

O PAPEL DAS DESORDENS IMUNES NA ETIOLOGIA DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

THE ROLE OF IMMUNE DISORDERS IN THE ETIOLOGY OF AUTISM SPECTRUM DISORDER: A SYSTEMATIC REVIEW

EL PAPEL DE LOS TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS EN LA ETIOLOGÍA DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Danielle Tereza Ferreira Cordeiro Barros¹

Marcella Tosta Dias²

Maria Carolina Oliveira Brito³

Paloma Moura Martins Dantas⁴

Rafaele Lima Guerra⁵

Wallas da Silva Araújo⁶

RESUMO: **Introdução:** Evidências sugerem que eixos imunes e neuroinflamatórios participam da fisiopatologia do TEA, mas a magnitude e a aplicabilidade clínica desses achados ainda são heterogêneas. **Objetivo:** Sintetizar evidências de estudos primários sobre desordens imunes associadas ao TEA e avaliar a qualidade metodológica por delineamento. **Métodos:** Revisão sistemática registrada no PROSPERO (CRD420251067439), conduzida conforme PRISMA 2020. Buscas em PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS (2020–2025), complementadas por rastreamento de referências. Inclusão: estudos originais observacionais (transversal/coorte) e experimentais/laboratoriais que relacionassem TEA a marcadores ou mecanismos imuno-inflamatórios. Exclusão: revisões, metanálises, editoriais, relatos de caso e duplicatas. Avaliação do risco de viés: RoB 2 (experimentais) e JBI (observacionais). **Resultados:** Dos 3.600 registros, 12 estudos foram incluídos. Em modelos e amostras humanas, observaram-se aumento de IL-6 por monócitos e assinaturas transcricionais pró-inflamatórias, além de polarização microglial e estresse oxidativo, sugerindo circuito periferia-SNC. Em coortes, condições imunes maternas, infecções na gestação/início da vida e febre pré-natal associaram-se a maior risco de TEA. Achados moleculares indicaram mis-splicing de microéxon em CPEB4 com impacto sináptico. A qualidade foi globalmente moderada a boa; limitações incluíram heterogeneidade de métodos, amostras pequenas e controle incompleto de confundidores. **Conclusão:** As evidências apontam contribuição de mecanismos imuno-inflamatórios e exposições maternas para o risco e a expressão fenotípica do TEA, reforçando a necessidade de biomarcadores padronizados e coortes multicêntricas para validação clínica.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista. Neuroinflamação. Sistema Imune. Citocinas.

¹Graduanda em medicina no Centro Universitário de Excelência – Unex- Feira de Santana – Ba.

²Graduanda em medicina no Centro Universitário de Excelência – Unex- Feira de Santana – Ba.

³Graduanda em medicina no Centro Universitário de Excelência – Unex- Feira de Santana – Ba.

⁴Graduanda em medicina no Centro Universitário de Excelência – Unex- Feira de Santana – Ba.

⁵Graduanda em medicina no Centro Universitário de Excelência – Unex- Feira de Santana – Ba.

⁶Graduando em medicina no Centro Universitário de Excelência – Unex- Feira de Santana – Ba.

ABSTRACT: Introduction: Evidence suggests that immune and neuroinflammatory axes contribute to the pathophysiology of autism spectrum disorder (ASD), although the magnitude and clinical applicability of these findings remain heterogeneous. **Objective:** To synthesize evidence from primary studies on immune disorders associated with ASD and assess methodological quality by study design. **Methods:** Systematic review registered in PROSPERO (CRD420251067439) and conducted according to PRISMA 2020. Searches were performed in PubMed/MEDLINE, SciELO, and LILACS (2020–2025), with reference list screening. Inclusion: original observational (cross-sectional/cohort) and experimental/laboratory studies relating ASD to immune-inflammatory markers or mechanisms. Exclusion: reviews, meta-analyses, editorials, case reports, and duplicates. Risk of bias was rated with RoB 2 (experimental) and JBI tools (observational). **Results:** Of 3,600 records, 12 studies were included. Across human samples and models, increased monocyte IL-6 production and pro-inflammatory transcriptional signatures were observed, alongside microglial polarization and oxidative stress, suggesting a peripheral-CNS inflammatory circuit. Cohort studies associated maternal immune conditions, infections during pregnancy/early life, and prenatal fever with increased ASD risk. Molecular findings indicated microexon mis-splicing in CPEB4 with synaptic impact. Overall quality ranged from moderate to good; limitations included methodological heterogeneity, small samples, and incomplete control of confounders. **Conclusion:** The evidence supports contributions of immune-inflammatory mechanisms and maternal exposures to ASD risk and phenotypic expression, underscoring the need for standardized biomarkers and multicenter cohorts for clinical validation.

Keywords: Autism Spectrum Disorder. Neuroinflammation. Immune System. Cytokines.

RESUMEN: Introducción: La evidencia sugiere que los ejes inmunes y neuroinflamatorios participan en la fisiopatología del trastorno del espectro autista, pero la magnitud y la aplicabilidad clínica de estos hallazgos siguen siendo heterogéneas. **Objetivo:** Sintetizar la evidencia de estudios primarios sobre trastornos inmunológicos asociados al trastorno del espectro autista y evaluar la calidad metodológica según el diseño del estudio. **Métodos:** Revisión sistemática registrada en PROSPERO (CRD420251067439), realizada conforme a PRISMA 2020. Se realizaron búsquedas en PubMed/MEDLINE, SciELO y LILACS (2020–2025), complementadas con el rastreo de referencias. Se incluyeron estudios originales observacionales (transversales o de cohorte) y estudios experimentales o de laboratorio que relacionaran el trastorno del espectro autista con marcadores o mecanismos inmunoinflamatorios. Se excluyeron revisiones, metanálisis, editoriales, informes de casos y duplicados. El riesgo de sesgo se evaluó mediante RoB 2 para estudios experimentales y las herramientas JBI para estudios observacionales. **Resultados:** De 3.600 registros, se incluyeron 12 estudios. En modelos y muestras humanas se observó aumento de IL-6 por monocitos y firmas transcripcionales proinflamatorias, así como polarización microglial y estrés oxidativo, lo que sugiere un circuito periferia-sistema nervioso central. En estudios de cohorte, las condiciones inmunes maternas, las infecciones durante la gestación o el inicio de la vida y la fiebre prenatal se asociaron con un mayor riesgo de trastorno del espectro autista. Los hallazgos moleculares indicaron un empalme aberrante de microexones en CPEB4 con impacto sináptico. La calidad global fue moderada a buena; las limitaciones incluyeron heterogeneidad metodológica, tamaños de muestra pequeños y control incompleto de factores de confusión. **Conclusión:** La evidencia apunta a una contribución de mecanismos inmunoinflamatorios y exposiciones maternas al riesgo y a la expresión fenotípica del trastorno del espectro autista, lo que refuerza

la necesidad de biomarcadores estandarizados y cohortes multicéntricas para la validación clínica.

Palabras clave: Trastorno del Espectro Autista. Neuroinflamación. Sistema Inmunológico. Citocinas.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a prevalência do Transtorno do Espectro Autista (TEA) tem apresentado um crescimento significativo em diversas regiões globais, afetando atualmente cerca de 1 a 2% da população mundial. Esse aumento é influenciado por múltiplos fatores, incluindo avanços nos critérios diagnósticos e a influência de elementos ambientais (1). No Brasil, o crescimento na identificação dos casos reflete uma maior conscientização e evolução dos métodos diagnósticos (2,3).

A compreensão multidisciplinar do TEA, que envolve áreas como a medicina, imunologia e psicologia, tem ganhado destaque na tentativa de desvendar as complexas causas do transtorno. Entre os diversos fatores associados, as desordens imunológicas têm recebido atenção crescente devido ao seu papel potencial na etiologia e gravidade dos sintomas (4). Evidências recentes sugerem que alterações no sistema imunológico, especialmente durante períodos críticos do desenvolvimento neurológico, influenciam diretamente o surgimento e a evolução clínica do TEA (5,6).

Distúrbios como inflamação crônica, autoimunidade materna e ativação microglial encontram-se associados a mudanças no neurodesenvolvimento, o que destaca a importância de pesquisas aprofundadas nessa área (5,6). A disfunção imunológica em indivíduos com o transtorno evidencia uma relação significativa com as manifestações comportamentais características, detectadas tanto em amostras de líquido cefalorraquidiano quanto no sangue periférico. As principais alterações imunológicas envolvem desequilíbrios nos sistemas imunológicos inato e adaptativo, com modificações nas respostas linfocitárias e funcionamento aberrante das células imunes (7).

Além disso, parte dessas disfunções compartilha mecanismos comuns com outras doenças neurodegenerativas e distúrbios do neurodesenvolvimento, reforçando a hipótese de vias imunopatológicas convergentes. Estudos recentes identificaram autoanticorpos maternos contra proteínas fetais e elevações de citocinas pró-inflamatórias em crianças com TEA,

apontando para a interferência desses agentes na formação dos circuitos neurais, o que pode agravar os déficits comportamentais (8,9).

A ativação crônica da microglia, célula imune do sistema nervoso central, sugere um processo de neuroinflamação persistente, que reforça a urgência em investigar as interações sistema imunológico-cérebro no desenvolvimento do transtorno (6). Diante desses avanços e da complexidade do quadro clínico, compreender o papel das desordens imunológicas na gênese do TEA é crucial para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas precoces e intervenções terapêuticas específicas. A identificação e validação de biomarcadores imunológicos emergem como ferramentas promissoras para melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados e oferecer suporte adequado às suas famílias (10).

Portanto, o objetivo deste trabalho é investigar o papel das desordens imunes na etiologia do TEA, analisando a relação entre alterações imunológicas e o desenvolvimento de sintomas do transtorno.

MÉTODOS

TIPO DE ESTUDO

Este estudo caracteriza-se como uma revisão sistemática da literatura, registrada no banco de dados PROSPERO sob o número CRD420251067439. A abordagem metodológica foi rigorosa, seguindo as diretrizes do protocolo PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), garantindo a transparência e a reprodutibilidade dos processos. Essa metodologia visa fornecer uma visão clara e fundamentada sobre as interações entre esses fatores, a fim de orientar futuras investigações e práticas clínicas.

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos originais de natureza observacional e experimental que abordaram explicitamente a relação entre o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e fatores imunológicos, tais como distúrbios imunológicos, neuroinflamação e autoimunidade. Os delineamentos considerados englobaram estudos transversais, coorte, clínicos, laboratoriais e translacionais.

Especificamente, foram incluídos estudos moleculares em modelos celulares humanos, pesquisas experimentais com amostras clínicas de crianças com TEA, análises experimentais

in vitro, estudos clínico-laboratoriais, além de estudos translacionais que integraram dados de modelos animais e humanos para aprofundar a compreensão dos mecanismos biológicos subjacentes ao TEA.

Essa diversidade metodológica possibilitou uma análise abrangente e integrada, desde a investigação de processos moleculares e celulares até questões clínicas, refletindo os múltiplos níveis de complexidade envolvidos na interação entre o sistema imunológico e o TEA.

A pesquisa restringiu-se a estudos publicados entre 2015 e 2025, nos idiomas português e inglês. Também foram selecionados estudos mistos, que contemplaram populações humanas e animais. Foram excluídos estudos duplicados nas bases de dados, artigos de revisão narrativa, revisões sistemáticas, metanálises, editoriais, cartas ao editor, teses, dissertações, relatos de caso e séries de casos. Também foram excluídos trabalhos que não abordaram diretamente a associação entre TEA e fatores imunológicos, aqueles com dados insuficientes para eliminação ou análise, e publicações em idiomas diferentes do português e inglês.

Fontes de informação

Para a obtenção dos dados, foram consultadas bases de dados eletrônicas amplamente reconhecidas pela sua relevância e abrangência nas áreas de saúde e neurociências. As bases PubMed e MEDLINE foram escolhidas por sua relevância na literatura biomédica, oferecendo acesso a artigos revisados por pares sobre Transtorno do Espectro Autista, desordens imunes, neuroinflamação e autoimunidade. Adicionalmente, foi utilizada a base SciELO e Lilacs, que contém publicações relevantes da América Latina e do Caribe, com foco nas especificidades da realidade de saúde da região, abrangendo artigos em português, espanhol e inglês. Além disso, foi realizada a busca manual nas listas de referências dos artigos selecionados, para identificar estudos relevantes que não foram recuperados nas buscas eletrônicas.

Busca

A busca foi realizada utilizando descritores extraídos das plataformas MeSH (Medical Subject Headings) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), vocabulários controlados que garantem buscas mais precisas nas bases científicas. Os descritores selecionados para a pesquisa foram: “Autism Spectrum Disorder” (Transtorno do Espectro Autista), “Immune Disorders” (Desordens Imunes), “Neuroinflammation” (Neuroinflamação) e “Autoimmunity”

(Autoimunidade). A estratégia de busca foi elaborada combinando esses descritores utilizando operadores booleanos. A busca foi formulada como: ("Transtorno do Espectro Autista" OR "Distúrbios do Espectro Autista") AND ("Desordens Imunes" OR "Disfunção Imunológica") e em inglês ("Autism Spectrum Disorder" OR "Autism Spectrum Disorders") AND ("Immune Disorders" OR "Immune Dysfunction"). Todo o processo foi documentado em uma planilha eletrônica, detalhando as estratégias de busca utilizadas, o número de artigos recuperados em cada base e os critérios de Inclusão: estudos originais observacionais (transversal/coorte) e experimentais/laboratoriais que relacionassem TEA a marcadores ou mecanismos imuno inflamatórios. Exclusão: revisões, metanálises, editoriais, relatos de caso e duplicatas., garantindo a transparência e reprodutibilidade do processo de busca.

Seleção de estudos

A seleção dos estudos foi realizada de forma sistemática, seguindo uma abordagem em duas fases. Na primeira fase, foram coletados os registros identificados nas bases de dados, e os registros duplicados foram removidos. A triagem dos títulos e resumos foi conduzida por dois revisores independentes, que avaliaram os estudos conforme os critérios de inclusão e exclusão definidos. Na segunda fase, os estudos selecionados passaram pela leitura integral para confirmar sua elegibilidade. Em caso de discordância entre os revisores, a decisão final foi tomada por um terceiro revisor, garantindo a imparcialidade do processo. Apenas estudos originais, que abordaram explicitamente os temas relacionados ao Transtorno do Espectro Autista (TEA), desordens imunes, neuroinflamação e autoimunidade, foram incluídos.

6

Processo de coleta e itens de dados

Os dados extraídos dos artigos selecionados foram organizados em uma planilha eletrônica de forma sistemática, garantindo a integridade e comparabilidade das informações. Os itens extraídos incluíram: autores, ano de publicação, tipo de estudo, população científica, objetivos, métodos utilizados e principais resultados observados. Essa organização permitiu identificar e categorizar os principais temas e padrões emergentes relacionados à neuroinflamação, autoimunidade e outras desordens imunológicas no Transtorno do Espectro Autista (TEA). Além disso, possibilitou a análise das estratégias de manejo e intervenções discutidas nos estudos, bem como a identificação de tendências e lacunas na literatura.

Qualidade de cada estudo

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por meio de instrumentos reconhecidos internacionalmente, adequados ao tipo de delineamento adotado em cada pesquisa. Para os estudos observacionais (transversais, de coorte e caso-controle), aplicou-se o checklist do Joanna Briggs Institute (JBI), que considera critérios como adequação e representatividade da amostra, definição clara dos critérios de inclusão, validade e confiabilidade das medidas, rigor na coleta e análise dos dados, controle de vieses e comparabilidade entre grupos. Essa ferramenta assegurou uma avaliação sistemática e crítica da qualidade dos estudos humanos incluídos.

Nos estudos experimentais, empregou-se o rob 2.0 (Risk of Bias 2.0), focando na avaliação do risco de viés, incluindo aspectos como controle de randomização, aderência, seguimento e relato dos resultados. Para os trabalhos laboratoriais, foram consideradas ainda a reprodutibilidade dos experimentos, o controle de vieses e a adequação dos modelos experimentais (animais ou culturas celulares) utilizados, avaliando sua relevância para a compreensão das alterações imunológicas e neuroinflamatórias associadas ao TEA, bem como sua aplicabilidade ao contexto humano.

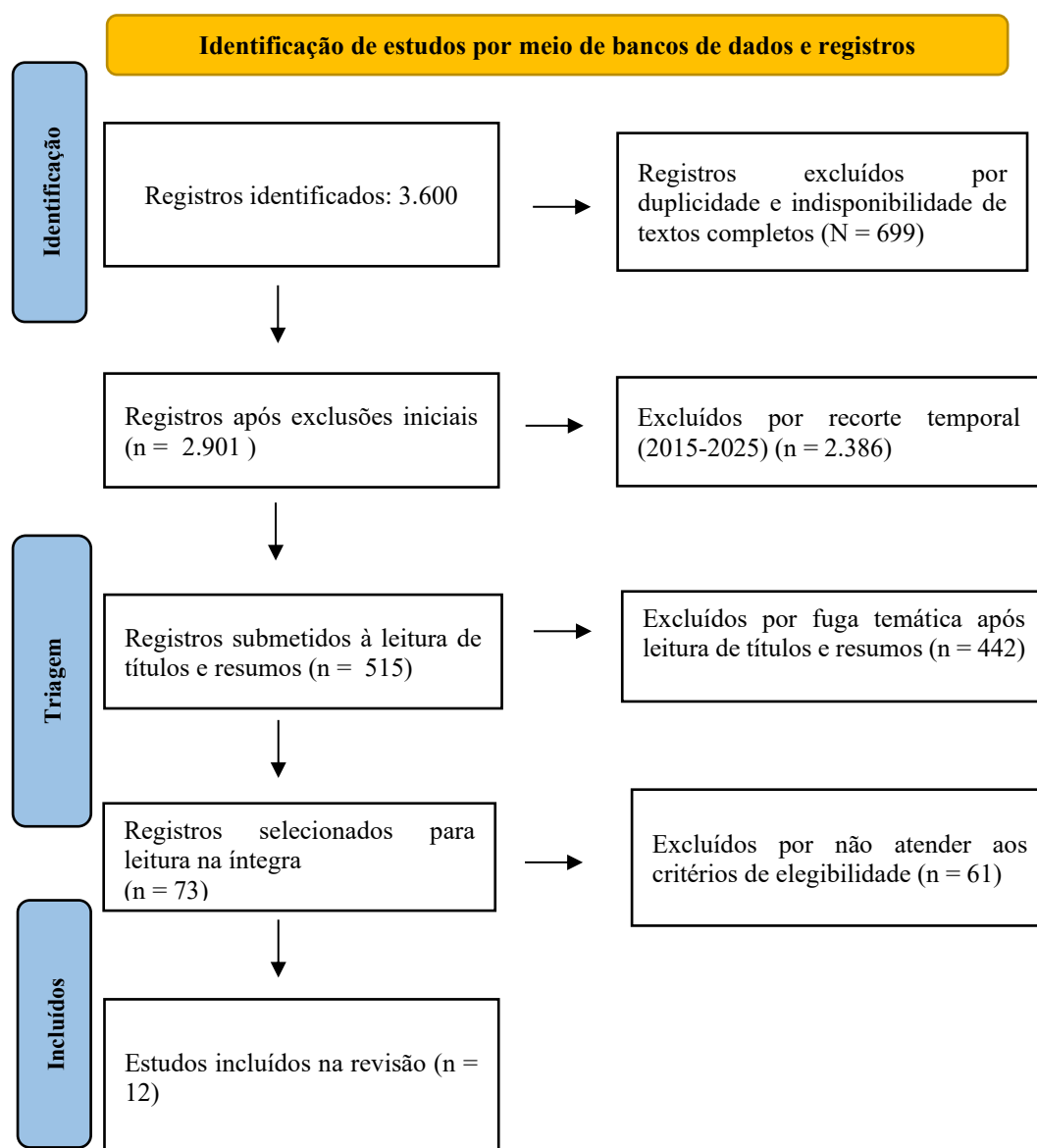
Além disso, analisou-se a clareza e o rigor das metodologias empregadas na coleta de dados, com atenção às descrições detalhadas de reagentes, equipamentos e protocolos laboratoriais, garantindo a confiabilidade dos dados obtidos. Essa abordagem integrada possibilitou uma avaliação consistente e robusta da qualidade das evidências, fundamentando as conclusões do estudo e oferecendo suporte sólido para pesquisas futuras sobre o TEA.

7

RESULTADOS

A busca foi realizada entre julho e setembro de 2025, resultando em 3.600 registros inicialmente identificados. Após a exclusão de 699 registros por duplicidade e indisponibilidade de textos completos, e a exclusão adicional de 2.386 estudos por não estarem dentro do recorte temporal (2015-2025), encontrados 515 registros para a próxima etapa. Na triagem do título e resumo, foram avaliados esses 515 registros, dos quais 442 foram excluídos por não atenderem aos critérios temáticos e metodológicos, restando 73 estudos para leitura completa. Após a avaliação dos textos na íntegra, 61 estudos foram excluídos por não preencherem os critérios de elegibilidade, restando 12 estudos que foram incluídos na revisão (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção do material do estudo



Fonte: Próprios autores, 2026

Os estudos incluídos nesta revisão, publicados entre 2018 e 2025, totalizaram doze trabalhos com diferentes delineamentos e enfoques metodológicos. A maior parte das pesquisas envolveu crianças e adolescentes com diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista (TEA), analisando desde marcadores imunológicos periféricos até perfis inflamatórios celulares. As amostras dos estudos clínicos variaram conforme cada coorte ou levantamento populacional,

enquanto os estudos experimentais utilizaram abordagens celulares, moleculares e análises transcritômicas.

Dos doze estudos identificados, sete (58,3%) apresentaram delineamento observacional, incluindo coortes nacionais, estudos analíticos transversais e investigações clínicas que exploraram relações entre condições imunológicas maternas, infecções pré-natais, alterações imunológicas periféricas e manifestações comportamentais associadas ao TEA. Os demais cinco estudos (41,6%) foram experimentais, com foco em vias inflamatórias, expressão gênica em monócitos ativados, modulação de citocinas e mecanismos celulares envolvidos na neuroinflamação.

Os achados convergem para a presença de disfunções imunológicas e assinaturas inflamatórias em parte dos indivíduos avaliados, incluindo aumento da produção de IL-6, alterações em vias de resposta imune e padrões de desregulação transcricional. Esses resultados sugerem a existência de correlações entre fenótipos imunológicos e características comportamentais, especialmente comportamentos repetitivos e restritos. Três estudos destacaram anormalidades consistentes na ativação de monócitos e na expressão de genes relacionados à inflamação, apontando para possíveis biomarcadores úteis para a estratificação de risco e compreensão da heterogeneidade do TEA.

9

Para a avaliação da qualidade, os estudos observacionais foram analisados por meio do checklist do Joanna Briggs Institute (JBI), enquanto os estudos experimentais foram avaliados com a ferramenta RoB 2.0. No conjunto, os delineamentos experimentais demonstraram bom controle das variáveis e rigor metodológico, embora suas conclusões permaneçam limitadas pela ausência de validação em larga escala. Já os estudos observacionais contribuíram com evidências relevantes, apesar de limitações relativas ao tamanho das amostras, à heterogeneidade das medidas e ao risco potencial de viés.

As principais características metodológicas e resultados de cada estudo encontram-se organizadas de forma detalhada na Tabela 1.

Tabela 1: Estudos incluídos na revisão Sistemática

Ano	Autor	Objetivo	Método	Resultados	Avaliação da Qualidade	Avaliação Metodológica
2025	Garcia-Cabau <i>et al.</i> (11)	Investigar relação da proteína CPEB4 e disfunções neuronais associadas ao TEA	Experimental molecular	Mis-splicing de microéxon agregação CPEB4 e disfunção	de Alta qualidade; rigor controle	RoB 2: Baixo e risco de viés

Ano	Autor	Objetivo	Método	Resultados	Avaliação da Qualidade	Avaliação Metodológica
2023	Lampiasi <i>et al.</i> (12)	Implicações da polarização macrófago-micróglia na inflamação do TEA	Experimental celular	sináptica ligada ao TEA Papel crítico de M1/M2 na neuroinflamação ligada ao TEA	Boa/alta em modelos celulares	RoB 2: Risco moderado
2023	Usui <i>et al.</i> (13)	Relacionar neuroinflamação e estresse oxidativo com a patogênese do TEA	Experimental	Neuroinflamação e estresse oxidativo associados à gravidade	Qualidade média; extrapolação limitada	RoB 2: Risco moderado
2022	Li <i>et al.</i> (14)	Covariação imuno-comportamental e resposta ao bumetanida em crianças com TEA	Observacional longitudinal	Citocinas periféricas associadas a variação sintomática e resposta terapêutica	Boa qualidade; medidas padronizadas	JB1: 70% ★★★★☆
2022	Nudel <i>et al.</i> (15)	Infecções maternas na gestação e risco de TEA (perspectiva genética iPSYCH)	Observacional com registros nacionais + genética	Associação epidemiológica entre infecção gestacional e TEA; controle genético atenua mas não elimina efeito	Grande base; análise robusta	JB1: 75% ★★★★☆
2022	Nielsen <i>et al.</i> (16)	Autoimunidade materna e infecções precoces vs. risco de TEA	Coorte de base populacional (Dinamarca)	Autoimunidade materna e infecções na 1ª infância associadas a ↑ risco de TEA	Amostra nacional; controle de confundidores	JB1: 80% ★★★★☆
2022	Hughes <i>et al.</i> (17)	Produção de IL-6 por monócitos após ativação TLR em TEA	Experimental	IL-6 aumentada associada a comportamentos repetitivos	Boa qualidade; controle adequado	RoB 2: Baixo risco de viés
2022	Hughes <i>et al.</i> (18)	Expressão gênica em monócitos ativados de crianças com TEA	Experimental (transcritômica)	Desregulação de vias inflamatórias e de tradução	Boa qualidade; n moderado	RoB 2: Baixo risco de viés
2020	Patel <i>et al.</i> (19)	Condições imunes maternas e comorbidades comportamentais em meninos com TEA	Coorte clínica	Condições imunes maternas ↑; associação com comorbidades comportamentais	Boa qualidade; análise consistente	JB1: 70% ★★★★☆
2020	Rose <i>et al.</i> (20)	Populações de células T em crianças com TEA e sintomas GI	Observacional analítico transversal	Alterações de subpopulações T associadas a sintomas GI	Boa; amostra limitada	JB1: 60% ★★★★☆
2019	Lydholm <i>et al.</i> (21)	Infecções parentais (antes/durante/depois da gestação) e transtornos mentais nos filhos (inclui TEA)	Coorte nacional (Dinamarca)	Infecções maternas na gestação associadas a ↑ risco de TEA entre desfechos	Amostra nacional; ajuste amplo	JB1: 80% ★★★★☆

Ano	Autor	Objetivo	Método	Resultados	Avaliação da Qualidade	Avaliação Metodológica
2018	Hornig et al. (22)	Febre pré-natal e risco de TEA (dose-resposta)	Coorte prospectiva (MoBa, Noruega)	Febre no 2º trimestre associada a ↑ risco de TEA; tendência dose-resposta	Prospectivo; medidas detalhadas	JB1: 80% ★★★★★

Notas: As estrelas representam a proporção de critérios metodológicos atendidos segundo o JB1. ★★★★★ = alta qualidade (75-89% dos critérios); ★★★★★ = qualidade moderada (60-74%); ★★★★★ = baixa qualidade (50-59%); ★★★★★ = muito baixa (<50%).

Fonte: Próprios autores, 2025

DISCUSSÃO

Os estudos primários incluídos apoiam a hipótese de que um eixo imune-neuroinflamatório participa de maneira relevante da fisiopatologia do TEA, embora persistam heterogeneidades quanto à magnitude dos efeitos, à sua especificidade fenotípica e, sobretudo, à tradutibilidade clínica desses achados. Em linhas gerais, as evidências se distribuem em três frentes complementares: (i) mecanismos celulares e vias moleculares em modelos experimentais; (ii) marcadores periféricos e correlações clínicas em amostras humanas; e (iii) influências maternas e contextuais durante a gestação/primeira infância que modulam a programação do neurodesenvolvimento.

11

1) Mecanismos celulares e vias moleculares (laboratório e modelos)

As evidências provenientes de estudos experimentais indicam que alterações celulares e moleculares desempenham papel central na fisiopatologia do TEA, atuando sobre processos fundamentais do neurodesenvolvimento. Esses mecanismos não atuam de forma isolada, mas convergem em trajetórias biológicas compartilhadas que envolvem regulação pós-transcricional, respostas inflamatórias periféricas, polarização imune e aumento do estresse oxidativo. O estudo de Garcia-Cabau e colaboradores descreve um dos mecanismos moleculares mais robustos ao demonstrar que a proteína CPEB4 apresenta splicing disfuncional, resultando em agregação proteica e desregulação de redes gênicas essenciais para a formação sináptica¹¹. Essa alteração compromete a maturação de circuitos neurais desde fases iniciais do desenvolvimento e, por se tratar de um mecanismo regulatório upstream, potencializa outras cascatas inflamatórias e desorganiza a homeostase neuronal, criando um ambiente de maior vulnerabilidade biológica.

A dimensão imunológica também representa um componente central nesse processo. Em estudos com monócitos de crianças com TEA, observou-se hiperprodução de IL-6 após ativação por receptores Toll-like, indicando que o sistema imune periférico está predisposto a respostas inflamatórias exacerbadas¹⁷. Essa hiper-reatividade não parece ocorrer de maneira episódica, pois análises transcricionais revelam assinaturas pró-inflamatórias amplas e estáveis, compatíveis com um estado basal de ativação imune¹⁸. Esse padrão sugere que estímulos ambientais comuns podem desencadear respostas inflamatórias desproporcionais, capazes de influenciar o microambiente neural por meio de sinalizações sistêmicas que ultrapassam as barreiras entre sistema imune e sistema nervoso.

Esses achados se articulam com evidências provenientes de modelos celulares, nos quais Lampiasi e colaboradores identificaram um perfil inflamatório do tipo M₁, caracterizado pela maior liberação de citocinas e mediadores inflamatórios¹². Esse fenótipo, observado em macrófagos e micróglias ativadas, compromete processos essenciais para a organização de circuitos neurais, como a sinaptogênese e a poda sináptica. Embora derivados de modelos *in vitro*, tais resultados fornecem suporte mecanístico relevante para compreender como ambientes pró-inflamatórios podem interferir na estabilidade funcional de circuitos neurais em desenvolvimento. Paralelamente, o estudo de Usui demonstra que o estresse oxidativo compõe um eixo adicional nesse processo, evidenciando que espécies reativas de oxigênio intensificam vias inflamatórias enquanto a própria inflamação aumenta a produção de radicais livres¹³. Esse ciclo de retroalimentação impacta negativamente a maturação sináptica, prejudica a integridade de dendritos e axônios e favorece a formação de circuitos neurais imaturos ou disfuncionais, padrões frequentemente descritos em estudos neuroanatômicos de crianças com TEA.

Considerando o conjunto dessas evidências, emerge um modelo integrado no qual alterações pós-transcricionais, hiper-reatividade imune periférica, polarização celular inflamatória e estresse oxidativo se articulam como eixos interdependentes capazes de modular o desenvolvimento cerebral. Esses mecanismos, embora distintos, convergem para afetar a arquitetura sináptica e a organização funcional do cérebro ao longo de fases críticas do neurodesenvolvimento, sustentando a noção de que o TEA pode resultar da interação entre processos regulatórios e inflamatórios que atuam de maneira combinada e progressiva.

2) Marcadores periféricos e correlações clínicas (amostras humanas)

As evidências provenientes de estudos clínicos e analíticos mostram que fatores imunológicos periféricos se associam de maneira consistente a manifestações comportamentais, sintomas clínicos e variações de gravidade no TEA. Esses achados reforçam que o sistema imune periférico, mesmo avaliado fora do sistema nervoso central, reflete processos biológicos capazes de influenciar o neurodesenvolvimento e a expressão fenotípica das crianças afetadas.

Uma das evidências mais sólidas desse eixo provém da análise de citocinas inflamatórias em crianças com TEA. Em estudo clínico, níveis de IL-6 e TNF- α apresentaram correlação com flutuações comportamentais e com a resposta terapêutica ao bumetanida, indicando que perfis inflamatórios mais elevados se associam a maior variabilidade sintomática ao longo do tempo¹⁴. Esses achados reforçam o potencial dos biomarcadores inflamatórios como indicadores de estratificação clínica e preditores de resposta terapêutica.

Outra linha de evidência relaciona o sistema imune periférico a manifestações gastrointestinais, frequentemente relatadas em crianças com TEA. Em estudo transversal, foram identificadas alterações em subpopulações de células T associadas tanto à presença quanto à intensidade desses sintomas, sugerindo que queixas gastrointestinais podem decorrer de disfunções imunológicas mensuráveis, e não apenas de fatores comportamentais ou dietéticos²⁰. Esse resultado contribui para a compreensão do TEA como uma condição multissistêmica.

As condições imunológicas maternas também se mostram relevantes para o perfil clínico infantil. Em estudo clínico, mães de meninos com TEA apresentaram maior frequência de doenças autoimunes, e essa condição esteve associada a comorbidades comportamentais nas crianças, incluindo dificuldades emocionais e de regulação¹⁹. Esses achados indicam que o histórico imunológico materno influencia não apenas o risco de TEA, mas também a heterogeneidade sintomática observada ao longo do desenvolvimento.

Evidências adicionais provêm de estudos experimentais com monócitos humanos. Observou-se que a hiperprodução de IL-6 após ativação via receptores Toll-like estava associada a maior presença de comportamentos repetitivos¹⁷, sugerindo que padrões de ativação imune influenciam manifestações comportamentais específicas. Complementando esse achado, análises transcricionais revelaram assinaturas inflamatórias persistentes,

caracterizando um estado crônico de hiper-reatividade imunológica¹⁸. Essa estabilidade no perfil inflamatório contribui para compreender por que certos biomarcadores permanecem elevados ao longo do tempo e como se associam a padrões comportamentais.

De forma integrada, os estudos desta categoria mostram que marcadores sanguíneos, como citocinas inflamatórias, perfis de células T e assinaturas moleculares, refletem processos biológicos que modulam sintomas, comorbidades e variações clínicas do TEA. Essa perspectiva reforça que o transtorno não deve ser compreendido apenas como um fenômeno cerebral isolado, mas como o resultado de interações complexas entre imunidade periférica, predisposições neurobiológicas e fatores clínicos individuais.

3) Influências maternas e programação do neurodesenvolvimento (coortes/registro)

As evidências provenientes de estudos observacionais de grande escala indicam que exposições imunológicas maternas e eventos infecciosos durante a gestação ou a primeira infância constituem importantes moduladores do risco de TEA. Esses estudos reforçam que fatores ambientais inflamatórios, quando presentes em períodos críticos do desenvolvimento, interagem com predisposições genéticas e podem alterar trajetórias neurobiológicas fundamentais para a organização cerebral.

O estudo conduzido por Nudel utilizou dados da coorte genética iPSYCH para investigar a relação entre infecções maternas na gestação e o risco de TEA. Mesmo após o controle rigoroso por variáveis familiares e genéticas, as infecções maternas mantiveram associação significativa com o aumento do risco do transtorno¹⁵. Esse achado sugere que o ambiente inflamatório intrauterino funciona como um modulador independente, capaz de influenciar a programação imunológica e neural do feto.

De forma complementar, Nielsen avaliou uma extensa coorte dinamarquesa e demonstrou que tanto doenças autoimunes maternas quanto infecções na primeira infância aumentam a probabilidade de diagnóstico de TEA¹⁶. A manutenção dessa associação mesmo após ajustes por múltiplos confundidores reforça a plausibilidade de que eventos inflamatórios precoces desempenham papel causal na modulação do neurodesenvolvimento.

A perspectiva transgeracional também aparece em estudos populacionais. Em uma coorte nacional, Lydholm observou que infecções maternas antes e durante a gestação estavam associadas não apenas ao aumento de risco de TEA, mas também de outros transtornos mentais

na prole²¹. Esse padrão sugere que a inflamação materna pode afetar sistemas neurais sensíveis por meio de mecanismos que alteram a maturação neurológica em fases pré e perinatais.

Evidências de coortes prospectivas também sustentam essa relação. Na coorte norueguesa MoBa, episódios de febre materna no segundo trimestre mostraram associação clara com maior risco de TEA, apresentando inclusive um gradiente dose-resposta²². A relevância desse período se justifica por coincidir com fases críticas de diferenciação neural e consolidação de vias imunológicas fetais, o que torna o cérebro particularmente vulnerável a insultos sistêmicos.

No campo clínico, Patel observou que mães de meninos com TEA apresentavam maior prevalência de doenças autoimunes, e que essa condição se associava a comorbidades comportamentais na infância, incluindo dificuldades emocionais e de regulação²⁰. Embora não seja um estudo populacional, ele acrescenta evidências de que o ambiente imunológico materno pode exercer influências duradouras sobre a expressão comportamental do TEA.

Quando consideradas em conjunto, essas evidências apontam para um modelo em que infecções, febre e condições autoimunes maternas funcionam como gatilhos biológicos capazes de modular o desenvolvimento neuroimunológico desde o período intrauterino. Esse modelo integra fatores genéticos, ambientais e imunológicos, mostrando que o risco de TEA não deriva de um único evento, mas da confluência entre vulnerabilidades herdadas e ambientes inflamatórios vivenciados em fases de alta plasticidade do neurodesenvolvimento.

CONCLUSÃO

O objetivo deste estudo foi investigar o papel das desordens imunes na etiologia do Transtorno do Espectro Autista (TEA), analisando como as alterações imunológicas podem influenciar o desenvolvimento e a expressão fenotípica do transtorno. Os resultados demonstraram que mecanismos imuno-inflamatórios, como a ativação de células imunes periféricas e neuroinflamação, estão fortemente associados ao TEA, sugerindo que esses fatores desempenham um papel relevante na sua manifestação clínica.

Além disso, as evidências apontam para a importância das exposições maternas, como infecções e autoimunidade, no aumento do risco de TEA, reforçando a necessidade de mais estudos para validar biomarcadores imunológicos específicos e entender melhor os processos subjacentes. Essas descobertas sublinham a urgência de estratégias diagnósticas mais precisas

e terapias direcionadas para tratar o TEA com base nos mecanismos imunológicos identificados.

REFERENCIAS

1. MAENNER MJ, Shaw KA, Baio J, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years, ADDM Network, 11 sites, United States, 2020. *MMWR Surveill Summ.* 2023;72(2):1-14. doi: 10.15585/mmwr.ss7202a1.
2. PAULA CS, Ribeiro SH, Fombonne E, Mercadante MT. Brief report: prevalence of pervasive developmental disorder in Brazil: a pilot study. *J Autism Dev Disord.* 2011;41(12):1738-1742. doi: 10.1007/s10803-011-1200-6.
3. FERNANDES AC, Campos AC, et al. Sports Stars Brazil in children with autism spectrum disorder: feasibility RCT protocol. *PLoS One.* 2023;18(11):e0291488. doi: 10.1371/journal.pone.0291488.
4. ESTES ML, McAllister AK. Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(8):469-486. doi: 10.1038/nrn3978.
5. Careaga M, Van de Water J, Ashwood P. Immune dysfunction in autism: a pathway to treatment. *Neurotherapeutics.* 2010;7(3):283-292. doi: 10.1016/j.nurt.2010.05.003.
6. LI Q, Qi C, Zhu J, et al. The immuno-behavioural covariation associated with the treatment response to bumetanide in young children with autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry.* 2022;12:466. doi: 10.1038/s41398-022-01987-x.
7. GOINES P, Ashwood P. The immune system's role in the biology of autism. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(2):111-117. doi: 10.1097/WCO.0b013e328336a01d.
8. PATEL S, Dale RC, Rose D, et al. Maternal immune conditions are increased in males with autism spectrum disorder and are associated with behavioural and emotional comorbidity. *Transl Psychiatry.* 2020;10:286. doi: 10.1038/s41398-020-00976-2.
9. MORRIS-Rosendahl DJ, Crocq MA. Neurodevelopmental disorders, the history and future of a diagnostic concept. *Dialogues Clin Neurosci.* 2020;22(1):65-72. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.1.macrocq.
10. HUGHES HK, Moreno RJ, Ashwood P. Innate immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder (ASD). *FOCUS (Am Psychiatr Publ).* 2024;22(2):229-241. doi: 10.1176/appi.focus.24022004.
11. GARCIA-Cabau C, Bartomeu A, Tesei G, Cheung KC, Pose-Utrilla J, Picó S, et al. Mis-splicing of a neuronal microexon promotes CPEB4 aggregation in ASD. *Nature.* 2025;637(8045):496-503. doi:10.1038/s41586-024-08289-w.
12. LAMPIASI N, Bonaventura R, Deidda I, Zito F, Russo R. Inflammation and the potential implication of macrophage-microglia polarization in human ASD. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2703. doi:10.3390/ijms24032703.

13. USUI N, Kobayashi H, Shimada S. Neuroinflammation and oxidative stress in the pathogenesis of autism spectrum disorder. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5487. doi:10.3390/ijms24065487.
14. HUGHES HK, Onore CE, Careaga M, Rogers S, Ashwood P. Increased IL-6 production by monocytes after Toll-like receptor activation in children with autism spectrum disorder. *Brain Sci.* 2022;12(2):220. doi:10.3390/brainsci12020220.
15. HUGHES HK, Rowland ME, Onore CE, Rogers S, Ciernia A, Ashwood P. Dysregulated gene expression associated with inflammatory and translational pathways in activated monocytes of children with autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):39. doi:10.1038/s41398-021-01766-0.
16. LI Q, Qi C, Zhu J, et al. The immuno-behavioural covariation associated with the treatment response to bumetanide in young children with autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry.* 2022;12:466. doi:10.1038/s41398-022-01987-x.
17. PATEL S, Dale RC, Rose D, et al. Maternal immune conditions are increased in males with autism spectrum disorder and are associated with behavioural and emotional comorbidity. *Transl Psychiatry.* 2020;10:286. doi:10.1038/s41398-020-00976-2.
18. NIELSEN TC, Laursen TM, Benros ME, et al. Association of maternal autoimmune disease and early childhood infections with autism in offspring. *Autism Res.* 2022;15(12):e2824. doi:10.1002/aur.2824.
19. NUDEL R, Hall LS, Appadurai V, et al. Maternal pregnancy-related infections and autism spectrum disorder: the genetic perspective (iPSYCH). *Transl Psychiatry.* 2022;12:503. doi:10.1038/s41398-022-02068-9.
20. LYDHOLM CN, Köhler-Forsberg O, Nordentoft M, et al. Parental infections before, during, and after pregnancy as risk factors for mental disorders in offspring: a nationwide Danish cohort study. *Biol Psychiatry.* 2019;85(4):287–297. doi:10.1016/j.biopsych.2018.09.011.
21. HORNIG M, Bresnahan M, Che X, et al. Prenatal fever and autism risk. *Mol Psychiatry.* 2018;23(3):759–766. doi:10.1038/mp.2017.119.
22. ROSE DR, Yang H, Careaga M, Angkustsiri K, Van de Water J, Ashwood P. T cell populations in children with autism spectrum disorder and comorbid gastrointestinal symptoms. *Brain Behav Immun.* 2020;89:60–70. doi:10.1016/j.bbih.2020.100042.