frequentemente usados para o tratamento das comorbilidades e que interferem com a eficácia da pílula contraceptiva.³⁵

Apesar de tudo, a informação sobre a intervenção diferencial dirigida às raparigas ou às mulheres com PEA é ainda reduzida. A frequência de predomínio masculino na PEA vem também contribuir para que os tratamentos existentes sejam sobretudo baseados nas necessidades masculinas,⁵⁰ reconhecendo-se a necessidade de mais estudos nesta área.

Prognóstico

A história natural da PEA é heterogênea e variável ao longo da vida e de indivíduo para indivíduo, podendo regredir, manter-se estável ou progredir,⁵ quer nas raparigas quer nos rapazes com PEA. Quanto mais precoce o diagnóstico, mais favorável será o prognóstico, desde que se proceda a uma intervenção adequada. Nas raparigas com PEA, em que o diagnóstico é, por vezes, confundido com outras entidades clínicas ou tardio, constata-se a perda de oportunidade de intervenção precoce, com impacto negativo no prognóstico.³⁵

Do ponto de vista do acesso a cuidados especializados, Milner et al. 2019 afirmaram que, pela ausência de diagnóstico, ocorre atraso na atribuição de programas educativos especializados para as raparigas com PEA. Com efeito, os pais destas relatam dificuldades em conseguir apoios para as necessidades educativas das filhas.⁵⁰

Na idade adulta, particularmente no grupo sem perturbação de desenvolvimento intelectual, mulheres com PEA reportam dificuldades no acesso a apoios sociais, serviços de saúde mental, apoio habitacional e emprego, pela desvalorização dos seus défices e falta de reconhecimento das suas necessidades efetivas.⁵¹ As mulheres com PEA queixam-se da pouca disponibilidade e eficácia dos serviços de saúde mental, com dificuldade de acesso aos mesmos em contextos de urgência psiquiátrica, como as crises de ansiedade e depressão.⁵¹

As dificuldades de comunicação conferidas pela PEA associadas ao baixo nível de conhecimento dos prestadores de serviços aumenta a gravidade dos problemas com que estas mulheres se deparam no quotidiano.⁵¹

No que respeita ao suporte familiar e do círculo de amigos, tanto mulheres como homens têm igual probabilidade de receber ajudas ou suporte familiar. Contudo, os homens tendencialmente recebem mais em termos quantitativos do que as mulheres, reforçando a desigualdade que surge entre ambos os sexos.⁵²

De um modo geral, é unanimemente aceite que as mulheres são alvo de expectativas sociais e culturais complexas, incluindo relacionamentos românticos duradouros, investimento no autocuidado e aparência, fidelidade sexual, procriação, entre outras. As mulheres são, ainda, um grupo mais suscetível ao abuso sexual e à violência do que os homens.³⁵ As mulheres com PEA apresentam duplo risco de serem alvos destes crimes, uma vez que o autismo lhes aumenta a vulnerabilidade pelos desafios da comunicação social, passividade, ingenuidade social, incapacidade de autodefesa e desejo de aceitação.^{35,52}

Ainda do ponto de vista do relacionamento interpessoal, as raparigas com PEA revelam tipicamente dificuldade em manter amizades, devido à incapacidade de resolver conflitos com os amigos. Apesar de possuírem motivação social, não conseguem preservar amizades duradouras. Pelo contrário, os rapazes com PEA são socialmente menos motivados, o que também contribui para um impacto menor do ponto de vista psicológico, neste género.⁵⁰

Devido às dificuldades encontradas no seu dia-a-dia, para responder às expectativas sociais e culturais e para conseguirem uma melhor integração social, as raparigas e mulheres com PEA tendem a praticar camuflagem.³⁸ Esta estratégia de adaptação promove repercussões negativas no bem-estar geral destas mulheres.⁵¹ As mulheres com PEA que praticam camuflagem reportam exaustão antes e após a sua prática, ameaça ao autoconhecimento e perda de identidade, com consequência a longo prazo na auto-estima. Por fim, a dificuldade ou mesmo incapacidade de concretização do processo de camuflagem contribui para o agravamento da sensação de isolamento social.³⁷

Naturalmente, mulheres com PEA afirmam que receber diagnóstico permite maior autoaceitação e sensação de pertença, com melhor capacidade de adaptação.^{35,50} No entanto, mesmo quando o diagnóstico é feito, as mulheres com PEA queixam-se de baixa empregabilidade e maior tendência para desistência do emprego, que associam a discriminação, inflexibilidade e oportunidades limitadas de progressão na carreira comparativamente às mulheres sem PEA.⁵²

Embora o prognóstico da PEA, de forma isolada, seja variável, reconhece-se que o impacto social e psicológico é elevado, com consequências nocivas para o bem-estar físico e geral, principalmente no sexo feminino.

Conclusão

Sob o ponto de vista etiológico e fisiopatológico existem diferenças neuro-hormonais, cromossômicas e genéticas, neuroanatômicas, funcionais e imunológicas significativas entre géneros.

Em condições fisiológicas normais, a maior exposição a androgénios durante a gestação aumenta o risco de PEA no sexo masculino, através da interação com recetores hormonais e da regulação de outras hormonas. Em situações patológicas que aumentam os níveis de androgénios durante a gravidez, o risco de PEA aumenta ligeiramente nos fetos do sexo feminino. Sendo o autismo uma condição com forte carga genética, as alterações de cariótipo, os mecanismos epigenéticos de inativação do cromossoma X e de *imprinting* genómico e as próprias mutações pontuais parecem aumentar o risco de PEA em rapazes e proteger o sexo feminino. Adicionalmente, as alterações estruturais em regiões cerebrais distintas e em menor quantidade nos rapazes do que as raparigas com PEA, para o mesmo nível de gravidade dos sintomas, demonstram necessidade de menos alterações neurológicas nos rapazes para desenvolver PEA. Ainda, os estados inflamatórios durante a gravidez promovem alterações da microglia, citocinas e prostaglandinas que se relacionam diretamente com maior resposta imunitária no sexo masculino, com aumento de risco de doenças de neurodesenvolvimento neste género, particularmente de PEA.

As teorias psicológicas EMB e FPE, suportadas pelas alterações previamente referidas, favorecem a hipótese de maior risco de desenvolvimento de PEA em rapazes e de existência de fatores de proteção nas raparigas. Contudo, os diversos mecanismos envolvidos no desenvolvimento de PEA parecem implicar um “*double-hit*” ou “*triple-hit*” para desencadear as manifestações clínicas do distúrbio.

Estas diferenças etiológicas entre géneros contribuem para a manifestação de um fenótipo sexualmente dimórfico. No domínio dos CAIRR, raparigas com PEA tendem a apresentar menor quantidade de sintomas e com características diferentes comparativamente aos rapazes com PEA. No domínio social, as diferenças entre géneros são meramente qualitativas. As raparigas com PEA tendem a desenvolver mais problemas de interiorização, enquanto os rapazes com autismo tendencialmente demonstram problemas de exteriorização. Curiosamente, as raparigas com PEA apresentam maior capacidade de camuflagem dos sintomas sociais, o que contribui para o seu subdiagnóstico, atraso de diagnóstico ou atribuição de diagnósticos clínicos incorretos.

Com efeito, as diversas escalas aplicadas para o rastreio e diagnóstico de PEA apresentam baixa sensibilidade para o reconhecimento do autismo no sexo feminino, particularmente no que diz respeito aos CAIRR. A inclusão do modelo bifatorial do SCQ nos métodos de rastreio e diagnóstico padronizados, bem como a maior valorização das pontuações obtidas no ADOS em detrimento das obtidas no ADI-R poderiam contribuir para o aumento da sensibilidade de diagnóstico nas raparigas. Em acréscimo, seria relevante incluir fatores de correção para o género nos testes de rastreio e diagnóstico, nomeadamente através da definição de *cut-offs* diferentes para cada sexo e para cada domínio em avaliação.

Relativamente ao tratamento, embora seja equiparável entre os dois sexos, poderia ser vantajoso apostar no *Mindfulness* para o sexo feminino, bem como abordar os aspetos relativos a saúde reprodutiva e sexual. A interação farmacológica entre os diversos medicamentos utilizados e a contraceção oral é também um aspeto fulcral a ter em conta nas raparigas.

Apenas através do aumento da capacidade de reconhecimento e diagnóstico da PEA nas raparigas, será possível combater a discriminação, o risco de violência e abuso, a falta de apoio psicológico e social e a dificuldade de acesso a recursos que suprimam as suas necessidades de forma adequada.

A reestruturação urgente da nosologia e dos métodos de diagnóstico da PEA terá um impacto positivo no tratamento e prognóstico das crianças com PEA, particularmente do sexo feminino.

Referências

1. Sanchack KE, Thomas CA. Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles. *Am Fam Physician*. 2016;94(12):972–9.
2. Oliveira G. Autismo: diagnóstico e orientação. Parte I-Vigilância, rastreio e orientação nos cuidados primários de saúde. *Acta Pediátrica Port*. 2009;40(6):278–87.
3. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. *Neurosci Bull*. 2017;33(2):183–93.
4. Wiśniowiecka-Kowalnik B, Nowakowska BA. Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder—current evidence in the field. *J Appl Genet*. 2019;60(1):37–47.
5. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev - Dis Prim*. 2020;6(5):1–23.
6. McCarthy MM, Wright CL. Convergence of Sex Differences and the Neuroimmune System in Autism Spectrum Disorder. Vol. 81, *Biological Psychiatry*. 2017. p. 402–10.
7. Daniels AM, Mandell DS. Explaining differences in age at autism spectrum disorder diagnosis: A critical review. *Autism*. 2014;18(5):583–597.
8. Direção-Geral da Saúde. Abordagem Diagnóstica e Intervenção na Perturbação do Espectro do Autismo em Idade Pediátrica e no Adulto. Norma nº 002/2019. 2019.
9. American Psychiatric Association. *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. 5th ed. Arlington; 2013.
10. Lai MC, Szatmari P. Sex and gender impacts on the behavioural presentation and recognition of autism. *Curr Opin Psychiatry*. 2019;32(0).
11. Baron-Cohen S, Auyeung B, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Abdallah MW, Melgaard L, et al. Elevated fetal steroidogenic activity in autism. *Mol Psychiatry*. 2015;20:369–76.
12. Kosidou K, Dalman C, Widman L, Arver S, Lee BK, Magnusson C, et al. Maternal polycystic ovary syndrome and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: A population-based nationwide study in Sweden. *Mol Psychiatry*. 2016;21:1441–8.
13. Schaafsma SM, Pfaff DW. Etiologies underlying sex differences in Autism Spectrum Disorders. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35:255–71.
14. Ferri SL, Abel T, Brodtkin ES. Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: A Review. *Curr Psychiatry Rep*. 2018;20(2):69–86.
15. Chapman E, Baron-Cohen S, Auyeung B, Knickmeyer R, Taylor K, Hackett G. Fetal

- testosterone and empathy: evidence from the empathy quotient (EQ) and the “reading the mind in the eyes” test. *Soc Neurosci*. 2006;1(2):135–48.
16. Auyeung B, Baron-Cohen S, Chapman E, Knickmeyer R, Taylor K, Hackett G. Foetal testosterone and the child systemizing quotient. *Eur J Endocrinol Suppl*. 2006;155:123–30.
 17. Baron-Cohen S, Lombardo M V., Auyeung B, Ashwin E, Chakrabarti B, Knickmeyer R. Why Are Autism Spectrum Conditions More Prevalent in Males? *PLoS Biol*. 2011;9(6):e1001081.
 18. Cherskov A, Pohl A, Allison C, Zhang H, Payne RA, Baron-Cohen S. Polycystic ovary syndrome and autism: A test of the prenatal sex steroid theory. *Transl Psychiatry*. 2018;8(136).
 19. Zhang Y, Li N, Li C, Zhang Z, Teng H, Wang Y, et al. Genetic evidence of gender difference in autism spectrum disorder supports the female-protective effect. *Transl Psychiatry*. 2020;10(4).
 20. Hazlett HC, Ph D, Gu H, Ph D, Munsell BC, Ph D, et al. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature*. 2017;15(542):348–51.
 21. Wolff JJ, Ph D, Gu H, Gerig G, Elison JT, Dawson G, et al. Differences in White Matter Fiber Tract Development Present from 6 to 24 Months in Infants with Autism. *Am J Psychiatry*. 2013;169(6):589–600.
 22. Emerson RW, Adams C, Nishino T, Hazlett HC, Wolff JJ, Zwaigenbaum L, et al. Functional neuroimaging of high-risk 6-month-old infants predicts a diagnosis of autism at 24 months of age. *Sci Transl Med*. 2017;9(393):139–48.
 23. He Y, Byrge L, Kennedy DP. Non-replication of functional connectivity differences in autism spectrum disorder across multiple sites and denoising strategies. *Hum Brain Mapp*. 2019;41(5):1334–50.
 24. Cauvet É, Westeinde AV, Toro R, Kuja-Halkola R, Neufeld J, Mevel K, et al. Sex differences along the Autism Continuum: A twin study of brain structure. *Cereb Cortex*. 2019;29:1342–50.
 25. Westeinde AV, Cauvet É, Toro R, Kuja-Halkola R, Neufeld J, Mevel K, et al. Sex differences in brain structure: a twin study on restricted and repetitive behaviors in tiwin pairs with and without autism. *Mol Autism*. 2020;11(1).
 26. Supekar K, Menon V. Sex differences in structural organization of motor systems and their dissociable links with repetitive/restricted behaviors in children with autism. *Mol*

- Autism. 2015;6(50):1–13.
27. Greenberg DM, Warrier V, Allison C, Baron-Cohen S. Testing the empathizing–systemizing theory of sex differences and the extreme male brain theory of autism in half a million people. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(48):12152–7.
 28. Robinson EB, Lichtenstein P, Anckarsäter H, Happé F, Ronald A. Examining and interpreting the female protective effect against autistic behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(13):5258–62.
 29. Ratto AB, Kenworthy L, Yerys BE, Bascom J, Wieckowski AT, White SW, et al. What About the Girls? Sex-Based Differences in Autistic Traits and Adaptive Skills. *J Autism Dev Disord*. 2018;48:1698–711.
 30. Knutsen J, Crossman M, Perrin J, Shui A, Kuhlthau K. Sex differences in restricted repetitive behaviors and interests in children with autism spectrum disorder: An Autism Treatment Network study. *Autism*. 2019;23(4):858–68.
 31. Hiller RM, Young RL, Weber N. Sex Differences in Autism Spectrum Disorder based on DSM-5 Criteria: Evidence from Clinician and Teacher Reporting. *J Abnorm Child Psychol*. 2014;42:1381–93.
 32. 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.
 33. 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.
 34. Van Wijngaarden-Cremers PJM, Van Eeten E, Groen WB, Van Deurzen PA, Oosterling IJ, Van Der Gaag RJ. Gender and age differences in the core triad of impairments in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord*. 2014;44:627–35.
 35. Green RM, Travers AM, Howe Y, McDougle CJ. Women and Autism Spectrum Disorder: Diagnosis and Implications for Treatment of Adolescents and Adults. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(4):22.
 36. Harrop C, Jones D, Zheng S, Nowell S, Schultz R, Parish-Morris J. Visual attention to faces in children with autism spectrum disorder: Are there sex differences? *Mol Autism*. 2019;10(28).
 37. Hull L, Petrides K V., Allison C, Smith P, Baron-Cohen S, Lai MC, et al. “Putting on My Best Normal”: Social Camouflaging in Adults with Autism Spectrum Conditions. *J*

- Autism Dev Disord. 2017;47(8):2519–34.
38. Hull L, Lai MC, Baron-Cohen S, Allison C, Smith P, Petrides K V., et al. Gender differences in self-reported camouflaging in autistic and non-autistic adults. *Autism*. 2020;24(2):352–63.
 39. Parish-Morris J, Liberman MY, Cieri C, Herrington JD, Yerys BE, Bateman L, et al. Linguistic camouflage in girls with autism spectrum disorder. *Mol Autism*. 2017;8(48):1–12.
 40. Hull L, Mandy W, Petrides K V. Behavioural and cognitive sex/gender differences in autism spectrum condition and typically developing males and females. *Autism*. 2017;21(6):706–27.
 41. Haney JL. Autism, females, and the DSM-5: Gender bias in autism diagnosis. *Soc Work Ment Health*. 2016;14(4):396–407.
 42. Tillmann J, Ashwood K, Absoud M, Bölte S, Bonnet-Brilhault F, Buitelaar JK, et al. Evaluating Sex and Age Differences in ADI-R and ADOS Scores in a Large European Multi-site Sample of Individuals with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018;48(7):2490–505.
 43. Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, Pearl A, Black A, Tierney CD. Final DSM-5 under-identifies mild Autism Spectrum Disorder: Agreement between the DSM-5, CARS, CASD, and clinical diagnoses. *Res Autism Spectr Disord*. 2014;8(2):68–73.
 44. 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.
 45. Ros-Demarize R, Bradley C, Kanne SM, Warren Z, Boan A, Lajonchere C, et al. ASD symptoms in toddlers and preschoolers: An examination of sex differences. *Autism Res*. 2020;13(1):157–66.
 46. Evans SC, Boan AD, Bradley C, Carpenter LA. Sex/Gender Differences in Screening for Autism Spectrum Disorder: Implications for Evidence-Based Assessment. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2019;48(6):840–54.
 47. Wang S, Deng H, You C, Chen K, Li J, Tang C, et al. Sex Differences in Diagnosis and Clinical Phenotypes of Chinese Children with Autism Spectrum Disorder. *Neurosci Bull*. 2017;33(2):153–60.
 48. Beggiato A, Peyre H, Maruani A, Scheid I, Rastam M, Amsellem F, et al. Gender differences in autism spectrum disorders: Divergence among specific core symptoms.

- Autism Res. 2017;10(4):680–9.
49. Bennett AE, Miller JS, Stollon N, Prasad R, Blum NJ, Bennett AE. Autism Spectrum Disorder and Transition-Aged Youth. *Curr Psychiatry Rep.* 2018;20(103):1–9.
 50. Milner V, McIntosh H, Colvert E, Happé F. A Qualitative Exploration of the Female Experience of Autism Spectrum Disorder (ASD). *J Autism Dev Disord.* 2019;49(6):2389–402.
 51. Tint A, Weiss JA. A qualitative study of the service experiences of women with autism spectrum disorder. *Autism.* 2018;22(8):928–37.
 52. Taylor JL, DaWalt LS, Marvin AR, Law JK, Lipkin P. Sex differences in employment and supports for adults with autism spectrum disorder. *Autism.* 2019;23(7):1711–9.