

# INFLUÊNCIAS EPIGENÉTICAS E AMBIENTAIS NO TEA: CONEXÕES ENTRE GESTAÇÃO, PRIMEIRA INFÂNCIA E NEURODESENVOLVIMENTO

## EPIGENETIC AND ENVIRONMENTAL INFLUENCES IN ASD: CONNECTIONS BETWEEN PREGNANCY, EARLY CHILDHOOD, AND NEURODEVELOPMENT

Maria Antonelle Chaves Gomes<sup>1</sup>

Ana Luisa Soares Macêdo<sup>2</sup>

Maria Lyriel Ferreira do Nascimento<sup>3</sup>

Artur Gevásio Lira da Silva<sup>4</sup>

### RESUMO:

Introdução: O TEA é um transtorno do neurodesenvolvimento complexo. Objetivo: Analisar a influência de fatores epigenéticos e ambientais na gestação e primeira infância sobre o risco de TEA. Métodos: Revisão narrativa. Resultados e Discussão: Estes apontam que as interações gene-ambiente modulam o neurodesenvolvimento. Considerações: Tais relações ampliam a compreensão etiológica sob o transtorno.

**Palavras-Chave:** Autismo. Epigenética. Gestação. Neurodesenvolvimento. Primeira infância.

### ABSTRACT:

Introduction: ASD is a complex neurodevelopmental disorder. Objective: To analyze the influence of epigenetic and environmental factors during gestation and early childhood on ASD risk. Methods: Narrative review. Results and Discussion: These indicate gene-environment interactions modulate neurodevelopment. Considerations: These relationships broaden the etiological understanding of the disorder.

**Keywords:** Autism. Epigenetics. Pregnancy. Neurodevelopment. Early childhood.

---

<sup>1</sup>Discente do 4º semestre do curso de Bacharelado em Psicologia da Faculdade Princesa do Oeste - FPO. E-mail: [maria.antonelle@alu.fpo.edu.br](mailto:maria.antonelle@alu.fpo.edu.br)

<sup>2</sup>Discente do 5º semestre do curso de Bacharelado de Enfermagem da Faculdade Princesa do Oeste-FPO. E-mail: [ana.macedo@alu.fpo.edu.br](mailto:ana.macedo@alu.fpo.edu.br)

<sup>3</sup>Discente do 4º semestre do curso de Bacharelado em Psicologia da Faculdade Princesa do Oeste - FPO. E-mail: [maria.lyriel@alu.fpo.edu.br](mailto:maria.lyriel@alu.fpo.edu.br)

<sup>4</sup>Psicólogo. Mestre em Psicologia e Políticas Públicas pela Universidade Federal do Ceará – Campus de Sobral. Licenciando em Computação – UAB/UECE. Docente do Curso de Bacharelado em Psicologia da Faculdade Princesa do Oeste- FPO. E-mail: [artur.gevarsio@fpo.edu.br](mailto:artur.gevarsio@fpo.edu.br)

## INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é definido como um transtorno do neurodesenvolvimento com déficits potencialmente graves na comunicação, socialização e comportamento (Osokine; Erlebacher, 2017). O TEA é descrito como um espectro devido à variabilidade nas manifestações clínicas, com sintomas que podem variar significativamente em termos de severidade e impacto funcional. Segundo American Psychiatric Association ([APA], 2023), os principais sintomas envolvem déficits persistentes na comunicação e interação social em variados contextos e padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. Além do rótulo diagnóstico, o transtorno recebe uma codificação adicional conforme os níveis de gravidade de apresentação do transtorno, os quais variam do nível 1 ao nível 3, indicando a quantidade de apoio que o indivíduo necessita para que consiga funcionar de forma adequada em diferentes áreas da vida.

Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS) uma em cada cento e sessenta crianças em todo o mundo possui TEA. No Brasil ainda não existem dados epidemiológicos que tenham analisado a prevalência do autismo em uma porcentagem significativa da população, no entanto, estudos recentes realizados pelo CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças) nos Estados Unidos apontam que o TEA ocorre em 1 a cada 31 crianças aos 8 anos, possuindo maior incidência no sexo masculino do que no feminino (Maenner *et al.*, 2023).

A etiopatogenia do TEA é conhecida por ser complexa, incluindo fatores genéticos, ambientais e epigenéticos. Marcas epigenéticas normais modificáveis tanto pela genética quanto por exposições ambientais podem resultar em alterações epigenéticas que interrompem a regulação da expressão gênica, impactando negativamente as vias biológicas importantes para o desenvolvimento do cérebro. (Siu *et al.*, 2019)

Avanços na tecnologia genética e testes usados para identificar a causalidade em pacientes com TEA levaram à identificação de uma etiologia específica em 40% dos pacientes que se apresentam para serviços genéticos usando uma abordagem genética clínica de três níveis, na qual síndromes genéticas, defeitos moleculares e citogenéticos e distúrbios metabólicos foram avaliados. Por exemplo, distúrbios mitocondriais podem ser responsáveis por até 20% dos indivíduos com TEA. (Dhillon; A. Hellings; G. Butler, 2011)

O autismo é reconhecido como o transtorno do neurodesenvolvimento mais hereditário, com gêmeos monozigóticos tendo taxas de concordância que são cerca de três vezes maiores do que aquelas para gêmeos dizigóticos (0,98 e 0,53, respectivamente) (Tick *et al.*, 2016). Estudos de múltiplas famílias e tipos de geminação indicam a importância da genética na causa do TEA, a melhor estimativa para herdabilidade é de 80% relatada em uma revisão de mais de dois milhões de indivíduos de seiscentos e oitenta mil famílias de vários países, indicando que o estudo da genômica pode se tornar um marcador médico para o TEA (Hervig *et al.*, 2019).

A epigenética refere-se aos mecanismos que regulam a expressão genética sem alterar a sequência do DNA que podem ser influenciados por fatores ambientais, como dieta, estresse, poluição e outros aspectos do ambiente. No contexto dos transtornos do espectro autista, a epigenética oferece uma nova perspectiva para entender como fatores externos podem modificar a expressão de genes relacionados ao desenvolvimento neurológico. O ambiente, tanto durante a gestação quanto na infância, pode afetar processos epigenéticos, como metilação do DNA e modulação da cromatina, impactando o funcionamento cerebral e o desenvolvimento comportamental (Torres *et al.*, 2023).

A literatura científica tem investigado como a seletividade alimentar em indivíduos com TEA pode impactar a qualidade nutricional da dieta e a microbiota intestinal. A disbiose, caracterizada por um desequilíbrio na composição da microbiota intestinal, é uma condição comum em pessoas com TEA. Esse desequilíbrio pode afetar negativamente a saúde gastrointestinal e, por conseguinte, influenciar o comportamento e o desenvolvimento neurológico desses indivíduos (Sabit *et al.*, 2021).

Além disso, há evidências crescentes de que infecções virais durante a gestação podem aumentar o risco de distúrbios no neurodesenvolvimento. As infecções podem desencadear uma resposta inflamatória significativa, com a infiltração de células imunes da mãe, durante a gravidez, para o Sistema Nervoso Central (SNC) do feto em desenvolvimento. Esse processo resulta na ativação de micróglia e astrócitos, promovendo um ambiente pró-inflamatório que pode prejudicar o desenvolvimento neurológico durante estágios iniciais, como o período embrionário (Kwon *et al.*, 2022).

Do ponto de vista neurológico, o cérebro de indivíduos com TEA apresenta diferenças estruturais e funcionais em relação aos neurotípicos. Pesquisas utilizando neuroimagem, como o estudo de Courchesne *et al.* (2011), identificaram alterações em áreas cerebrais como o córtex temporal, que está envolvido no processamento social e na linguagem, e o cerebelo, que desempenha um papel fundamental na coordenação motora e na percepção sensorial. Essas mudanças cerebrais explicam muitos dos sintomas do autismo, como a dificuldade de interação social e a hipersensibilidade ou hipossensibilidade sensorial (Genovese; Butler, 2023).

O presente artigo pretende analisar como fatores epigenéticos e ambientais, presentes durante a gestação e a primeira infância, interagem e influenciam processos de neurodesenvolvimento relacionados ao risco e a manifestação do Transtorno do Espectro Autista (TEA), discutindo as implicações dessa interação para a compreensão do transtorno.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de natureza qualitativa, cuja busca foi realizada através das bases de dados PubMed e SciELO, utilizando descritores em português e inglês, como "autism spectrum disorder", "epigenetics", "environmental factors", "prenatal exposure", "early childhood", "Transtorno do Espectro Autista", "epigenética" e "primeira infância", combinados por operadores booleanos AND e OR. O critério de inclusão abrangeu artigos publicados nos últimos 10 a 15 anos, sendo estudos originais, revisões sistemáticas ou integrativas e meta-análises que abordassem fatores epigenéticos, ambientais, de gestação e primeira infância e suas correlações no contexto do TEA.

## **REFERENCIAL TEÓRICO**

O TEA é uma condição complexa do neurodesenvolvimento, cujas causas ainda não são completamente compreendidas. Os sinais e sintomas manifestam-se precocemente, ainda na infância e comprometem o funcionamento da criança em diferentes contextos, como escolar, familiar e social. Conforme a APA (2023), o diagnóstico é clínico e deve considerar tanto a observação direta do comportamento quanto o relato dos cuidadores, não existindo um marcador biológico definitivo para a condição. A CID-11, tal como abordada por Oliveira e Trentini (2023), enfatiza que o transtorno representa um espectro contínuo de gravidade, no qual os prejuízos

variam significativamente entre os indivíduos. Devido a essa heterogeneidade, o DSM-5-TR (APA, 2023), introduziu um sistema de classificação por níveis de suporte, onde esses, indicam o tanto de apoio que o indivíduo necessita; o nível 1 (requer suporte), nível 2 (requer suporte substancial) e o nível 3 (requer suporte muito substancial).

A complexidade clínica do TEA se expande pela presença de comorbidades associadas, conforme destacado por Bertolucci *et al.* (2021), condições como deficiência intelectual, transtornos de ansiedade, Transtornos de Déficit de Atenção e hiperatividade (TDAH), epilepsia e distúrbios do sono são altamente prevalentes em associação ao diagnóstico de autismo. Tais comorbidades não apenas modificam a manifestação dos sintomas centrais, como também impõe mais desafios para o manejo clínico e a qualidade de vida do sujeito e sua família.

Souza Freire e Nogueira (2023), discutem que, apesar do aumento crescente da prevalência de diagnósticos de TEA, especialmente no contexto brasileiro, persistem barreiras significativas para a intervenção precoce, o acesso a serviços especializados e a implementação efetiva de políticas públicas de inclusão. O atraso no diagnóstico priva a criança da intervenção precoce, que é crucial para aproveitar a neuroplasticidade e assim melhorar os prejuízos relacionados à condição.

Nos últimos anos, tem se fortalecido a compreensão de que a etiologia do autismo é multifatorial. Evidências sugerem que alterações no sistema imunológico materno durante a gestação, especialmente nos estágios iniciais do desenvolvimento fetal, podem contribuir significativamente para a patogênese do TEA (Choi *et al.*, 2016). O período gestacional representa uma janela crítica para o desenvolvimento cerebral, caracterizada por intensa proliferação neuronal, diferenciação celular, sinaptogênese e estabelecimento de circuitos funcionais. Durante essa fase, o ambiente intrauterino atua como modulador epigenético essencial, capaz de influenciar a expressão gênica sem alterar a sequência de DNA.

Evidências da literatura indicam que fatores nutricionais, metabólicos, inflamatórios e ambientais durante a gestação exercem impacto direto sobre mecanismos epigenéticos, modificando padrões de metilação e expressão de genes relacionados ao neurodesenvolvimento, com potenciais repercussões no risco de TEA, são demonstradas por estudos que associam deficiências de micronutrientes, como o ácido fólico, a modificações epigenéticas e maior vulnerabilidade ao TEA (Liu *et al.*, 2021; Zhu *et al.*, 2020). Segundo Romijn (2023), o período pré-natal constitui

uma das fases mais sensíveis para modificações epigenéticas, nas quais a interação gene-ambiente pode determinar vulnerabilidades duradouras no sistema nervoso central.

A influência das exposições ambientais durante a gestação também tem sido evidenciada em estudos epigenéticos. O trabalho de Ghazi *et al.* (2022) avaliou a exposição materna e poluentes atmosféricos, como dióxido de nitrogênio (NO<sub>2</sub>), ozônio (O<sub>3</sub>) e material particulado fino (PM<sub>2.5</sub> e PM<sub>10</sub>), identificando modificações de metilação do DNA tanto na placenta quanto no sangue do cordão umbilical. Essas alterações foram observadas em regiões promotoras de genes relacionados à resposta inflamatória, estresse oxidativo e metabolismo fetal, indicando que a poluição ambiental pode acelerar a “idade biológica epigenética” da placenta e aumentar o risco de desfechos adversos no neurodesenvolvimento.

O entendimento científico contemporâneo sobre a etiologia do autismo sustenta que esta é uma interação complexa entre genética e fatores ambientais moduladores que atuam principalmente durante os períodos críticos do desenvolvimento cerebral pré e pós-natal (Modabbernia; Velthorst; Reichenberg, 2017). Com relação ao neurodesenvolvimento, as interferências ambientais não se encerram com o parto, é importante pontuar que a primeira infância corresponde à uma segunda janela crítica do desenvolvimento, onde o cérebro é extremamente plástico e está mais sensível ao ambiente biopsicossocial, modificando-se de forma contínua através das experiências, experiências essas que podem impedir ou intensificar a conectividade neural (Fox; Levitt; Nelson III, 2010).

Um ensaio clínico randomizado de Dawson *et al.* (2012) realizado com crianças com TEA de 1 ano e 6 meses a 2 anos e 6 meses, no qual receberam uma intervenção comportamental precoce (Modelo Denver) apresentaram após dois anos uma normalização dos padrões de atividade elétrica cerebral em resposta a estímulos sociais, medida por eletroencefalografia (EEG). Além de manifestarem melhorias significativas na linguagem e no comportamento adaptativo, de modo específico, foi observado um padrão típico de maior atividade neural cortical, um padrão que não foi manifesto no grupo controle. Este estudo fornece uma das primeiras evidências de que o cérebro da criança com autismo mantém uma plasticidade que possibilita remodelações por meio da introdução de intervenções ambientais estruturadas, as

quais podem modular a conectividade neural contornando os principais déficits decorrentes do espectro.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

A análise dos estudos selecionados evidenciou uma complexa interação entre fatores epigenéticos e ambientais na gênese e expressão clínica do TEA, sobretudo durante a gestação e a primeira infância, períodos críticos para o neurodesenvolvimento. Essa relação multifatorial sustenta a hipótese de que alterações epigenéticas, induzidas por estímulos ambientais adversos, modulam a expressão gênica e influenciam circuitos neurais associados à sociabilidade, cognição e comportamento.

O estudo de Atladóttir *et al.* (2010) analisou uma coorte de 1,6 milhão de crianças nascidas na Dinamarca entre 1980 e 2005 para investigar a associação entre infecções maternas durante a gestação e o risco de TEA na prole. Os resultados mostraram que, embora infecções gerais não apresentem associação significativa com TEA, houve maior risco quando infecções virais ocorreram no primeiro trimestre e bacterianas no segundo trimestre da gestação, indicando dessa forma que a ativação imunológica materna durante períodos críticos da gestação parece resultar em alterações epigenéticas que afetam vias neurais envolvidas no neurodesenvolvimento, vinculando fatores ambientais e biológicos na etiologia do transtorno.

De modo convergente, o estudo conduzido por Zhu *et al.* (2020) analisou amostras de sangue materno de 300 gestantes, investigando a relação entre nutrientes da via de um-carbono, como folato, betaína, 5-metiltetrahidrofolato (5-MeTHF) e dimetilglicina (DMG) e a regulação epigenética durante a gestação. Os autores observaram que concentrações adequadas desses nutrientes estavam associadas à regulação de módulos de coexpressão gênica relacionados à metilação do DNA e ao desenvolvimento neural. As gestantes cujos filhos foram posteriormente diagnosticados com TEA apresentaram padrões distintos de metilação e expressão gênica, sugerindo que o estado nutricional materno pode modular trajetórias epigenéticas e exercer efeito protetor sobre o neurodesenvolvimento fetal.

Entre os fatores gestacionais não nutricionais, destaca-se a ativação imune materna (Maternal Immune Activation - MIA), reconhecida como um dos mecanismos

fortemente associados ao risco de TEA. Infecções, inflamações sistêmicas e estresse fisiológico durante a gravidez elevam os níveis de citocinas pró-inflamatórias, especialmente interleucina-6 (IL-6) e interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) que podem atravessar ou modificar a barreira placentária, interferindo no ambiente intrauterino. Tais alterações desencadeiam ativação microglial, modificam a plasticidade sináptica e afetam o desenvolvimento de circuitos neurais. De acordo com Majerczyk *et al.* (2022), a inflamação materna representa um elo biológico plausível entre exposições ambientais e alterações no neurodesenvolvimento fetal.

Durante a gestação, as respostas inflamatórias maternas podem exercer influência importante sobre o cérebro em formação do feto. Em modelos murinos, Choi *et al.* (2016) mostraram que a ativação da via da interleucina-17A (IL-17A) está associada a comportamentos semelhantes ao autismo na prole, reforçando a hipótese de que a inflamação materna pode afetar a organização cortical e o desenvolvimento sináptico. De modo semelhante, Majerczyk *et al.* (2022) destacam que citocinas como IL-6 e IFN- $\gamma$  participam da mediação desses efeitos, o que amplia a compreensão sobre o papel da imunorregulação materna como possível fator de risco para alterações no neurodesenvolvimento. Nesse contexto, Kwon, Choi e Huh (2022) sugerem que um ambiente inflamatório durante a gestação pode interferir nas vias neuronais e gliais, gerando repercussões duradouras na conectividade cortical.

Além das alterações imunológicas, exposições ambientais como poluição do ar, contaminantes e fatores nutricionais também podem afetar o desenvolvimento epigenético. Ghazi *et al.* (2021) observaram que a exposição pré-natal à poluição está ligada a mudanças na metilação do DNA placentário, o que pode interferir no desenvolvimento fetal e aumentar o risco de desordens neuropsiquiátricas no futuro. Zhu *et al.* (2020) apontam que variações epigenéticas em genes relacionados ao metabolismo do carbono estão associadas ao TEA, especialmente quando há deficiência de micronutrientes durante a gestação.

De forma complementar, Yoon *et al.* (2020) em uma revisão narrativa, apontam que processos como a metilação do DNA e a regulação por RNAs não codificantes podem atuar como mediadores entre o ambiente e a expressão gênica, contribuindo para a variedade fenotípica do transtorno. Ainda que, estudos como o de Taylor *et al.* (2025) indique que causas genéticas exercem influência estável e predominante sobre o desenvolvimento do autismo, com pouca variação atribuída a influências ambientais ao longo do tempo. Tal achado, embora robusto em termos populacionais, também

evidencia limitações no que se refere a analisar de forma integrada, os mecanismos e interações epigenéticas na etiologia do TEA.

Fatores genéticos e epigenéticos interagem de forma complexa no TEA. Alterações em regiões do genoma, como 16p11.2 e no gene CHD8, assim como alterações mitocondriais, podem aumentar a susceptibilidade ao transtorno (Siu et al., 2019; Dhillon; Hellings; Butler, 2011). Além disso, a combinação de fatores comportamentais, psiquiátricos e genéticos contribui para a diversidade de manifestações do TEA, tornando seu entendimento etiológico ainda mais desafiador (Genovese; Butler, 2023).

### 1.1 Tabela de caracterização dos estudos selecionados para discussão.

Nº	Autores/ano	Objetivo	Método	Conclusão
01	Atladóttir R, H. Ó. et al, 2010	Investigar a associação entre infecções maternas que requerem hospitalização durante a gravidez e o diagnóstico de transtornos do espectro autista (TEA) nos filhos	Coorte de 1,6 milhão de crianças na Dinamarca; registros de infecções maternas hospitalares e diagnóstico de TEA; análise de riscos proporcionais de Cox.	Infecção viral no 1º trimestre e infecção bacteriana no 2º trimestre aumentam risco de TEA; infecções gerais não mostraram associação significativa.
02	Choi, G. B., et al, 2016	Identificar as populações de células imunes maternas e a citocina efetora que são necessárias para mediar as anormalidades comportamentais e o fenótipo cortical anormal (semelhante ao TEA) induzidos pela Ativação Imune Materna (AIM) em modelos de roedores.	Observação modelada em roedores submetidos à ativação imune materna (AIM).	Nossos resultados identificam uma população específica de células imunes maternas que pode ter papéis diretos na indução de fenótipos semelhantes ao TEA, agindo no cérebro fetal em desenvolvimento.
03	Dawson, G. et al, 2012	Investigar se a intervenção comportamental precoce — especificamente o modelo Early Start Denver Model (ESDM) — em crianças jovens com Autism Spectrum Disorder (ASD) está associada à normalização dos padrões de atividade cerebral (medidos por EEG) em resposta a estímulos sociais (rostos) versus objetos.	48 crianças com ASD receberam intervenção comportamental precoce (ESDM) ou intervenção comunitária por 2 anos; atividade cerebral medida por EEG.	ESDM melhora comportamento, QI, linguagem e socialização; EEG indica ativação cerebral “normalizada” em resposta a rostos; maior ativação correlaciona com melhor comportamento social
04	Dhillon, S.; A. Hellings, J.; G. Butler, M, 2011	Revisar o status atual do papel e da função do DNA mitocondrial (mtDNA) na etiologia dos transtornos do espectro autista (TEA) e a interação dos genes nucleares e mitocondriais.	Revisão Sistemática	Indivíduos com o fenótipo TEA apresentam claramente doença mitocondrial primária de base genética.
05	Fox; Levitt; Nelson III, 2010	Revisar como a qualidade e o momento das experiências precoces influenciam o desenvolvimento da arquitetura cerebral, com foco em processos de plasticidade neural e vulnerabilidade a influências ambientais.	Revisão teórica de neurociência do desenvolvimento; foco em plasticidade, períodos críticos e experiências precoces.	Desenvolvimento cerebral sensível ao timing e qualidade das experiências; experiências positivas favorecem saúde mental; experiências adversas aumentam risco de transtornos; intervenções precoces podem promover desenvolvimento saudável.

06	Genovese, A.; Butler, M. G, 2023	Discutir observações e associações comportamentais, psiquiátricas e genéticas relevantes para a avaliação e o tratamento de indivíduos com TEA.	Revisão Sistemática	Associações genéticas, síndromes identificadas e defeitos cromossômicos, incluindo deleções e duplicações, e variantes genéticas associadas à contribuição genética e altas
----	----------------------------------	---	---------------------	---

07	<i>Ghazi, T. et al., 2021</i>	Explorar o conhecimento atual sobre as alterações na metilação do DNA placentário associadas à exposição pré-natal à poluição do ar (incluindo metais pesados) e destacar seus efeitos subsequentes no desenvolvimento fetal e na suscetibilidade a doenças na vida adulta.	Revisão Sistemática	A descoberta de partículas de poluição do ar e metais pesados nos lados materno e fetal da placenta sugere uma forte possibilidade de que essas partículas possam ser transportadas diretamente para o feto em desenvolvimento.
08	<i>Hervig, M. E. et al, 2019</i>	Investigar os papéis diferenciais das porções lateral (COFl) e medial (COFm) do córtex orbitofrontal (COF) na aprendizagem reversa visual, utilizando a inativação farmacológica em ratos, e comparar esses papéis com os de outras áreas cerebrais previamente implicadas (córtex pré-frontal pré-límbico/infralímbico e amígdala basolateral).	Ratos foram inicialmente alojados em grupos de 4 (pré-treinamento) e, após o implante cirúrgico de cânulas-guia, foram alojados individualmente para proteger o implante. Foram submetidos a restrição alimentar, mantendo 85% do peso de alimentação livre, e alimentados uma vez ao dia em horários aleatórios após os testes. Os animais foram mantidos em um ambiente com temperatura e umidade controladas, sob um ciclo reverso de luz/escurecimento de 12 horas (luzes acesas às 19h). O treinamento e os testes ocorreram durante a fase escura. Ratos que não completaram etapas do experimento ou com posicionamento incorreto da cânula foram excluídos da análise.	Este estudo definiu efeitos dissociáveis na aprendizagem de reversão serial visual para as sub-regiões OFC e mPFC, bem como BLA, que indicam papéis separados e, no caso de IOFC e mOFC, opostos dessas estruturas, dependendo do histórico de reforço anterior, ou seja, se ocorre no contexto de contingências em mudança ou de discriminação inovadora.
09	<i>Kwon, H.K.; Choi, G. B.; Huh, J. R., 2022</i>	Discutir os principais fatores imunológicos envolvidos, destacar os avanços recentes na determinação das vias moleculares e celulares da AIM e revisar como o sistema imunológico materno afeta o desenvolvimento fetal. Também examinar os papéis dos microbiomas na formação da função imune materna e no desenvolvimento de fenótipos semelhantes ao autismo.	Revisão Sistemática	Os principais fatores genéticos que governam a patogênese do TEA permanecem indefinidos, apesar de vários esforços. A noção de que fatores não derivados do SNC, como o microbioma intestinal, o sistema imunológico periférico e suas interações desempenham um papel na patogênese do TEA está ganhando força.
10	<i>Liu, X. et al., 2021</i>	Avaliar a associação entre o uso de suplementos de ácido fólico durante a gravidez e o risco de desenvolvimento de transtorno do espectro autista (TEA) nos filhos, por meio de uma meta-análise e meta-regressão.	Revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais publicados até fevereiro de 2021, incluindo estudos de coorte e caso-controle.	O uso de suplementos de ácido fólico durante a gravidez está associado a uma redução significativa no risco de desenvolvimento de TEA nos filhos. No entanto, os autores destacam a necessidade de mais estudos prospectivos e randomizados para confirmar esses achados e esclarecer os mecanismos subjacentes.

11	<i>Maenner, M. J., 2023</i>	Descrever a prevalência e as características do TEA entre crianças de 8 anos de 11 locais da Rede ADDM (Monitoramento de Autismo e Deficiências de Desenvolvimento) em 2020, incluindo a prevalência por local e características demográficas, as idades medianas em que as crianças com TEA foram avaliadas ou identificadas pela primeira vez	A Rede ADDM incluiu 11 locais (Arizona, Arkansas, Califórnia, Geórgia, Maryland, Minnesota, Missouri, Nova Jersey, Tennessee, Utah e Wisconsin) que monitoraram a prevalência de TEA. Cada local selecionou uma área geográfica de seu estado para monitorar o TEA entre crianças de 8 anos. As crianças incluídas neste relatório nasceram em 2012 e viveram em áreas de vigilância dos 11 locais durante 2020.	Os resultados do ano de vigilância da Rede ADDM de 2020 indicam uma prevalência de TEA mais alta do que as estimativas anteriores da Rede ADDM e evidências contínuas de uma mudança acentuada na composição demográfica de crianças identificadas com TEA em comparação com anos anteriores.
----	-----------------------------	---	--	---

12	<i>Majerczyk, D. et al., 2022</i>	Fornecer uma visão geral concisa dos dados pré-clínicos e clínicos disponíveis que sugerem a interação entre IL-6 e IFN- $\gamma$ , por meio de fatores extrínsecos e intrínsecos, como um mecanismo central da AIM que pode promover o desenvolvimento do TEA..	Análise de dados pré-clínicos e clínicos já existentes	Há indícios claros de que a etiologia do TEA está intimamente ligada a fatores genéticos e ambientais que influenciam o grau e a duração da inflamação resultante da AIM. Dados pré-clínicos e clínicos atuais apoiam fortemente um envolvimento significativo de IL-6 e IFN- $\gamma$ .
13	<i>Modabbernia; Velthorst; Reichenberg, 2017</i>	Revisar e sintetizar evidências de revisões sistemáticas e meta-análises sobre fatores ambientais de risco para o transtorno do espectro autista (TEA)	Revisão de revisões sistemáticas e meta-análises publicadas até 2017, com foco em fatores ambientais potenciais associados ao risco de TEA.	Alguns fatores aumentam risco de TEA (idade parental avançada, complicações no parto, obesidade/diabetes materna, cesariana, deficiências nutricionais e exposição a metais pesados); outros não têm associação significativa (vacinação, tabagismo materno, timerosal, tecnologias reprodutivas).
14	<i>Osokine e Erlebacher, 2017</i>	Discutir como a ativação imunológica materna durante a gravidez pode afetar o desenvolvimento cerebral fetal e contribuir para o risco de transtornos do espectro autista (TEA).	Revisão teórica baseada em estudos recentes sobre a relação entre inflamação materna, microbioma intestinal e desenvolvimento cerebral fetal.	A ativação imunológica materna durante a gravidez está associada a um risco aumentado de distúrbios comportamentais nos filhos. Estudos recentes destacam como a inflamação materna pode perturbar redes de interneurônios inibitórios e sugerem que o microbioma intestinal materno pode ser um fator de risco contribuinte para anomalias comportamentais induzidas pela inflamação materna.
15	<i>Romijn, M. et Al., 2023</i>	Investigar se o padrão de disfunção adrenal pós-parto contribui para o desenvolvimento da Displasia Broncopulmonar (DBP) em bebês prematuros nascidos com menos de 30 semanas de gestação.	Cortisol, cortisona, 17-OH progesterona (17-OHP) e 11-desoxicortisol foram medidos no soro obtido nos dias pós-parto 1, 3, 7, 14 e 28, utilizando cromatografia líquida com espectrometria de massas em tandem. A presença de DBP foi determinada com 36 semanas de idade pós-menstrual.	Bebês prematuros com DBP apresentaram níveis mais elevados de precursores de cortisol e cortisona em relação ao cortisol na primeira semana de vida do que bebês sem DBP. Esses achados sugerem que o DBP é precedido por um eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ativado que não conseguiu atender às altas demandas de cortisol, o que pode predispor à inflamação e ao DBP.
16	<i>Sabit, H. et Al., 2021</i>	Descrever os principais metabólitos da microbiota intestinal e como eles induzem alterações epigenéticas no TEA, juntamente com as interações por meio do eixo intestino-cérebro	Revisão Sistemática	O papel da metilação do DNA no transtorno do espectro autista tem sido apoiado por evidências de diferentes estudos de pesquisa.

17	<i>Siu, M. T. et Al., 2019</i>	Investigar o epigenoma em pacientes com TEA ou duas das variantes genômicas mais comuns que conferem risco aumentado para TEA	A metilação do DNA em todo o genoma (DNAm) foi avaliada usando os conjuntos Illumina Infinium HumanMethylation450 e MethylationEPIC no sangue de indivíduos com TEA de etiologia heterogênea e indefinida ( n = 52) e indivíduos com deleções 16p11.2 (16p11.2del, n = 9) ou variantes patogênicas no modificador de cromatina CHD8 ( CHD8 +/- , n = 7)	As investigações proporcionaram uma compreensão mais abrangente do panorama molecular subjacente a grupos geneticamente homogêneos de TEA, ilustrando a convergência de mecanismos epigenéticos e genéticos.
18	<i>Taylor, M. J. et al., 2020</i>	Avaliar a associação entre o uso de suplementos de ácido fólico	Revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais publicados até	Fatores genéticos têm papel predominante no TEA,

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Este artigo teve como objetivo analisar como fatores epigenéticos e ambientais, presentes durante a gestação e a primeira infância, interagem e influenciam processos de neurodesenvolvimento relacionados ao risco e a manifestação do TEA. A análise realizada conclui que o TEA é melhor compreendido por uma complexa interação entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, atuando principalmente em períodos críticos do neurodesenvolvimento, períodos esses que vão desde a gestação até os primeiros anos de vida da criança.

As evidências observadas trazem que a ativação imune materna, alterações na metilação do DNA, desregulações nas vias metabólicas e inflamatórias durante a gestação estão associadas a um maior risco de manifestações do espectro. Além disso, a primeira infância por representar um período de intensa plasticidade neural, alterações ambientais impactam de forma significativa o neurodesenvolvimento, na qual intervenções ambientais estruturadas, como terapia comportamental precoce, podem modular a conectividade cerebral e melhorar desfechos funcionais.

Este estudo apresenta como principal limitação o fato de ser uma revisão narrativa, que embora permita uma análise abrangente e contextualizada, não segue os mesmos princípios de sistematização de uma revisão sistemática. Ainda assim, sua contribuição reside na síntese integrada de evidências recentes, destacando a importância de uma abordagem multifatorial e preventiva para a compreensão e manejo do TEA. Entender o autismo por uma perspectiva epigenética e ambiental não apenas amplia conhecimento etiológico do transtorno, mas também reforça a necessidade de políticas públicas e práticas clínicas que priorizem estratégias de intervenção e prevenção.

## REFERÊNCIAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2023.
- ATLADÓTTIR, H. Ó. et al. Maternal Infection Requiring Hospitalization During Pregnancy and Autism Spectrum Disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 40, n. 12, p. 1423–1430, 23 abr. 2010.
- CHOI, G. B. et al. The maternal interleukin-17<sup>a</sup> pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. **Science**, v. 351, n. 6276, p. 933–939, 28 jan. 2016.
- DAWSON, G. et al. Early Behavioral Intervention Is Associated With Normalized Brain Activity in Young Children With Autism. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 51, n. 11, p. 1150–1159, nov. 2012.
- DHILLON, S.; A. HELLINGS, J.; G. BUTLER, M. Genetics and Mitochondrial Abnormalities in Autism Spectrum Disorders: A Review. **Current Genomics**, v. 12, n. 5, p. 322–332, 1 ago. 2011.
- FOX, S. E.; LEVITT, P.; NELSON III, C. A. How the Timing and Quality of Early Experiences Influence the Development of Brain Architecture. **Child Development**, v. 81, n. 1, p. 28–40, jan. 2010.
- GENOVESE, A.; BUTLER, M. G. The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations. **Genes**, v. 14, n. 3, p. 677, 9 mar. 2023.

GHAZI, T. et al. Prenatal Air Pollution Exposure and Placental DNA Methylation Changes: Implications on Fetal Development and Future Disease Susceptibility. **Cells**, v. 10, n. 11, p. 3025, 5 nov. 2021.

HERVIG, M. E. et al. Dissociable and Paradoxical Roles of Rat Medial and Lateral Orbitofrontal Cortex in Visual Serial Reversal Learning. **Cerebral Cortex**, v. 30, n. 3, p. 1016–1029, 25 jul. 2019.

KWON, H.-K.; CHOI, G. B.; HUH, J. R. Maternal inflammation and its ramifications on fetal neurodevelopment. **Trends in Immunology**, v. 43, n. 3, p. 230–244, mar. 2022.

LIU, X. et al. Prenatal Folic Acid Supplements and Offspring's Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis and Meta-regression. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, 20 mar. 2021.

MAENNER, M. J. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. **MMWR. Surveillance Summaries**, v. 72, n. 2, p. 1–14, 24 mar. 2023.

MAJERCZYK, D. et al. Systemic maternal inflammation promotes ASD via IL-6 and IFN- $\gamma$ . **Bioscience Reports**, v. 42, n. 11, nov. 2022.

MODABBERNIA, A.; VELTHORST, E.; REICHENBERG, A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. **Molecular Autism**, v. 8, n. 1, 17 mar. 2017.

OSOKINE, I.; ERLEBACHER, A. Inflammation and Autism: From Maternal Gut to Fetal Brain. **Trends in Molecular Medicine**, v. 23, n. 12, p. 1070–1071, dez. 2017.

ROMIJN, M. et al. Glucocorticoid signature of preterm infants developing bronchopulmonary dysplasia. **Pediatric research**, v. 94, n. 5, p. 1804–1809, nov. 2023.

SABIT, H. et al. Gut microbiota metabolites in autistic children: An epigenetic perspective. **Heliyon**, v. 7, n. 1, p. e06105, 1 jan. 2021.

SIU, M. T. et al. Functional DNA methylation signatures for autism spectrum disorder genomic risk loci: 16p11.2 deletions and CHD8 variants. **Clinical Epigenetics**, v. 11, n. 1, p. 103, 16 jul. 2019.

TAYLOR, M. J. et al. Etiology of Autism Spectrum Disorders and Autistic Traits Over Time. **JAMA Psychiatry**, v. 77, n. 9, p. 936, 1 set. 2020.

TICK, B. et al. Heritability of autism spectrum disorders: A meta-analysis of twin studies. **Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines**, v. 57, n. 5, p. 585–95, 2016.

TORRES, G. et al. Conceptualizing Epigenetics and the Environmental Landscape of Autism Spectrum Disorders. **Genes**, v. 14, n. 9, p. 1734, 30 ago. 2023.

YOON, S. H. et al. Genetic and Epigenetic Etiology Underlying Autism Spectrum Disorder. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 4, p. 966, 1 abr. 2020.

ZHU, Y. et al. Expression Changes in Epigenetic Gene Pathways Associated With One-Carbon Nutritional Metabolites in Maternal Blood From Pregnancies Resulting in Autism and Non-Typical Neurodevelopment. **Autism research**, v. 14, n. 1, p. 11–28, 7 nov. 2020.