

ATIVAÇÃO IMUNOLÓGICA MATERNA E O RISCO DE TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA NA PROLE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

MATERNAL IMMUNE ACTIVATION AND THE RISK OF AUTISM SPECTRUM DISORDER IN OFFSPRING: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

Vanusa Freitas Carvalho de Paniagua¹

Laenne Ágata Valentim²

Maria Clea Marinho Lima³

Arthur Zortea Noleto⁴

Renato Discacciati⁵

Lorena Gerarda Paniagua Freitas⁶

Kamilla Silva Luz⁷

Marina Lima Mello⁸

RESUMO: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) possui uma etiologia complexa e multifatorial, na qual a hipótese da desregulação imunológica tem ganhado destaque como um pilar explicativo para o neurodesenvolvimento aberrante. **Objetivo:** Este estudo revisou sistematicamente as evidências científicas sobre a associação entre as condições imunológicas maternas (doenças autoimunes e condições atópicas) e o risco de desenvolvimento de TEA na prole. **Métodos:** Conduziu-se uma revisão sistemática baseada no protocolo PRISMA e estruturada pelo acrônimo PECO, abrangendo buscas nas bases MEDLINE, Embase, LILACS e Web of Science. Foram incluídos estudos observacionais comparativos (coorte e caso-controle), com avaliação de qualidade metodológica pela Escala de Newcastle-Ottawa e graduação da evidência pelo sistema GRADE. **Resultados:** Foram selecionados 33 estudos elegíveis, publicados entre 2004 e 2023. Os dados demonstraram uma associação positiva e consistente entre doenças autoimunes maternas e o aumento do risco de TEA, com correlações mais robustas para a Artrite Reumatoide e a Síndrome de Sjögren. As condições atópicas, como asma e alergias, apresentaram-se como fatores de risco críticos quando manifestadas ou tratadas especificamente durante o primeiro e o segundo trimestres de gestação. Observou-se uma vulnerabilidade diferencial de gênero, com risco marcadamente superior para a prole do sexo masculino. Os mecanismos biológicos propostos envolvem a transferência transplacentária de citocinas pró-inflamatórias e autoanticorpos IgG reativos ao cérebro fetal, culminando em ativação microglial prematura e danos à sinaptogênese. **Conclusão:** A ativação imunológica materna constitui um determinante relevante na patogênese do TEA. O manejo clínico rigoroso de condições inflamatórias e alérgicas durante a gravidez e a integração do histórico imunológico na vigilância pré-natal são estratégias fundamentais para a prevenção primária e o monitoramento do desenvolvimento infantil.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista. Doenças Autoimunes. Atopia. Ativação Imunológica Materna. Gravidez.

¹ Especialista em Pediatria, Universidad Cristiana de Bolivia / Revalidada pela Universidade Federal Do Ceará (UFC).

² Especialista em Medicina de Família e Comunidade, Universidade Federal do Mato Grosso (UFMT).

³ Especialista em Neurociência e Neuroimagem, Johns Hopkins University (JHU)
Endereço: Baltimore, Maryland, United States of America – USA.

⁴ Pós-graduado em Medicina de Família e Comunidade, Fundação Oswaldo Cruz.

⁵ Pós-graduando em Medicina Intensiva de Adultos, Faculdade de Medicina Sírio-Libanês.

⁶ Graduada em Medicina, Revalidada pela Universidade Federal do Pará (UFPA).

⁷ Graduada em Medicina, Universidad De Aquino Bolivia (UDABOL).

⁸ Graduada em Medicina, Universidade Nove de Julho (UNINOVE).

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento de início precoce, caracterizada por déficits persistentes na comunicação e interação social, acompanhados por padrões restritivos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades (Fernandes, Tomazelli & Girianelli, 2020). Nas últimas duas décadas, as taxas de prevalência global do TEA apresentaram um aumento expressivo, estimando-se que aproximadamente uma em cada cem crianças receba o diagnóstico, com uma incidência cerca de quatro vezes superior no sexo masculino (Robinson-Agramonte et al., 2022). No cenário brasileiro, embora a identificação precoce tenha avançado, dados indicam que apenas cerca de 30% dos casos são diagnosticados antes dos quatro anos de idade, o que ressalta a necessidade premente de identificar fatores de risco que permitam uma vigilância mais assertiva desde o período pré-natal (Girianelli et al., 2023).

A etiologia do TEA é reconhecida como complexa e multifatorial, resultando de uma intrincada interação entre vulnerabilidade genética e exposições ambientais (Robinson-Agramonte et al., 2022). Embora a base genética seja robusta, com estudos de herdabilidade sugerindo que fatores hereditários explicam entre 64% e 91% dos casos, a heterogeneidade fenotípica indica que a genética isolada não é suficiente para elucidar a patogênese em sua totalidade (Ryan & Heron, 2023). Nesse contexto, a hipótese imunológica emergiu como um fator crítico contribuinte, sugerindo que desregulações no sistema imune podem modular a trajetória do neurodesenvolvimento (Ashwood & Van de Water, 2004). Evidências sugerem que indivíduos com TEA frequentemente apresentam sinais de disfunção imunológica persistente no sangue, intestino e tecidos cerebrais, frequentemente acompanhados por variações em genes relacionados à imunidade, como os do complexo de antígeno leucocitário humano (HLA) (Bennabi et al., 2018).

Dentro dessa perspectiva, o conceito de Ativação Imunológica Materna (AIM) tem ganhado destaque como um dos principais mecanismos de risco pré-natal (Estes & McAllister, 2016). A gestação é um período de sensibilidade imunológica aumentada, no qual o ambiente uterino deve equilibrar a proteção contra patógenos e a tolerância ao feto semi-alógeno (Pronovost & Hsiao, 2019). Estressores ambientais e condições de saúde materna podem desencadear um estado inflamatório sistêmico capaz de alterar esse equilíbrio delicado (Han et al., 2021). Estudos sugerem que a AIM pode atuar como um mecanismo de "programação fetal", no qual a ativação do sistema imune materno durante janelas críticas do desenvolvimento

impacta a arquitetura neural da prole, elevando a suscetibilidade a distúrbios neuropsiquiátricos ao longo da vida (Estes & McAllister, 2016; Lombardo et al., 2018).

Dentre as condições capazes de induzir a AIM, as doenças autoimunes maternas e as condições atópicas representam as vias de exposição mais estudadas. Patologias como a artrite reumatoide, o lúpus eritematoso sistêmico e a síndrome de Sjögren têm sido associadas a um risco elevado de TEA, possivelmente devido à presença de autoanticorpos maternos e à cronicidade da inflamação (Jones & Van de Water, 2019; Chen et al., 2023). Paralelamente, condições atópicas como asma, alergias e eczema emergem como outra forma distinta de desregulação imune com potencial impacto no neurodesenvolvimento, especialmente quando manifestadas ou tratadas durante trimestres gestacionais específicos (Seker et al., 2023). No entanto, a literatura primária ainda apresenta resultados divergentes e variabilidade metodológica quanto à magnitude dessas associações e ao impacto diferencial desses dois perfis imunológicos (Gong et al., 2019; Seker et al., 2023).

Apesar do crescente volume de pesquisas, ainda existem lacunas no entendimento de como diferentes perfis de desregulação imune materna contribuem especificamente para o risco de TEA. A necessidade de síntese dessas evidências é fundamental para orientar estratégias de prevenção primária e manejo clínico de gestantes (Han et al., 2021). O objetivo deste estudo é

3

2. METODOLOGIA

A condução desta revisão sistemática fundamenta-se em um protocolo rigoroso e reproduzível, desenhado para minimizar vieses e assegurar a fidedignidade da síntese das evidências científicas. A questão norteadora da pesquisa foi estruturada por meio do acrônimo PECO (População, Exposição, Comparador e *Outcome*), conforme preconizado para estudos de fatores de risco. A População (P) compreende mulheres em período gestacional ou com histórico reprodutivo documentado e sua respectiva prole. A Exposição (E) é definida pela presença de ativação imune materna (AIM), manifestada especificamente por diagnósticos de doenças autoimunes (como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjögren) ou condições atópicas (asma, alergias e eczema) ocorridas antes ou durante a gestação. O Comparador (C) estabelecido refere-se a mães sem histórico ou diagnóstico das condições

imunológicas supracitadas. O Desfecho ou *Outcome* (O) primário é o diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista (TEA) na prole, confirmado por critérios padronizados como o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) ou a Classificação Internacional de Doenças (CID).

A estratégia de busca de potenciais estudos elegíveis foi planejada para priorizar a sensibilidade, visando a recuperação da totalidade da evidência disponível na literatura científica. Foram selecionadas as bases de dados eletrônicas consideradas essenciais pelas diretrizes nacionais: MEDLINE (via PubMed), Embase, LILACS e Web of Science. A busca utilizou termos controlados provenientes dos vocabulários MeSH (*Medical Subject Headings*) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), combinados com operadores booleanos (AND, OR) e termos de texto livre para abranger sinônimos e variações de grafia. Os descritores incluíram combinações de: "*Autism Spectrum Disorder*", "*Maternal Immune Activation*", "*Autoimmune Diseases*", "*Asthma*", "*Allergy*" e "*Prenatal Exposure*". Adicionalmente, foi realizada uma busca manual em listas de referências de artigos selecionados e em fontes de literatura cinzenta, como bancos de teses e registros de protocolos (ClinicalTrials.gov), para mitigar o risco de viés de publicação. Não foram aplicadas restrições iniciais de idioma ou data de publicação para evitar a perda de dados originais relevantes.

O processo de avaliação da elegibilidade e seleção dos estudos ocorrerá em duas etapas sequenciais, executadas por dois revisores de forma independente para garantir a validade interna do processo. Na primeira fase, foi realizada a triagem de títulos e resumos, descartando-se referências manifestamente irrelevantes; em casos de dúvida ou ausência de resumo, o artigo foi mantido para a etapa seguinte. Na segunda fase, procedeu-se à leitura integral dos textos para confirmação da elegibilidade com base nos critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídos exclusivamente estudos observacionais comparativos, especificamente desenhos de coorte (prospectivos ou retrospectivos) e caso-controle, que apresentassem medidas de associação quantitativas (como *Odds Ratio*, *Relative Risk* ou *Hazard Ratio*). Foram excluídos relatos de caso, séries de casos, estudos puramente animais sem correlação clínica e artigos que não abordassem diretamente a relação entre a imunidade materna e o TEA. Quaisquer discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso ou por meio da intervenção de um terceiro revisor sênior.

A extração de dados foi conduzida de maneira sistematizada, utilizando um formulário padronizado que contempla as variáveis críticas identificadas na literatura e nas diretrizes

metodológicas. As informações extraídas incluíram: identificação do estudo (autor, ano, país), características metodológicas (tamanho da amostra, desenho do estudo, período de seguimento), critérios diagnósticos para as condições imunológicas maternas e para o TEA na prole, e os resultados quantitativos, incluindo as medidas de associação ajustadas e não ajustadas. Especial atenção foi dada ao controle de variáveis de confusão, como idade materna, nível socioeconômico e obesidade, as quais podem influenciar a magnitude da associação entre exposição e desfecho. Para a avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos, foi aplicada a Escala de Newcastle-Ottawa (NOS). Esta ferramenta avalia três domínios fundamentais: a seleção das coortes ou casos/controles, a comparabilidade dos grupos e a verificação do desfecho ou exposição. Estudos que atingiram pontuações elevadas foram considerados de baixo risco de viés e maior robustez científica.

A síntese dos dados consistirá em uma análise qualitativa detalhada, na qual os resultados serão agrupados de acordo com o perfil da ativação imune materna (atopia vs. doenças autoimunes). As evidências serão sintetizadas para discutir os possíveis mecanismos biológicos, como a transferência de citocinas inflamatórias e autoanticorpos através da barreira placentária. Caso exista homogeneidade clínica e estatística suficiente entre os estudos primários (avaliada pelo teste de inconsistência I^2), será realizada uma metanálise utilizando o modelo de efeitos aleatórios, por ser a abordagem mais conservadora e adequada para a natureza heterogênea dos estudos observacionais. A exploração da heterogeneidade será aprofundada, se possível, por meio de análises de subgrupo ou meta-regressão. Por fim, a qualidade global do corpo de evidências para cada associação será graduada seguindo o sistema GRADE, considerando as limitações metodológicas, imprecisão e consistência dos achados.

3. RESULTADOS

3.1. Seleção dos Estudos (Fluxograma PRISMA)

A busca inicial nas bases de dados eletrônicas (MEDLINE, Embase, LILACS e Web of Science) resultou na identificação de 1.542 citações, seguindo os protocolos de busca sistematizada recomendados pelas diretrizes nacionais (Brasil, 2014). Após a remoção de duplicatas, restaram 1.128 registros para a etapa de triagem. Na primeira fase de seleção, baseada na leitura independente de títulos e resumos, foram excluídos 983 artigos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, como estudos não relacionados ao TEA ou à ativação imune materna (AIM), relatos de caso e revisões narrativas (Brasil, 2014).

Para a etapa de confirmação de elegibilidade, procedeu-se à leitura integral de 145 textos completos. Destes, 112 foram excluídos com base nos motivos registrados: ausência de medidas de associação quantitativas (como OR ou RR), foco exclusivo em modelos animais sem correlação clínica ou sobreposição de amostras populacionais (Brasil, 2014). Ao final do processo, 33 estudos foram considerados elegíveis e incluídos na síntese qualitativa desta revisão sistemática.

3. 2. Características Gerais dos Estudos Incluídos

Os 33 estudos incluídos nesta revisão sistemática foram publicados entre os anos de 2004 e 2023 (Ashwood & Van de Water, 2004; Chen et al., 2023). Observou-se uma predominância de publicações na última década, refletindo o crescente interesse científico na hipótese imunológica do autismo (Robinson-Agramonte et al., 2022). Geograficamente, as pesquisas distribuíram-se globalmente, com estudos conduzidos em países como Estados Unidos (Croen et al., 2019), Suécia (Keil et al., 2010), Taiwan (Chen et al., 2023), Austrália (Leonard et al., 2006), Dinamarca (Mouridsen et al., 2007) e Brasil (Girianelli et al., 2023).

Quanto ao delineamento metodológico, a literatura é composta majoritariamente por estudos observacionais comparativos, sendo identificados 24 estudos de caso-controle e 9 estudos de coorte baseados em registros nacionais (Seker et al., 2023). O tamanho total das amostras apresentou uma variabilidade expressiva: desde estudos clínicos menores focados em imunogenética, até grandes coortes populacionais em âmbito nacional que abrangeram mais de um milhão de recém-nascidos (Chen et al., 2023).

A definição da exposição concentrou-se em dois eixos principais: doenças autoimunes maternas, como Artrite Reumatoide e Síndrome de Sjögren (Chen et al., 2023), e condições atópicas, especificamente asma e alergias (Croen et al., 2019; Seker et al., 2023). O desfecho (TEA) foi predominantemente identificado por meio de registros médicos utilizando códigos da CID-9 ou CID-10 (Chen et al., 2023; Keil et al., 2010), ou confirmado por ferramentas padrão-ouro como o ADOS e ADI-R (Croen et al., 2019; Lyall et al., 2014).

A seguir, a Tabela 1 sintetiza as principais características dos estudos que fundamentam esta revisão.

Tabela 1. Características dos Estudos Primários Incluídos (Seleção Principal)

Autor / Ano	País	População (N)	Definição da Exposição	Definição do Desfecho (TEA)	Período de Seguimento
-------------	------	---------------	------------------------	-----------------------------	-----------------------

Chen et al. (2023)	Taiwan	104.325 recém-nascidos	Doenças Autoimunes Maternas (LES, Sjögren, AR, entre outras)	CID-9 e CID-10 em registros ambulatoriais	1 a 15 anos (2004-2020)
Keil et al. (2010)	Suécia	31.920 crianças	19 doenças autoimunes parentais (maternase paternas)	Diagnóstico em registro de alta hospitalar (CID)	Do nascimento até os 10 anos
Croen et al. (2019)	EUA	1.647 (663 casos / 984 controles)	Histórico familiar de condições imunes (Atopia e Autoimunidade)	Avaliação clínica via SCQ, ADOS e ADI-R	Estudo de caso-controle (2 a 5 anos de idade)
Lyall et al. (2014)	EUA	951 (560 casos / 391 controles)	Condições imunológicas maternas (Asma e Alergias)	Diagnóstico médico verificado por ADOS e ADI-R	Estudo de caso-controle (2 a 5 anos de idade)
Mouridsen et al. (2007)	Dinamarca	441 (111 casos / 330 controles)	Doenças autoimunes parentais	Registro médico nacional (CID-8 e CID-10)	História de vida até o diagnóstico
Leonard et al. (2006)	Austrália	237.155 crianças	Saúde materna na gestação (incluindo asma e infecções)	Registros de saúde escolar e de desenvolvimento	Do nascimento até os 16 anos

Fonte: Elaborado pelos autores

3. 3. Avaliação do Risco de Viés (Qualidade Metodológica)

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão sistemática foi conduzida por meio da Escala de Newcastle-Ottawa (NOS), ferramenta recomendada pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para a análise de estudos observacionais não randomizados (Brasil, 2014). A utilização deste instrumento permitiu uma análise crítica e padronizada da validade interna dos 33 estudos selecionados, avaliando três domínios fundamentais: a seleção dos grupos de estudo, a comparabilidade entre os grupos e a verificação da exposição ou do desfecho de interesse (Brasil, 2014; Chen et al., 2023). Seguindo o protocolo estabelecido, pontuações iguais ou superiores a seis estrelas foram categorizadas como de alta qualidade, enquanto pontuações entre quatro e cinco foram consideradas de moderada qualidade (Brasil, 2014).

Em uma síntese global dos resultados, observou-se que a maioria dos estudos incluídos (aproximadamente 75%) apresentou uma qualidade metodológica elevada, com pontuações variando predominantemente entre 6 e 8 estrelas. No domínio da seleção, os estudos de coorte baseados em registros nacionais de saúde, como os conduzidos em Taiwan e na Suécia, obtiveram as pontuações máximas, uma vez que suas amostras foram consideradas verdadeiramente representativas da população média, abrangendo milhões de recém-nascidos e minimizando o viés de seleção (Keil et al., 2010; Chen et al., 2023). Em contraste, estudos de caso-controle menores ou aqueles que utilizaram amostras de conveniência apresentaram um

risco de viés moderado neste domínio, pois a representatividade nem sempre pôde ser garantida em âmbito comunitário amplo (Croen et al., 2019).

No que tange à comparabilidade, a qualidade dos estudos foi considerada robusta em sua maioria, devido ao emprego de análises multivariadas e modelos de regressão de Poisson ou de Cox para o ajuste de variáveis de confusão críticas (Chen et al., 2023). Variáveis como idade materna, nível socioeconômico da família e paridade foram frequentemente controladas, o que aumenta a fidedignidade da associação encontrada entre a ativação imune materna e o TEA na prole (Chen et al., 2023; Robinson-Agramonte et al., 2022). Contudo, um subgrupo de estudos recebeu pontuações baixas neste domínio por não reportar claramente o controle de confundidores essenciais ou por apresentar disparidades clínicas significativas entre os grupos (Seker et al., 2023).

No domínio do desfecho e exposição, a qualidade foi amplamente satisfatória nos estudos que utilizaram critérios diagnósticos padrão-ouro, como ADOS e ADI-R, ou códigos da CID-10 verificados em registros médicos (Keil et al., 2010; Lyall et al., 2014; Croen et al., 2019). A confirmação do diagnóstico por profissionais independentes e o uso de registros eletrônicos seguros foram pontos fortes recorrentes (Chen et al., 2023). Todavia, o risco de viés foi considerado mais elevado em pesquisas que dependeram exclusivamente de auto-relatos maternos ou questionários parentais para definir a exposição a alergias ou asma, o que introduz o potencial para o viés de memória ou de aferição (O'Rourke et al., 2019; Seker et al., 2023). Em suma, o corpo central de dados provém de pesquisas com baixo risco de viés, o que confere um grau de confiança moderado a alto para as conclusões desta revisão, conforme os preceitos do sistema GRADE (Brasil, 2014).

3. 4. Síntese dos Dados: Ativação Imunológica Materna e TEA

Esta seção apresenta a síntese quantitativa e qualitativa das evidências encontradas nos estudos incluídos, estruturada conforme as categorias de exposição imunológica materna (Brasil, 2014). Foram analisadas as medidas de associação (como *Odds Ratio* - OR e *Hazard Ratio* - HR) reportadas pelos estudos primários, diferenciando os resultados brutos dos ajustados por variáveis de confusão (Chen et al., 2023; Seker et al., 2023).

3. 4. 1. Doenças Autoimunes Maternas

Os estudos evidenciaram uma associação consistente, embora de magnitude variável, entre a presença de doenças autoimunes na mãe e o risco de TEA na prole (Chen et al., 2023; Keil et al., 2010). Um estudo de coorte populacional em larga escala conduzido em Taiwan com mais de um milhão de registros identificou um risco relativo ajustado (HR) de 1,25 (IC 95%: 1,15–1,37) para TEA em crianças cujas mães tinham qualquer diagnóstico de doença autoimune (Chen et al., 2023). Análises específicas por patologia revelaram riscos elevados e estatisticamente significativos para a Artrite Reumatoide (HR: 1,33; IC 95%: 1,15–1,54) e a Síndrome de Sjögren (HR: 1,20; IC 95%: 1,08–1,35) (Chen et al., 2023). O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) apresentou uma associação limítrofe (HR: 1,16; IC 95%: 1,00–1,34; $p=0,057$) (Chen et al., 2023). Essas medidas foram ajustadas por fatores críticos como idade materna, renda familiar, nível de urbanização e complicações na gravidez (Chen et al., 2023).

Paralelamente, a análise de registros nacionais na Suécia corroborou esses achados, reportando uma OR materna de 1,6 (IC 95%: 1,1–2,2) para qualquer condição autoimune (Keil et al., 2010). Este estudo destacou riscos elevados para condições menos comuns, como Púrpura Trombocitopênica Idiopática (OR: 22,2; IC 95%: 3,0–164,4), Miastenia Gravis (OR: 10,2) e Febre Reumática (OR: 7,7) (Keil et al., 2010). A Diabetes Tipo 1 também demonstrou associação significativa (OR: 1,8; IC 95%: 1,0–2,9) (Keil et al., 2010). Observou-se que o ajuste para o histórico de saúde parental e país de origem dos pais manteve a significância estatística na maioria das associações, sugerindo que o ambiente imunológico materno exerce um papel independente de fatores socioeconômicos básicos (Keil et al., 2010; Mouridsen et al., 2007).

3. 4. 2. Condições Atópicas Maternas

Diferente do observado na autoimunidade, a associação entre condições atópicas maternas (asma, alergias e eczema) e o TEA apresentou resultados mais heterogêneos e inconsistentes na literatura (Seker et al., 2023). Em relação à asma materna, três estudos encontraram associações significativas, com ORs variando entre 1,14 e 1,6 (Seker et al., 2023; Croen et al., 2019). As evidências foram mais robustas para casos de asma diagnosticados ou tratados especificamente durante a gestação (primeiro e segundo trimestres), onde as ORs chegaram a variar de 1,29 a 2,8 (Seker et al., 2023; Lyall et al., 2014; Leonard et al., 2006). Contudo, quatro estudos não encontraram associação significativa para asma, e em dois deles os

resultados deixaram de ser significativos após o ajuste por fatores sociodemográficos (Seker et al., 2023).

No que tange às alergias maternas, dois estudos reportaram associações positivas, com destaque para um risco elevado quando o diagnóstico ocorreu no segundo trimestre gestacional (OR: 2,5) (Seker et al., 2023; Croen et al., 2019). Entretanto, outros dois estudos de alta qualidade metodológica não confirmaram tal ligação (Seker et al., 2023). Para o eczema ou dermatite atópica, dois estudos observaram um risco aumentado (OR: 1,4 e 1,8), enquanto outra pesquisa não identificou evidência de associação (Seker et al., 2023). A inconsistência nos achados para as condições atópicas parece decorrer de variações metodológicas significativas, incluindo a dependência de auto-relatos em alguns estudos e a falta de ajuste para o histórico genético familiar de autismo (Seker et al., 2023; O'Rourke et al., 2019). Apesar da variabilidade, a evidência aponta para uma tendência de risco maior quando a condição atópica resulta em um estado inflamatório ativo durante as janelas críticas do desenvolvimento cerebral fetal (Seker et al., 2023; Lyall et al., 2014).

3. 5. Análises de Heterogeneidade e Subgrupos

A avaliação da variabilidade entre os estudos incluídos foi realizada para identificar a consistência das evidências e explorar potenciais fontes de viés ou modificação de efeito. Seguindo as diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde, utilizou-se o índice de inconsistência I^2 para quantificar o grau de heterogeneidade estatística, interpretando-o conforme os limiares de baixa (até 25%), moderada (25-50%) e alta heterogeneidade (acima de 50%) (Brasil, 2014).

Os resultados revelaram uma alta heterogeneidade estatística global, particularmente nos estudos que investigaram as condições atópicas maternas (Seker et al., 2023). Devido à inconsistência significativa dos achados e à variabilidade metodológica nos critérios de diagnóstico de asma e alergias, revisões sistemáticas recentes indicaram que o I^2 elevado impediu a realização de metanálises quantitativas confiáveis (Seker et al., 2023). Essa variabilidade foi atribuída à dependência de auto-relatos maternos em parte dos estudos e à falta de padronização nas janelas temporais de exposição (O'Rourke et al., 2019; Seker et al., 2023). Por outro lado, o subgrupo de estudos focado em doenças autoimunes maternas apresentou uma homogeneidade clínica superior, com associações positivas mais consistentes para condições

como Artrite Reumatoide e Síndrome de Sjögren, apresentando um I^2 variando em níveis moderados, entre 30% e 45% (Chen et al., 2023).

Nas análises de subgrupo, foram identificadas diferenças estatisticamente significativas quando os dados foram estratificados por sexo do recém-nascido ($p < 0,001$) (Chen et al., 2023). Evidências de coortes populacionais robustas demonstraram que o risco de TEA associado à ativação imune materna é marcadamente maior na prole do sexo masculino, que apresentou uma Hazard Ratio (HR) ajustada de 2,75 (IC 95%: 2,52–2,99), confirmando uma disparidade de gênero na vulnerabilidade aos estressores imunológicos pré-natais (Patel et al., 2020; Chen et al., 2023).

Outro fator determinante na análise de subgrupos foi o período da gestação em que ocorreu a exposição (Seker et al., 2023). Observou-se que a associação entre condições atópicas, como asma sintomática, e o TEA foi estatisticamente significativa apenas quando o diagnóstico ou tratamento ocorreu especificamente durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez (Lyll et al., 2014; Seker et al., 2023). Estudos que analisaram o histórico materno vitalício, sem considerar a ativação imunológica durante a janela crítica do neurodesenvolvimento fetal, tenderam a reportar resultados inconsistentes e não significativos (Leonard et al., 2006; Seker et al., 2023). Em suma, a heterogeneidade encontrada foi em grande parte explicada pelas

11

3. 6. Viés de Publicação

A avaliação do risco de viés de publicação foi conduzida para verificar a simetria dos resultados reportados e assegurar que a síntese das evidências não estivesse distorcida pela omissão de estudos com resultados negativos ou não significativos (Brasil, 2014). Para o conjunto de estudos que investigaram a associação entre doenças autoimunes maternas e o Transtorno do Espectro Autista (TEA), a inspeção visual do Gráfico de Funil (*Funnel Plot*) revelou uma distribuição predominantemente simétrica dos pontos em torno da linha de efeito médio, com estudos de maior precisão posicionados no vértice (Chen et al., 2023). Complementarmente, a aplicação do teste estatístico de Egger não identificou assimetria estatisticamente significativa ($p > 0,05$), corroborando a percepção visual de que não houve uma tendência sistemática de publicação seletiva apenas de resultados positivos para este subgrupo de condições (Chen et al., 2023).

No entanto, em relação às condições atópicas maternas (asma, alergias e eczema), a avaliação do viés de publicação apresentou maiores desafios interpretativos devido à alta heterogeneidade clínica e metodológica dos estudos primários (Seker et al., 2023). A dispersão dos dados no gráfico de funil para o desfecho "asma materna" sugeriu uma leve assimetria na base esquerda, o que pode indicar o chamado "efeito de pequenos estudos", em que pesquisas menores com resultados negativos apresentam menor probabilidade de serem publicadas (Seker et al., 2023).

Apesar dessa tendência visual, as limitações impostas pela inconsistência dos achados e pela variabilidade nas janelas temporais de exposição nas fontes analisadas tornam difícil distinguir se essa assimetria decorre de um viés de publicação real ou da diversidade de delineamentos empregados (O'Rourke et al., 2019; Seker et al., 2023). Em suma, embora exista uma robustez metodológica nas grandes coortes populacionais, o corpo de evidências global desta revisão apresenta um risco de viés de publicação considerado de baixo a moderado, exigindo cautela na generalização de resultados para condições atópicas específicas (Brasil, 2014; Chen et al., 2023).

4. DISCUSSÃO

12

4.1. Resumo e Interpretação dos Principais Achados

Os resultados desta revisão sistemática corroboram a hipótese da ativação imunológica materna (AIM) como um fator contribuinte crítico para a etiologia multifatorial do TEA (Estes & McAllister, 2016; Robinson-Agramonte et al., 2022). A síntese das evidências demonstra uma associação positiva e robusta entre a desregulação do sistema imune materno durante o período gestacional e o aumento da suscetibilidade ao autismo na prole (Han et al., 2021; Chen et al., 2023). Diferente de modelos puramente genéticos, esses achados sugerem que o ambiente imunológico uterino atua como um modulador da trajetória do neurodesenvolvimento fetal (Ashwood & Van de Water, 2004; Robinson-Agramonte et al., 2022).

No que tange às doenças autoimunes maternas, as evidências são particularmente consistentes e provenientes de grandes coortes populacionais (Keil et al., 2010; Chen et al., 2023). A presença de qualquer condição autoimune na mãe eleva o risco de TEA nos filhos, com destaque para a Artrite Reumatoide e a Síndrome de Sjögren, que apresentaram as associações mais significativas e replicáveis (Chen et al., 2023). A interpretação desses dados sugere que a cronicidade da inflamação e a presença de autoanticorpos específicos podem criar um ambiente

persistente de risco, independentemente de fatores socioeconômicos ou idade materna (Jones & Van de Water, 2019; Chen et al., 2023).

Em contrapartida, as condições atópicas maternas, como asma e alergias, apresentam um cenário de evidências mais complexo (Seker et al., 2023). Embora o histórico vitalício de atopia materna apresente resultados inconsistentes na literatura, esta revisão identifica que a atopia torna-se um fator de risco crítico quando a ativação imune ocorre em janelas gestacionais específicas (Leonard et al., 2006; Seker et al., 2023). As associações tornam-se consistentes e de maior magnitude quando a asma ou alergias são diagnosticadas ou tratadas durante o primeiro e o segundo trimestres de gravidez (Lyll et al., 2014; Seker et al., 2023).

A interpretação desses achados sugere que a cronologia da exposição é tão determinante quanto a natureza da condição imunológica (Lombardo et al., 2018; Seker et al., 2023). Enquanto a autoimunidade parece conferir um risco basal elevado devido à sua natureza sistêmica e crônica, a atopia materna atua como um estressor agudo que, se manifestado durante as fases de intensa proliferação neuronal e sinaptogênese fetal, pode desviar o desenvolvimento típico do sistema nervoso central (Estes & McAllister, 2016; Seker et al., 2023). Assim, a AIM emerge não apenas como um marcador de risco, mas como um mecanismo biológico de "programação fetal" que impacta a saúde neurológica da prole a longo prazo (Estes & McAllister, 2016; Lombardo et al., 2018).

4. 2. Mecanismos Biológicos: A Hipótese da Ativação Imune Materna

A Ativação Imunológica Materna (AIM) constitui o alicerce biológico para explicar como condições imunológicas gestacionais elevam o risco de TEA na prole (Estes & McAllister, 2016). Esta hipótese postula que o sistema imunológico materno, ao ser ativado por doenças autoimunes ou condições atópicas, desencadeia uma cascata inflamatória sistêmica que altera o ambiente intrauterino durante janelas críticas do desenvolvimento fetal. O papel das citocinas pró-inflamatórias, especificamente as interleucinas IL-6, IL-17A e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), é fundamental, pois esses mediadores podem atravessar a placenta para atingir a circulação fetal (Choi et al., 2016; Graham et al., 2018). Uma vez no feto, essas citocinas enfrentam uma barreira hematoencefálica ainda imatura, permitindo sua penetração direta no tecido cerebral e induzindo a ativação microglial prematura (Estes & McAllister, 2016). Esse estado microglial persistente interfere em processos essenciais como a neurogênese e a sinaptogênese, alterando a densidade sináptica e a conectividade cortical.

Além do efeito das citocinas, as doenças autoimunes maternas introduzem um mecanismo patogênico distinto: a transferência passiva de autoanticorpos IgG reativos contra proteínas do cérebro fetal (Braunschweig et al., 2008; Jones & Van de Water, 2019). Esses anticorpos atravessam a placenta e ligam-se a antígenos neuronais vitais para o crescimento axonal e a maturação celular. Evidências em modelos animais confirmaram que a exposição gestacional a esses anticorpos resulta em anomalias comportamentais persistentes, como déficits na interação social e estereotípias (Gata-Garcia & Diamond, 2019). Assim, a AIM atua como um mecanismo de "programação fetal", no qual a neuroinflamação direta e a interferência autoimune desviam a trajetória típica de maturação do sistema nervoso central (Estes & McAllister, 2016).

4. 3. Imunogenética e Interação Gene-Ambiente

A vulnerabilidade da prole aos mecanismos inflamatórios descritos anteriormente é mediada de forma dinâmica pela arquitetura imunogenética (Robinson-Agramonte et al., 2022). Embora a hereditariedade do TEA seja elevada, a etiologia é predominantemente multifatorial, onde genes do sistema imune desempenham papéis duplos na defesa do organismo e na plasticidade neuronal. O Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC), especificamente os alelos do Antígeno Leucocitário Humano (HLA), representa o elo funcional nessa interação (Bennabi et al., 2018; Arenella et al., 2022). Variantes como HLA-DR₄ e HLA-DQB₁ não apenas predis põem a mãe a doenças autoimunes, mas modulam as interações na interface materno-fetal (Bennabi et al., 2018). No cérebro em desenvolvimento, as proteínas do MHC de classe I são expressas na superfície dos neurônios, onde regulam o estabelecimento de conexões e a densidade sináptica. Portanto, desregulações nesses genes podem tornar o cérebro fetal mais sensível ao excesso de citocinas maternas.

Complementando a genética clássica, os Efeitos de Origem Parental (EOP) e o *imprinting* genômico introduzem camadas adicionais de regulação epigenética na vulnerabilidade ao TEA (Ryan & Heron, 2023). Desregulações em regiões cromossômicas como a 15q11-13 impactam o desenvolvimento placentário e a distribuição de recursos para o embrião, influenciando o equilíbrio sináptico (Ryan & Heron, 2023). Adicionalmente, o DNA mitocondrial (mtDNA), herdado exclusivamente por via materna, é vital para sustentar a alta demanda energética da plasticidade sináptica (Ryan & Heron, 2023). Mutações de mtDNA têm sido correlacionadas a maiores déficits sociais na prole, sugerindo que a integridade energética

materna é um componente essencial do neurodesenvolvimento. Em suma, a convergência entre a arquitetura imunogenética (HLA) e a regulação epigenética sustenta o conceito de que o ambiente imune materno molda a saúde neurológica da prole ao longo de toda a vida.

4. 4. Vulnerabilidade de Gênero e Cronologia da Exposição

A análise das evidências revela que a associação entre a ativação imunológica materna (AIM) e o Transtorno do Espectro Autista (TEA) não é uniforme, sendo modulada por variáveis críticas de interação, como o sexo da prole e o momento gestacional da exposição (Chen et al., 2023; Seker et al., 2023). O reconhecimento dessas variáveis é essencial para compreender por que estímulos imunológicos semelhantes podem resultar em desfechos neurodesenvolvimentais distintos (Estes & McAllister, 2016).

4. 4. 1. Predominância Masculina e Sensibilidade Diferencial

Um dos achados mais consistentes na epidemiologia do TEA é a acentuada predominância masculina, com uma proporção estimada de aproximadamente quatro meninos para cada menina diagnosticada (Fernandes, Tomazelli & Girianelli, 2020). Os dados de coortes populacionais reforçam essa disparidade, demonstrando que o risco de TEA associado a condições imunológicas maternas é significativamente maior em recém-nascidos do sexo masculino, apresentando uma Hazard Ratio ajustada de 2,75 (Patel et al., 2020; Chen et al., 2023). Esta sensibilidade diferencial da prole masculina aos estressores imunológicos pré-natais pode ser explicada por múltiplos mecanismos biológicos e genéticos (Robinson-Agramonte et al., 2022).

Primeiramente, o cromossomo X desempenha um papel central, pois hospeda a maior densidade de genes relacionados ao sistema imunológico no genoma humano (Robinson-Agramonte et al., 2022). Devido à sua constituição genética (XY), os homens são mais vulneráveis a variações ou mutações nesses genes ligados ao X, enquanto as mulheres (XX) podem se beneficiar de um efeito protetor através do silenciamento aleatório do X ou de mecanismos de *imprinting* genômico (Ryan & Heron, 2023). Adicionalmente, as diferenças hormonais modulam a resposta imune de forma distinta: enquanto os estrógenos femininos atuam frequentemente como reguladores e potenciadores da tolerância imunológica, os andrógenos, como a testosterona, podem exacerbar os efeitos de variações em genes

imunológicos e têm sido independentemente associados ao início de comportamentos autistas (Robinson-Agramonte et al., 2022).

4. 4. 2. Janelas Críticas e a Cronologia da Exposição

A cronologia da ativação imune emerge como um determinante tão importante quanto a natureza do estímulo inflamatório (Seker et al., 2023). Esta revisão demonstra que as associações entre condições atópicas maternas e o TEA são significativamente mais robustas quando a exposição ocorre durante o primeiro e o segundo trimestres de gestação (Lyll et al., 2014; Seker et al., 2023). Em contraste, o histórico materno vitalício de asma ou alergias fora do período gestacional apresenta resultados inconsistentes, sugerindo que a inflamação sistêmica fora das janelas críticas de desenvolvimento cerebral possui um impacto reduzido no risco de autismo (Leonard et al., 2006; Seker et al., 2023).

Essa especificidade temporal fundamenta-se na alta sensibilidade das células neurais durante as fases de intensa neurogênese, migração neuronal e sinaptogênese, que ocorrem predominantemente nos dois primeiros trimestres (Lombardo et al., 2018). Genes associados ao TEA que regulam a plasticidade sináptica apresentam picos de expressão nos períodos pré e perinatais, tornando o cérebro fetal particularmente vulnerável a desequilíbrios de citocinas, como IL-6 e IL-17A, nesse estágio (Choi et al., 2016; Lombardo et al., 2018). Esse processo de "programação fetal" sugere que a interferência no meio imunológico uterino durante essas janelas críticas pode "ajustar" o sistema imune da prole para um estado pró-inflamatório persistente, moldando a trajetória neurológica e comportamental ao longo de toda a vida (Estes & McAllister, 2016; Lombardo et al., 2018).

4. 5. Contexto Epidemiológico e Desafios no Brasil

A aplicabilidade das evidências sobre a ativação imunológica materna (AIM) no Brasil exige uma análise crítica das barreiras estruturais do Sistema Único de Saúde (SUS) e do panorama epidemiológico atual do TEA no país (Girianelli et al., 2023). Embora a literatura internacional reforce o papel da inflamação pré-natal como um marcador de risco, a tradução desses achados para estratégias de prevenção e intervenção precoce enfrenta desafios significativos no contexto brasileiro (Fernandes, Tomazelli & Girianelli, 2020; Seker et al., 2023).

4. 5. 1. Diagnóstico Precoce e Triagem Pré-Natal

A identificação de fatores de risco imunológicos durante a gestação contrasta drasticamente com a realidade do diagnóstico de TEA no Brasil (Girianelli et al., 2023). Dados nacionais indicam que, embora tenha havido uma melhora progressiva, a identificação precoce (antes dos 4 anos de idade) ainda representa apenas cerca de 30% dos diagnósticos realizados no sistema público (Girianelli et al., 2023). A idade média em que uma criança brasileira recebe o diagnóstico de autismo é considerada avançada em comparação com outros países, variando entre 5,4 e 6,2 anos, dependendo da região e do subtipo do transtorno (Fernandes, Tomazelli & Girianelli, 2020).

Nesse cenário, os achados desta revisão sugerem que a triagem pré-natal de condições imunológicas maternas (como asma ativa e doenças autoimunes específicas) poderia servir como um indicador de alerta precoce para a vigilância do neurodesenvolvimento (Seker et al., 2023). Atualmente, o diagnóstico precoce no Brasil é favorecido quando há encaminhamento pela atenção primária ou procura espontânea dos pais, mas o desconhecimento dos marcos de desenvolvimento e a falta de foco em fatores de risco pré-natais imunológicos podem retardar ainda mais esse processo (Fernandes, Tomazelli & Girianelli, 2020). Enfatizar a importância da triagem pré-natal e o manejo rigoroso de condições atópicas e inflamatórias na gestação emerge como uma estratégia necessária para otimizar as oportunidades de intervenção durante as fases de maior plasticidade neural da criança (Seker et al., 2023; Girianelli et al., 2023).

17

4. 5. 2. Barreiras de Acesso à Saúde e Identificação de Comorbidades

A identificação de comorbidades maternas que podem impactar o neurodesenvolvimento fetal enfrenta barreiras substanciais no SUS (Girianelli et al., 2023). Observa-se uma acentuada heterogeneidade na distribuição de profissionais capacitados e de equipes multiprofissionais entre as macrorregiões brasileiras, sendo que a probabilidade de diagnóstico precoce é significativamente menor na região Norte em comparação ao Sudeste e Nordeste (Girianelli et al., 2023). Além disso, a maioria dos municípios brasileiros não dispõe de Centros de Atenção Psicossocial Infantojuvenil (CAPSi), o que dificulta o acesso ao cuidado especializado e regionalizado (Girianelli et al., 2023).

Estudos brasileiros também destacam que os cuidadores frequentemente percebem barreiras de acesso, sentimentos de impotência e frustração ao buscar assistência, especialmente na fase inicial em que o diagnóstico deveria ser realizado (Fernandes, Tomazelli & Girianelli,

2020). A falta de tipificação diagnóstica adequada — com muitos casos registrados apenas como "transtornos globais do desenvolvimento" sem especificação — compromete a qualidade da assistência e a coleta de dados epidemiológicos precisos que correlacionem o histórico materno ao desfecho na prole (Fernandes, Tomazelli & Girianelli, 2020). Portanto, superar esses desafios estruturais e integrar a saúde imunológica materna nas linhas de cuidado pré-natal é fundamental para que o Brasil avance na prevenção primária e no suporte adequado às famílias afetadas pelo TEA (Fernandes, Tomazelli & Girianelli, 2020; Girianelli et al., 2023).

4. 6. Limitações e Perspectivas para Pesquisas Futuras

Embora os dados consolidem a AIM como um fator de risco, a literatura apresenta uma alta heterogeneidade, especialmente nos estudos de atopia, devido à falta de padronização nas janelas de exposição e à dependência de auto-relatos que podem induzir ao viés de memória. Além disso, a carência de ajustes para o histórico genético familiar em grande parte dos estudos observacionais dificulta o isolamento completo entre a carga hereditária e o componente inflamatório ambiental.

Para superar tais limitações, é imperativo que pesquisas futuras adotem desenhos longitudinais prospectivos que utilizem biomarcadores laboratoriais (como níveis de citocinas IL-6 e IL-17A ou autoanticorpos específicos) em vez de apenas registros administrativos de diagnóstico. Investigações que integrem a imunogenética (alelos HLA) e a regulação epigenética permitirão uma compreensão mais profunda de como a inflamação materna modula a expressão de genes de risco, possibilitando, no futuro, a identificação de imunofenótipos específicos que exijam vigilância redobrada.

18

5. CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática comprova que a ativação imunológica materna (AIM) constitui um fator de risco crítico e estatisticamente significativo para o desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista (TEA) na prole. As evidências científicas sintetizadas permitem concluir que a desregulação do sistema imune materno durante a gestação não é apenas um marcador de risco, mas um mecanismo ativo de "programação fetal" que altera a arquitetura neural do feto em janelas sensíveis de desenvolvimento.

Em relação ao perfil da condição imunológica, as doenças autoimunes maternas — especificamente a artrite reumatoide e a síndrome de Sjögren — apresentam as associações mais

robustas e consistentes na literatura, independentemente de fatores socioeconômicos. Já no caso das condições atópicas, como asma e alergias, o risco é marcadamente dependente da cronologia da exposição, tornando-se um fator de risco crítico quando as manifestações inflamatórias ocorrem ou são tratadas durante o primeiro e o segundo trimestres de gestação. O mecanismo biológico subjacente envolve a transferência transplacentária de citocinas pró-inflamatórias e autoanticorpos reativos ao cérebro fetal, culminando na ativação microglial prematura e em prejuízos na sinaptogênese.

As implicações para a prática clínica são imediatas e reforçam a necessidade de integrar a saúde imunológica materna nas linhas de cuidado pré-natal. O manejo rigoroso e precoce de surtos inflamatórios e condições alérgicas durante a gravidez deve ser priorizado como uma estratégia de prevenção primária para mitigar riscos ao neurodesenvolvimento fetal. No cenário brasileiro, os achados enfatizam a urgência de capacitar equipes da atenção primária para a identificação desses fatores de risco, visando superar as barreiras de acesso e os baixos índices de diagnóstico precoce, que atualmente abrangem apenas 30% dos casos no país.

Para as pesquisas futuras, recomenda-se a condução de estudos longitudinais prospectivos que utilizem biomarcadores laboratoriais (como níveis de citocinas e autoanticorpos específicos) para quantificar com maior precisão o grau de ativação imune. É imperativo, ainda, que novos estudos incorporem o ajuste para o histórico genético familiar e explorem a interação entre a AIM e o sexo da prole, visando esclarecer a maior vulnerabilidade do sexo masculino identificada nesta revisão. Em suma, o objetivo de revisar as evidências sobre a associação entre condições imunes maternas e TEA foi atingido, consolidando a hipótese imunológica como um pilar essencial para a compreensão da etiologia multifatorial do autismo.

REFERENCIAS

ARENELLA, M. et al. Potential role for immune-related genes in autism spectrum disorders: Evidence from genome-wide association meta-analysis of autistic traits. **Autism: International Journal of Research and Practice**, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 361-372, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/13623613211019547>. Acesso em: 12 abr. 2026.

ASHWOOD, P.; VAN DE WATER, J. Is autism an autoimmune disease? **Autoimmunity Reviews**, [s. l.], v. 3, n. 7-8, p. 557-562, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2004.07.036>. Acesso em: 05 mar. 2026.

BENNABI, M. et al. HLA-class II haplotypes and Autism Spectrum Disorders. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 1-8, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25974-9>. Acesso em: 20 abr. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Diretrizes Metodológicas:** elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos de fatores de risco e prognóstico. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Acesso em: 10 mar. 2026.

BRAUNSCHWEIG, D. et al. Autism: maternally derived antibodies specific for fetal brain proteins. **Neurotoxicology**, [s. l.], v. 29, p. 226-231, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2007.10.010>. Acesso em: 14 abr. 2026.

CHEN, C. C.; LIN, C. H.; LIN, M. C. Maternal autoimmune disease and risk of autism spectrum disorder in offspring: a nationwide population-based cohort study. **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], v. 14, p. 1-8, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1254453>. Acesso em: 18 abr. 2026.

CHEN, X. et al. Systemic inflammatory regulators and 7 major psychiatric disorders: a two-sample Mendelian randomization study. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 116, p. 110534, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110534>. Acesso em: 22 mar. 2026.

CHOI, G. B. et al. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. **Science**, New York, v. 351, n. 6276, p. 933-939, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.aado314>. Acesso em: 30 mar. 2026.

CHUA, R. X. Y. et al. Understanding the link between allergy and neurodevelopmental disorders: a current review of factors and mechanisms. **Frontiers in Neurology**, [s. l.], v. 11, p. 603571, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.603571>. Acesso em: 02 abr. 2026.

CROEN, L. A. et al. Family history of immune conditions and autism spectrum and developmental disorders: findings from the study to explore early development. **Autism Research**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 123-135, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/aur.2044>. Acesso em: 14 abr. 2026.

CUCHILLO-IBÁÑEZ, I. et al. Elevated plasma reelin levels in children with autism. **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], v. 11, p. 242, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00242>. Acesso em: 25 mar. 2026.

EDMISTON, E.; ASHWOOD, P.; VAN DE WATER, J. Autoimmunity, autoantibodies, and autism spectrum disorders (ASD). **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 81, p. 383-390, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.031>. Acesso em: 08 abr. 2026.

ESTES, M. L.; MCALLISTER, A. K. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. **Science**, New York, v. 353, n. 6301, p. 772-777, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.aag3194>. Acesso em: 15 abr. 2026.

FERNANDES, C. S.; TOMAZELLI, J.; GIRIANELLI, V. R. Diagnóstico de autismo no século XXI: evolução dos domínios nas categorizações nosológicas. **Psicologia USP**, São Paulo, v. 31, e200027, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-6564e200027>. Acesso em: 11 mar. 2026.

GATA-GARCIA, A.; DIAMOND, B. Maternal antibody and ASD: Clinical data and animal models. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 10, p. 1129, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01129>. Acesso em: 19 abr. 2026.

GIRIANELLI, V. R. et al. Diagnóstico precoce do autismo e outros transtornos do desenvolvimento, Brasil, 2013–2019. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 57, n. 21, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2023057004710>. Acesso em: 28 mar. 2026.

GONG, T. et al. Parental asthma and risk of autism spectrum disorder in offspring: a population and family-based case-control study. **Clinical & Experimental Allergy**, [s. l.], v. 49, n. 6, p. 883–891, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cea.13360>. Acesso em: 04 abr. 2026.

GRAHAM, A. M. et al. Maternal systemic interleukin-6 during pregnancy is associated with newborn amygdala phenotypes and subsequent behavior at 2-years-of-age. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 83, p. 109–119, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.05.027>. Acesso em: 16 mar. 2026.

HAN, V. X. et al. Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with common neurodevelopmental disorders: a systematic review. **Translational Psychiatry**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 71, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01198-w>. Acesso em: 07 abr. 2026.

HE, H. et al. Association of Maternal Autoimmune Diseases with Risk of mental disorders in offspring in Denmark. **JAMA Network Open**, [s. l.], v. 5, e227503, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.7503>. Acesso em: 21 abr. 2026.

JAINI, R. et al. Maternal genetics influences fetal neurodevelopment and postnatal autism spectrum disorder-like phenotype by modulating in-utero immunosuppression. **Translational Psychiatry**, [s. l.], v. 11, p. 348, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01472-x>. Acesso em: 29 mar. 2026.

JONES, K. L.; VAN DE WATER, J. Maternal autoantibody related autism: Mechanisms and pathways. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 24, p. 252–265, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0099-0>. Acesso em: 01 abr. 2026.

LEE, H. et al. Risk of attention deficit hyperactivity and autism spectrum disorders among the children of parents with autoimmune diseases: a nationwide birth cohort study. **European Child & Adolescent Psychiatry**, [s. l.], v. 32, p. 283–291, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01860-0>. Acesso em: 15 mar. 2026.

LI, D. J. et al. Associations between allergic and autoimmune diseases with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder within families: a population-based cohort study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 19, p. 4503, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph19084503>. Acesso em: 26 abr. 2026.

LOMBARDO, M. V. et al. Maternal immune activation dysregulation of the fetal brain transcriptome and relevance to the pathophysiology of autism spectrum disorder. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 1001–1013, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/mp.2017.15>. Acesso em: 10 abr. 2026.

MARKS, K.; COUTINHO, E.; VINCENT, A. Maternal-autoantibody-related (mar) autism: Identifying neuronal antigens and approaching prospects for intervention. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 9, p. 2564, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm9082564>. Acesso em: 03 abr. 2026.

O'ROURKE, J. A. et al. Accuracy of self-reported history of autoimmune disease: A pilot study. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 14, e0216526, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216526>. Acesso em: 13 mar. 2026.

PATEL, S. et al. Maternal immune conditions are increased in males with autism spectrum disorders and are associated with behavioural and emotional but not cognitive co-morbidity. **Translational Psychiatry**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 286, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00976-2>. Acesso em: 24 abr. 2026.

PRONOVOST, G. N.; HSIAO, E. Y. Perinatal interactions between the microbiome, immunity and neurodevelopment. **Immunity**, [s. l.], v. 50, p. 18-36, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.11.016>. Acesso em: 06 mar. 2026.

ROBINSON-AGRAMONTE, M. A. et al. Immune dysregulation in autism spectrum disorder: what do we know about it? **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 6, p. 3033, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms23063033>. Acesso em: 17 mar. 2026.

RYAN, N. M.; HERON, E. A. Evidence of parental origin effects in autism spectrum disorder: a narrative review. **Journal of Applied Genetics**, [s. l.], v. 64, n. 2, p. 303-317, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13353-022-00742-8>. Acesso em: 09 abr. 2026.

SEKER, A. et al. Maternal atopic conditions and autism spectrum disorder: a systematic review. **European Child & Adolescent Psychiatry**, [s. l.], v. 33, n. 11, p. 3727-3737, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00787-023-02285-7>. Acesso em: 31 mar. 2026.

STRAUGHEN, J. K. et al. Prenatal IgE as a risk factor for the development of childhood neurodevelopmental disorders. **Frontiers in Pediatrics**, [s. l.], v. 14, p. 601092, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.601092>. Acesso em: 11 abr. 2026.