unex | MED
FEIRA DE SANTANA • ITABUNA • VITÓRIA DA CONQUISTA • JEQUIÉ
GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO
CIÊNCIAS MÉDICAS

O PAPEL DAS DESORDENS IMUNES NA ETIOLOGIA DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: uma revisão integrativa

THE ROLE OF IMMUNE DISORDERS IN THE ETIOLOGY OF AUTISM SPECTRUM DISORDER: an integrative review

Paloma Moura Martin Dantas[1]
Danielle Tereza Ferreira Cordeiro Barros[2]
Marcella Tosta Dias[3]
Maria Carolina Oliveira Britto[4]
Rafaele Lima Guerra[5]
Wallas da Silva Araújo[6]

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento caracterizada por dificuldades na comunicação social, comportamentos repetitivos e interesses restritos, cuja prevalência tem aumentado em todo o mundo. Este estudo investigou o papel das desordens imunes na etiologia do TEA, analisando a relação entre alterações imunológicas e o desenvolvimento de sintomas do transtorno. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura nas bases SciELO, LILACS, MEDLINE, Scopus, PubMed, ScienceDirect e Portal de Periódicos da CAPES, com descritores controlados (MeSH e DeCS), restrita a estudos em humanos publicados entre 2021 e 2025. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 13 artigos compuseram a síntese qualitativa. Os estudos descreveram inflamação crônica de baixo grau, citocinas pró-inflamatórias elevadas, como a interleucina-17A, autoanticorpos, entre eles anticorpos maternos contra o cérebro fetal e anticorpos anti-NMDA, proteínas associadas à neuroinflamação, como HMGB1 e sinucleínas, desregulação da expressão de Ki-67 em linfócitos T, expressão aumentada de retrovírus endógenos humanos e relação entre baixos níveis de vitamina D e marcadores inflamatórios periféricos. Alguns estudos avaliaram intervenções imunomoduladoras, nutricionais e celulares, com melhora de sintomas comportamentais. A maior parte das evidências é observacional e exploratória, com heterogeneidade de marcadores e delineamentos, o que permite apontar associações consistentes, mas não estabelecer causalidade. Conclui-se que as alterações imunológicas se associam de forma relevante ao TEA e apresentam potencial como biomarcadores para o diagnóstico precoce e para intervenções personalizadas, sendo necessários estudos longitudinais e ensaios clínicos com padronização metodológica.

[1] Discente do curso de Medicina da UNEX MED.
[2] Discente do curso de Medicina da UNEX MED.
[3] Discente do curso de Medicina da UNEX MED.
[4] Discente do curso de Medicina da UNEX MED..
[5] Discente do curso de Medicina da UNEX MED.
[6] Discente do curso de Medicina da UNEX MED.

PALAVRAS-CHAVE

Transtorno do Espectro Autista. Desordens imunológicas. Biomarcadores imunológicos. Inflamação crônica. Autoimunidade materna.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition characterized by difficulties in social communication, repetitive behaviors and restricted interests, and its prevalence has been increasing worldwide. This study investigated the role of immune disorders in the etiology of ASD, analyzing the relationship between immunological alterations and the development of ASD symptoms. An integrative literature review was conducted in the SciELO, LILACS, MEDLINE, Scopus, PubMed and ScienceDirect databases and in the CAPES Journal Portal, using controlled descriptors (MeSH and DeCS), restricted to human studies published between 2021 and 2025. After applying the eligibility criteria, 13 articles composed the qualitative synthesis. The studies described low-grade chronic inflammation, elevated proinflammatory cytokines such as interleukin-17A, autoantibodies, including maternal antibodies against the fetal brain and anti-NMDA antibodies, neuroinflammation-related proteins such as HMGB1 and synucleins, dysregulated Ki-67 expression in T lymphocytes, increased expression of human endogenous retroviruses, and an association between low vitamin D levels and peripheral inflammatory markers. Some studies evaluated immunomodulatory, nutritional and cellular interventions, with improvement in behavioral symptoms. Most of the evidence is observational and exploratory, with heterogeneous markers and designs, which allows consistent associations to be identified but does not establish causality. It is concluded that immunological alterations are significantly associated with ASD and show potential as biomarkers for early diagnosis and personalized interventions, and that longitudinal studies and clinical trials with methodological standardization are needed.

KEYWORDS

Autism Spectrum Disorder. Immune disorders. Immunological biomarkers. Chronic inflammation. Maternal autoimmunity.

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a prevalência do Transtorno do Espectro Autista (TEA) tem aumentado de forma significativa em diversas regiões do mundo. Estima-se que o TEA afete entre 1% e 2% da população global, com variações influenciadas pelos critérios diagnósticos e por fatores ambientais (MAENNER et al., 2023). No Brasil, estudos recentes apontam crescimento na identificação de casos, reflexo da maior conscientização e dos avanços diagnósticos (FERNANDES et al., 2023; PAULA et al., 2022).

Entre os fatores associados à etiologia do TEA, as desordens imunológicas têm recebido crescente atenção científica. Evidências sugerem que alterações no sistema imunológico durante períodos críticos do desenvolvimento podem influenciar o surgimento e a gravidade dos sintomas do transtorno (ESTES; MCALLISTER, 2016). Disfunções como inflamação crônica, autoimunidade materna e ativação microglial têm sido vinculadas a anomalias do neurodesenvolvimento, o que justifica o aprofundamento da investigação (CAREAGA et al., 2020; LI et al., 2022).

Estudos recentes também identificaram alterações específicas no contexto do TEA, como autoanticorpos maternos contra proteínas fetais e níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (GOINES; ASHWOOD, 2013; PATEL et al., 2023). Tais alterações, sobretudo em períodos críticos do desenvolvimento, podem repercutir na formação de circuitos neurais e contribuir para os déficits comportamentais característicos do transtorno (ESTES; MCALLISTER, 2016). Além disso, a ativação microglial, referente às células imunes residentes no cérebro, tem sido descrita como persistente em indivíduos com TEA (LI et al., 2022). Esses achados destacam a relevância de explorar as interações entre o sistema imunológico e o cérebro em desenvolvimento para compreender os mecanismos biológicos subjacentes ao transtorno.

Compreender o papel dos distúrbios imunológicos na etiologia do TEA é essencial para avançar em estratégias diagnósticas e terapêuticas. A identificação de biomarcadores imunológicos pode possibilitar diagnósticos precoces e intervenções direcionadas, com melhora da qualidade de vida dos indivíduos afetados e de suas famílias (FERNANDES et al., 2023; MORRIS-ROSENDAHL; CROCQ, 2020). Diante disso, o objetivo deste trabalho foi investigar o papel das desordens imunes na etiologia do TEA, analisando a relação entre alterações imunológicas e o desenvolvimento de sintomas do transtorno.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que teve por finalidade sintetizar o conhecimento atual sobre a relação entre desordens imunológicas e o TEA.

2.2 Bases de dados e descritores

A busca foi conduzida em bases reconhecidas pela abrangência e relevância científica: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Scopus, PubMed, ScienceDirect e Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). A estratégia utilizou descritores controlados dos vocabulários Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), combinados por operadores booleanos (AND, OR e NOT). Os descritores principais foram "Transtorno do Espectro Autista", "Desordens Imunes", "Neuroinflamação" e "Autoimunidade".

Na PubMed, a estratégia foi: ("Autism Spectrum Disorder" OR "Autistic Disorder") AND ("Immune Disorders" OR "Immune Dysregulation") AND ("Neuroinflammation" OR "Autoimmunity"). Nas bases que adotam o DeCS, como SciELO e LILACS, empregou-se: ("Transtorno do Espectro Autista" OR "Distúrbios do Espectro Autista") AND ("Desordens Imunes" OR "Disfunção Imunológica") AND ("Neuroinflamação" OR "Autoimunidade"). Foram aplicados filtros para restringir os resultados a estudos publicados entre 2021 e 2025, em português, inglês ou espanhol, com foco em humanos. Todo o processo foi documentado em planilha eletrônica, com as estratégias de busca, o número de artigos recuperados em cada base e os critérios de inclusão e exclusão aplicados, o que assegura transparência e reprodutibilidade.

2.3 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos que investigassem a relação entre desordens imunológicas e TEA em seres humanos, publicados em português, inglês ou espanhol entre 2021 e 2025. Foram excluídos os estudos que não detalhassem os mecanismos imunológicos envolvidos, os que focassem em outras condições neuropsiquiátricas e as revisões de qualquer natureza.

2.4 Síntese e análise dos dados

As informações dos artigos selecionados foram organizadas em planilha eletrônica, estruturada em colunas com autor, objetivo, método, principais achados imunológicos e limitações. Adotou-se a análise de conteúdo como técnica qualitativa, o que permitiu identificar, categorizar e interpretar

padrões nos dados coletados. Os estudos foram agrupados em categorias temáticas, como biomarcadores periféricos, mecanismos neuroinflamatórios e fatores genético-ambientais, buscando-se padrões recorrentes, contradições e lacunas metodológicas, a exemplo da heterogeneidade na dosagem de marcadores imunológicos.

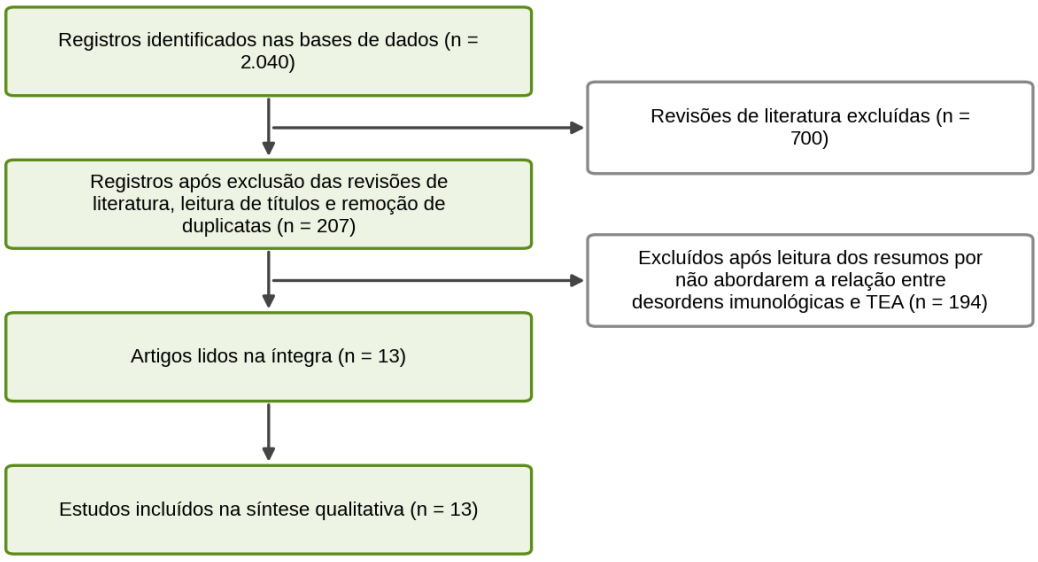
A avaliação crítica dos estudos considerou a adequação amostral, o controle de vieses de confundimento e a validade dos marcadores imunológicos utilizados. A síntese final seguiu o modelo População-Conceito-Contexto, com foco na população de crianças com TEA, no conceito de desordens imunológicas e no contexto da etiologia neurodesenvolvimental.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Seleção dos estudos

A busca inicial identificou 2.040 registros, dos quais 700 eram revisões de literatura e foram excluídos. Após a leitura dos títulos e a remoção das duplicatas, 207 artigos seguiram para a leitura dos resumos, e 194 foram excluídos por não abordarem diretamente a relação entre desordens imunológicas e TEA. Os 13 artigos restantes foram lidos na íntegra e todos integraram a síntese qualitativa (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa.



Fonte: Elaborado pelos autores.

3.2 Caracterização dos estudos incluídos

Os 13 artigos foram publicados entre 2021 e 2025 em periódicos diversos, o que reflete a abrangência das pesquisas na área. O International Journal of Molecular Sciences e a Children contribuíram com dois artigos cada; os demais foram publicados em medRxiv, Current Medicinal Chemistry, BMC Neuroscience, Metabolites, BMJ Neurology Open, Frontiers in Psychiatry, Psychiatry Research, Medical Principles and Practice e Middle East Current Psychiatry. A Tabela 1 apresenta o título, os autores, o ano, o periódico, o tipo de estudo e o país de origem de cada artigo.

Tabela 1 – Caracterização dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Nº	Título	Autores (ano)	Periódico	Tipo de estudo / País
1	Chromatin, transcriptional and immune dysregulation in children with neurodevelopmental regression	Nishida et al. (2025)	medRxiv	Estudo experimental Austrália
2	Efficacy and safety of Altibrain® as an adjunctive therapy for autism spectrum disorder	Mehan et al. (2025)	Current Medicinal Chemistry	Ensaio clínico randomizado Índia
3	Serum interleukin-17 A and homocysteine levels in children with autism	Li, Dang e Yan (2024)	BMC Neuroscience	Análise de níveis séricos China
4	The relationship between maternal antibodies to fetal brain and prenatal stress exposure in autism spectrum disorder	Costa et al. (2023)	Metabolites	Estudo de associação Estados Unidos
5	Cytokine dynamics in autism: analysis of BMAC therapy outcomes	Maric et al. (2023)	International Journal of Molecular Sciences	Estudo clínico Sérvia
6	Improvement of behavioural pattern and alpha-synuclein levels in autism spectrum disorder after consumption of a beta-glucan food supplement	Raghavan et al. (2022)	BMJ Neurology Open	Ensaio clínico randomizado Índia
7	A probable way vitamin D affects autism spectrum disorder: the nitric oxide signaling pathway	Wang et al. (2022)	Frontiers in Psychiatry	Estudo experimental China
8	Enhanced expression of human endogenous retroviruses, TRIM28 and SETDB1 in autism spectrum disorder	Tovo et al. (2022)	International Journal of Molecular Sciences	Estudo experimental em humanos Itália
9	Association of low 25-OH-vitamin D levels and peripheral inflammatory markers in patients with autism spectrum disorder	Esnafoglu e Subaşı (2022)	Psychiatry Research	Estudo clínico Turquia
10	Increased serum concentrations of high mobility group box 1 (HMGB1) protein in children with autism spectrum disorder	Makris et al. (2021)	Children	Estudo experimental Grécia
11	Plasma levels of alpha and gamma synucleins in autism spectrum disorder: an indicator of severity	Al-Mazidi e Al-Ayadhi (2021)	Medical Principles and Practice	Estudo de coorte Arábia Saudita

Nº	Título	Autores (ano)	Periódico	Tipo de estudo / País
12	N-Methyl-d-aspartate (NMDA) receptor antibody in relation to autism spectrum disorder (ASD)	Elshahawi et al. (2021)	Middle East Current Psychiatry	Estudo clínico Egito
13	Dysregulation of Ki-67 expression in T cells of children with autism spectrum disorder	Alhosaini et al. (2021)	Children	Análise imunofenotípica Arábia Saudita

Fonte: Elaborado pelos autores.

Aproximadamente 38% dos artigos selecionados sugerem o uso potencial de biomarcadores imunológicos no diagnóstico precoce e na personalização de tratamentos para o TEA. Observa-se, ainda, tendência crescente de investigação desses biomarcadores como ferramentas diagnósticas e terapêuticas, o que reforça a importância de pesquisas que aprofundem os mecanismos imunológicos subjacentes ao transtorno. A Tabela 2 sintetiza os objetivos, os métodos e os principais achados de cada estudo.

Tabela 2 – Objetivos, métodos e principais achados dos estudos incluídos.

Autores (ano)	Objetivo	Métodos	Principais achados
1. Nishida et al. (2025)	Investigar alterações epigenéticas e imunológicas no neurodesenvolvimento.	Perfil multi-ômico de sangue periférico (sequenciamento de RNA em massa e de célula única, proteômica e fosfoproteômica) para identificar processos patológicos convergentes de disfunção epigenética, imunológica e translacional em crianças com regressão neurodesenvolvimental.	Identificou disfunções epigenéticas e imunológicas em crianças com TEA.
2. Mehan et al. (2025)	Avaliar a eficácia e a segurança do Altibrain® como terapia adjuvante no TEA.	Ensaio clínico randomizado e aberto, com 120 participantes, comparando o tratamento padrão com e sem Altibrain®, usando o Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) ao longo de 24 semanas.	Demonstrou potencial terapêutico do composto sobre sintomas do transtorno.
3. Li, Dang e Yan (2024)	Correlacionar os níveis de IL-17A e homocisteína com a gravidade do TEA.	Estudo observacional comparativo entre crianças com TEA e controles saudáveis, com dosagem sérica de IL-17A e homocisteína e correlação com a gravidade pela escala CARS.	Encontrou relação direta entre marcadores inflamatórios e gravidade.
4. Costa et al. (2023)	Examinar a associação entre anticorpos maternos e estresse pré-natal no TEA.	Estudo exploratório com ELISA para avaliar anticorpos maternos contra proteínas cerebrais fetais e o nível de estresse pré-natal em mães de crianças com TEA, investigando associações independentes.	Relacionou autoanticorpos maternos e estresse a maior risco de TEA.
5. Maric et al. (2023)	Analisar a dinâmica de citocinas após terapia com células da medula óssea.	Análise integrada de perfis de citocinas no líquido cefalorraquidiano antes e após transplantes intratecais de células mononucleares autólogas da medula óssea em pacientes com TEA, correlacionando padrões imunológicos e resultados clínicos.	Observou modulação de citocinas pró-inflamatórias após a terapia.

Autores (ano)	Objetivo	Métodos	Principais achados
6. Raghavan et al. (2022)	Avaliar o efeito do beta-glucano sobre o comportamento e os níveis de alfa-sinucleína.	Ensaio clínico randomizado sobre a suplementação com beta-glucano, avaliando padrões comportamentais e níveis plasmáticos de alfa-sinucleína em crianças com TEA.	Registrou melhora comportamental e redução de alfa-sinucleína.
7. Wang et al. (2022)	Investigar o mecanismo de ação da vitamina D no TEA pela via de sinalização do óxido nítrico.	Estudo experimental sobre o papel da vitamina D na regulação da via do óxido nítrico (NO) em crianças com TEA, correlacionando níveis de arginina e vitamina D com disfunções neurológicas.	Sugeriu modulação do transtorno pela via do óxido nítrico.
8. Tovo et al. (2022)	Analisar a expressão de retrovírus endógenos e de genes relacionados no TEA.	PCR quantitativa para medir a expressão de retrovírus endógenos humanos e de fatores epigenéticos (TRIM28 e SETDB1) em crianças com TEA comparadas a controles saudáveis.	Detectou aumento de retrovírus e dos genes TRIM28 e SETDB1 nos pacientes.
9. Esnafoglu e Subaşı (2022)	Associar níveis de vitamina D a marcadores inflamatórios no TEA.	Estudo clínico que correlacionou níveis baixos de vitamina D com marcadores inflamatórios periféricos em pacientes com TEA.	Confirmou a correlação entre hipovitaminose D e inflamação periférica.
10. Makris et al. (2021)	Determinar o papel da proteína HMGB1 na neuroinflamação do TEA.	Estudo experimental com dosagem sérica da proteína HMGB1 em crianças com TEA.	Identificou níveis elevados de HMGB1 nas crianças com o transtorno.
11. Al-Mazidi e Al-Ayadhi (2021)	Relacionar os níveis de sinucleínas alfa e gama à gravidade do TEA.	Estudo de coorte com análise dos níveis plasmáticos de sinucleínas alfa e gama em pacientes com TEA e sua associação com a gravidade dos sintomas.	Concentrações mais altas correlacionaram-se com sintomas mais graves.
12. Elshahawi et al. (2021)	Investigar a relação entre autoanticorpos anti-NMDA e sintomas do TEA.	Estudo clínico sobre a presença de autoanticorpos contra receptores NMDA em crianças com TEA e sua relação com o perfil sintomático.	Associou a presença de anticorpos a perfis específicos de sintomas.
13. Alhosaini et al. (2021)	Determinar a expressão de Ki-67 em subpopulações de células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) de crianças com TEA.	Análise imunofenotípica da expressão do marcador Ki-67 em células T de crianças com TEA.	A desregulação de Ki-67 em células T pode estar associada a uma resposta imunológica anormal no TEA.

Fonte: Elaborado pelos autores.

3.3 Discussão

A análise integrada dos estudos selecionados revelou um padrão consistente de associação entre alterações imunológicas e o TEA. A recorrência de marcadores inflamatórios, autoanticorpos, citocinas desreguladas e proteínas associadas à neuroinflamação em pacientes com TEA aponta para uma disfunção imune que pode influenciar o neurodesenvolvimento. Os estudos convergem ao descrever desequilíbrios imunológicos em indivíduos com TEA, tanto em nível molecular quanto sistêmico, embora, por seus delineamentos,

sustentem associações e não relações de causa e efeito. Diversos trabalhos identificaram inflamação crônica de baixo grau, citocinas pró-inflamatórias elevadas e autoanticorpos, o que sugere que o sistema imunológico pode ter papel ativo no desvio do neurodesenvolvimento típico.

Nishida et al. (2025) destacam alterações na cromatina e na regulação imunológica, sugerindo que disfunções transcricionais e epigenéticas ligadas à resposta imune podem estar relacionadas à regressão do desenvolvimento neurológico. Já Mehan et al. (2025) observaram que terapias imunomoduladoras, como o Altibrain®, podem oferecer benefícios clínicos, como a redução de citocinas inflamatórias e a melhora de sintomas comportamentais associados ao TEA, incluindo irritabilidade e déficits de comunicação social, o que reforça o interesse terapêutico de estratégias que atuem sobre a inflamação.

Li, Dang e Yan (2024) encontraram níveis elevados de interleucina-17A e homocisteína em crianças com TEA, o que indica um estado inflamatório sistêmico. A IL-17A está associada à quebra da barreira hematoencefálica e à ativação de células gliais, processos que contribuem para a neuroinflamação e podem exacerbar os sintomas. De forma complementar, Costa et al. (2023) demonstraram que a presença de anticorpos maternos contra o cérebro fetal, especialmente em situações de estresse pré-natal, pode comprometer o desenvolvimento neurológico intrauterino, o que indica uma possível origem gestacional da disfunção imunológica.

Maric et al. (2023) aprofundam a compreensão da dinâmica das citocinas ao evidenciar que sua modulação, como observada em terapias celulares, influencia comportamentos associados ao TEA, como agressividade, hiperatividade e dificuldades de interação social. Por sua vez, Raghavan et al. (2022) mostraram que o consumo de beta-glucana reduziu os níveis de alfa-sinucleína, proteína envolvida na neuroinflamação, e melhorou sintomas comportamentais, como estereotipias e dificuldades de atenção, o que sugere que intervenções dietéticas imunomoduladoras também podem ser promissoras.

A atuação de nutrientes imunorreguladores também foi apontada. Wang et al. (2022) sugerem que a vitamina D age no TEA por meio da via do óxido nítrico, importante para a sinalização neuronal e a regulação da inflamação. A deficiência de vitamina D, por sua vez, foi associada por Esnafoglu e Subaşı (2022) à presença de marcadores inflamatórios periféricos, como IL-6

e TNF-α, correlacionados a manifestações do transtorno, incluindo déficits cognitivos e prejuízos na comunicação verbal.

No nível molecular, Tovo et al. (2022) identificaram superexpressão de retrovírus endógenos humanos (HERVs), TRIM28 e SETDB1, genes relacionados à imunidade inata e à regulação epigenética, o que sugere que a desregulação dessas vias pode afetar a neuroplasticidade e a integridade sináptica, com impacto na aprendizagem e no comportamento. Makris et al. (2021) descreveram níveis elevados da proteína HMGB1, reconhecida como sinalizador de alarme imunológico, o que indica ativação sustentada do sistema imune e inflamação crônica no TEA.

Al-Mazidi e Al-Ayadhi (2021) verificaram que os níveis plasmáticos de alfa e gama-sinucleína se correlacionam com a gravidade do TEA, o que aponta a importância desses biomarcadores na estratificação clínica dos pacientes. Elshahawi et al. (2021), por sua vez, destacam a presença de autoanticorpos contra receptores NMDA, o que sugere um componente autoimune ligado à comunicação sináptica, com possível repercussão sobre a excitabilidade neuronal e o processamento sensorial. Já Alhosaini et al. (2021) identificaram desregulação da expressão de Ki-67 em linfócitos T, indicativa de alterações na proliferação celular do sistema imune adaptativo, o que pode comprometer a modulação de respostas inflamatórias.

Em conjunto, esses dados indicam que a imunologia do TEA não se restringe a um marcador isolado, mas compõe um perfil complexo, que envolve o eixo imunoneuroendócrino, a integridade da barreira hematoencefálica, a neuroinflamação persistente e possíveis alterações epigenéticas de processos imunes desregulados. A consistência dos achados entre diferentes populações e métodos sugere que a imunopatologia no TEA é multifacetada e relaciona-se ao comportamento, à cognição e ao desenvolvimento neurológico.

3.4 Limitações do estudo

Este estudo apresenta limitações. A primeira é a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos: houve variações significativas nos delineamentos, nas amostras e nos marcadores imunológicos analisados, o que dificultou a padronização das comparações e impediu análises quantitativas, como a meta-análise. A segunda é o número reduzido de ensaios clínicos

randomizados, já que a maior parte das evidências provém de estudos observacionais ou exploratórios, o que limita o estabelecimento de relações causais entre as desordens imunológicas e o TEA e exige cautela quanto à imunomodulação como alvo terapêutico.

Soma-se a ausência de padronização dos biomarcadores imunológicos avaliados, como citocinas específicas, autoanticorpos e proteínas inflamatórias, o que compromete a comparabilidade direta entre os estudos e evidencia a necessidade de protocolos unificados. Por fim, a revisão incluiu um estudo disponível em repositório de pré-publicações (medRxiv), ainda sem revisão por pares, e baseou-se em artigos indexados em bases selecionadas, com predominância de publicações em inglês, o que pode ter gerado viés de publicação e excluído estudos relevantes de outros idiomas ou contextos menos explorados.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo investigou a relação entre desordens imunológicas e o TEA. A análise dos 13 estudos mostrou que marcadores inflamatórios, autoanticorpos, citocinas desreguladas, proteínas imunológicas e alterações epigenéticas estão frequentemente presentes em indivíduos com TEA, o que indica que a desregulação imune pode ser um fator relevante na etiologia e na manutenção do transtorno, além de potencial biomarcador. Como os estudos incluídos são, em sua maioria, observacionais e exploratórios, os achados configuram associações consistentes, mas não comprovam causalidade.

Os resultados também sugerem que estratégias terapêuticas que atuam sobre o sistema imune, como imunomoduladores, intervenções nutricionais e terapias celulares, têm potencial para mitigar sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, desde que confirmadas por ensaios clínicos randomizados. Essa perspectiva posiciona o sistema imunológico como eixo estratégico para o diagnóstico, a intervenção e o prognóstico do TEA e reforça a necessidade de uma abordagem transdisciplinar que integre neurologia, imunologia e genética. Recomendam-se estudos longitudinais, com amostras maiores e padronização dos biomarcadores avaliados.

REFERÊNCIAS

AL-MAZIDI, S.; AL-AYADHI, L. Y. Plasma levels of alpha and gamma synucleins in autism spectrum disorder: an indicator of severity. **Medical Principles and Practice**, v. 30, n. 2, p. 185-190, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35128402/. Acesso em: 31 mar. 2025.

ALHOSAINI, K. et al. Dysregulation of Ki-67 expression in T cells of children with autism spectrum disorder. **Children (Basel)**, v. 8, n. 2, art. 116, 2021. Disponível em: https://www.mdpi.com/2227-9067/8/2/116/. Acesso em: 31 mar. 2025.

CAREAGA, M. et al. Immune endophenotypes in children with autism spectrum disorder. **Biological Psychiatry**, v. 87, n. 5, p. 420-431, 2020. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006322319318219/. Acesso em: 24 mar. 2025.

COSTA, A. N. et al. The relationship between maternal antibodies to fetal brain and prenatal stress exposure in autism spectrum disorder. **Metabolites**, v. 13, n. 5, art. 885, 2023. Disponível em: https://www.mdpi.com/2218-1989/13/5/885/. Acesso em: 31 mar. 2025.

ELSHAHAWI, H. H. et al. N-Methyl-d-aspartate (NMDA) receptor antibody in relation to autism spectrum disorder (ASD). **Middle East Current Psychiatry**, v. 28, n. 1, art. 32, 2021. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1186/s43165-021-00032-0/. Acesso em: 31 mar. 2025.

ESNAFOGLU, E.; SUBAŞI, B. Association of low 25-OH-vitamin D levels and peripheral inflammatory markers in patients with autism spectrum disorder. **Psychiatry Research**, v. 308, art. 114358, 2022. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178122001600/. Acesso em: 31 mar. 2025.

ESTES, M. L.; MCALLISTER, A. K. Maternal immune activation: implications for neuropsychiatric disorders. **Science**, v. 353, n. 6301, p. 772-777, 2016. Disponível em: https://www.science.org/doi/10.1126/science.aag3194. Acesso em: 24 mar. 2025.

FERNANDES, C. S. et al. Prevalência do transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática e metanálise. **Cadernos de Saúde Pública**, 2023. Disponível em: https://www.scielo.br/j/csp/a/WCLzVb9JT3TfqhCJ6rxzSWP/. Acesso em: 24 mar. 2025.

GOINES, P. E.; ASHWOOD, P. Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): possible role of the environment. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 36, p. 67-81, 2013. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0892036212001833. Acesso em: 24 mar. 2025.

LI, H.; DANG, Y.; YAN, Y. Serum interleukin-17 A and homocysteine levels in children with autism. **BMC Neuroscience**, v. 25, n. 1, art. 12, 2024. Disponível em: https://europepmc.org/article/MED/38475688/. Acesso em: 31 mar. 2025.

LI, Q. et al. A microbiota intestinal e os transtornos do espectro autista. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, art. 806748, 2022.

MAENNER, M. J. et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States. **MMWR Surveillance Summaries**, v. 72, n. 2, p. 1-14, 2023. Disponível em: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/ss/ss7202a1.htm. Acesso em: 24 mar. 2025.

MAKRIS, G. et al. Increased serum concentrations of high mobility group box 1 (HMGB1) protein in children with autism spectrum disorder. **Children (Basel)**, v. 8, n. 6, art. 478, 2021. Disponível em: https://www.mdpi.com/2227-9067/8/6/478/. Acesso em: 31 mar. 2025.

MARIC, D. M. et al. Cytokine dynamics in autism: analysis of BMAC therapy outcomes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 20, art. 15080, 2023. Disponível em: https://www.mdpi.com/2227-9059/24/20/15080/. Acesso em: 31 mar. 2025.

MEHAN, S. et al. Efficacy and safety of Altibrain® as an adjunctive therapy for autism spectrum disorder. **Current Medicinal Chemistry**, 2025. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39865822/. Acesso em: 31 mar. 2025.

MORRIS-ROSENDAHL, D. J.; CROCQ, M. A. Neurodevelopmental disorders: the history and future of a diagnostic concept. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 22, n. 1, p. 65-72, 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7365295/. Acesso em: 24 mar. 2025.

NISHIDA, H. et al. Chromatin, transcriptional and immune dysregulation in children with neurodevelopmental regression. **medRxiv**, 2025. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.03.05.25322433v1.full. Acesso em: 31 mar. 2025.

PATEL, S. et al. Autism spectrum disorder and prenatal maternal immune activation: a comprehensive genetic analysis of two populations. **Cerebral Cortex**, v. 33, n. 7, p. 3118-3131, 2023. Disponível em: https://academic.oup.com/cercor/article/33/7/3118/6955513/. Acesso em: 24 mar. 2025.

PAULA, C. S. et al. Brief report: prevalência de transtorno global do desenvolvimento no Brasil: um estudo piloto. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 52, n. 9, p. 4098-4105, 2022. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-021-05365-2. Acesso em: 24 mar. 2025.

RAGHAVAN, K. et al. Improvement of behavioural pattern and alpha-synuclein levels in autism spectrum disorder after consumption of a beta-glucan food supplement in a randomized pilot clinical study. **BMJ Neurology Open**, v. 4, n. 1, art. e000189, 2022. Disponível em: https://neurologyopen.bmj.com/content/4/1/e000189.full.pdf. Acesso em: 31 mar. 2025.

TOVO, P. A. et al. Enhanced expression of human endogenous retroviruses, TRIM28 and SETDB1 in autism spectrum disorder. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, art. 1621, 2022. Disponível em: https://www.mdpi.com/1422-0067/23/3/1621/. Acesso em: 31 mar. 2025.

WANG, B. et al. A probable way vitamin D affects autism spectrum disorder: the nitric oxide signaling pathway. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, art. 891483, 2022. Disponível em: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2022.891483/full. Acesso em: 31 mar. 2025.