

O autismo pode começar antes da gravidez: contribuições paternas epigenéticas e genéticas para o Transtorno do Espectro Autista

Isabelly Corrêa Proença Rocha, Farmácia, Centro Universitário Integrado, Brasil,
isabelly.proenca@escola.pr.gov.br

Tailla Francine Bonfim Machado, Farmácia, Centro Universitário Integrado, Brasil,
tailla.machado@grupointegrado.br

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento caracterizada por déficits na comunicação social e pela presença de comportamentos repetitivos e restritos. Nas últimas décadas, sua prevalência aumentou expressivamente em todo o mundo — nos Estados Unidos, estima-se que 1 em cada 36 crianças seja diagnosticada com TEA. Esse cenário epidemiológico tem impulsionado pesquisadores a investigar com maior profundidade os fatores etiológicos envolvidos no desenvolvimento do transtorno (Centers for Disease Control and Prevention, 2023).

Historicamente, as investigações sobre as causas do TEA concentraram-se em fatores genéticos herdados, fatores ambientais e contribuições maternas. No entanto, evidências científicas recentes passaram a destacar o papel paterno pré-concepcional como uma variável de peso na etiologia do TEA. Estudos epidemiológicos apontam associação entre idade paterna avançada e aumento do risco de TEA nos filhos; pesquisas moleculares identificam alterações epigenéticas no DNA espermático de pais de crianças autistas; e revisões de biologia molecular revelam que o estresse oxidativo pode comprometer a integridade do espermatozoide de formas que afetam o neurodesenvolvimento da criança. (Reichenberg et al., 2006; Feinberg et al., 2024; Wang; Fu; Li, 2025)

O objetivo deste trabalho é reunir e discutir as principais evidências científicas que sustentam a hipótese de que o autismo pode ter origens antes mesmo da gravidez, a partir de alterações no espermatozoide paterno, destacando os mecanismos genéticos, epigenéticos e oxidativos envolvidos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura científica. A seleção das fontes foi intencional, baseada em estudos de alta relevância que abordam a contribuição paterna pré-concepcional ao TEA sob três perspectivas complementares.

Foram analisados: (1) estudo epidemiológico de coorte histórico conduzido por Reichenberg et al. (2006), publicado nos Archives of General Psychiatry, com uma coorte israelense de mais de 318.000 indivíduos, que examinou a relação entre idade paterna avançada e risco de TEA; (2) estudo epigenético conduzido por Feinberg et al. (2024), publicado na revista Molecular Psychiatry, realizado pela Universidade Johns Hopkins, que investigou alterações de metilação do DNA no espermatozoide de pais de crianças com TEA participantes da coorte EARLI (Early Autism Risk Longitudinal Investigation); e (3) revisão narrativa publicada em 2025 na Frontiers in Endocrinology, de autoria de Wang, Fu e Li, sobre os mecanismos

pelos quais o estresse oxidativo compromete a função e a integridade do DNA espermático.

Os dados extraídos dessas fontes foram organizados e integrados de forma narrativa, buscando construir uma compreensão abrangente das vias pré-concepcionais paternas associadas ao TEA.

REVISÃO DE LITERATURA

Idade paterna avançada e risco de TEA

O estudo de Reichenberg et al. (2006) foi o primeiro a examinar sistematicamente, em desenho de coorte populacional, a associação entre a idade paterna e o risco de TEA na prole. Conduzido com uma coorte de judeus nascidos em Israel durante seis anos consecutivos na década de 1980, o estudo identificou 110 casos de TEA em um subconjunto de 132.271 indivíduos. Os resultados demonstraram uma associação significativa e monotônica: filhos de homens com 40 a 49 anos apresentaram risco 5,75 vezes maior de TEA (IC 95%: 2,65–12,46; $p < 0,001$) em comparação com filhos de pais com menos de 30 anos, após ajuste para ano de nascimento, nível socioeconômico e idade materna (Reichenberg et al., 2006).

Notavelmente, a idade materna, quando analisada isoladamente, não mostrou associação significativa com o TEA após ajuste para a variável paterna. Esse resultado reforça que o efeito observado é específico da contribuição paterna. Os autores propõem dois mecanismos biológicos principais: a mutagênese de novo, segundo a qual mutações espontâneas acumulam-se progressivamente nas divisões celulares dos espermátogônios ao longo da vida do homem; e as alterações no imprinting genômico, processo epigenético em que a expressão de determinados genes depende da sua origem parental. Ambos os mecanismos podem afetar genes relacionados ao neurodesenvolvimento, aumentando a vulnerabilidade dos filhos ao TEA (Reichenberg et al., 2006).

Alterações epigenéticas no espermatozoide paterno e traços autistas nos filhos

O estudo de Feinberg et al. (2024) avançou na identificação dos mecanismos epigenéticos envolvidos, focando na metilação do DNA espermático. A metilação do DNA é uma modificação epigenética na qual grupos químicos se ligam a regiões do DNA que controlam os interruptores de ativação e silenciamento dos genes, sem alterar a sequência genética em si. Quando a metilação ocorre de forma atípica, genes podem ser ativados ou desligados de maneira inadequada, comprometendo o comportamento celular.

O estudo analisou amostras de esperma de 45 pais participantes da coorte EARLI, cujas famílias já tinham pelo menos um filho com TEA. A Escala de Responsividade Social (SRS) foi utilizada para avaliar traços autistas tanto nos pais quanto nas crianças aos 36 meses de vida. Foram identificadas 94 regiões de metilação diferencial do DNA espermático com associação estatisticamente significativa a traços autistas nas crianças. Entre essas regiões, 14 correspondiam a genes reguladores de sinapses, desenvolvimento neuronal e maturação de células cerebrais; outras 14 regiões estavam ligadas a genes previamente associados ao TEA. Nas quatro regiões com associação mais expressiva, as diferenças nos níveis de metilação variaram entre 5,5% e 8% entre crianças com pontuações mais altas e mais baixas na escala SRS (Feinberg et al., 2024).

Um achado de particular relevância foi a sobreposição dos sítios CpG identificados com aqueles encontrados em análises post-mortem de cérebros de indivíduos com autismo, sugerindo uma conexão biológica direta entre as alterações epigenéticas no esperma paterno e o neurodesenvolvimento do filho. Os pesquisadores destacam que, como as alterações genéticas na sequência do DNA explicam apenas uma pequena fração dos casos de TEA, a metilação do DNA espermático emerge como um marcador potencial de risco que pode complementar as estratégias diagnósticas atuais (Feinberg et al., 2024).

Estresse oxidativo e comprometimento da integridade do DNA espermático

A revisão de Wang, Fu e Li (2025) oferece uma perspectiva molecular sobre os mecanismos pelos quais o espermatozoide pode ser comprometido antes da concepção. O estresse oxidativo — desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade antioxidante do organismo — é um dos principais fatores subjacentes ao dano espermático e, potencialmente, ao risco aumentado de alterações transmissíveis à prole.

Os espermatozoides são especialmente vulneráveis ao dano oxidativo por três razões: sua membrana é rica em ácidos graxos poli-insaturados (AGPIs), facilmente oxidáveis pelas EROs; seu volume citoplasmático reduzido limita a reserva de enzimas antioxidantes; e sua capacidade de reparo do DNA é mínima, pois o DNA compactado com protaminas não conta com os mecanismos de reparo presentes em células somáticas (Wang; Fu; Li, 2025).

Os principais mecanismos de dano identificados são: (a) peroxidação lipídica, que compromete a fluidez e integridade da membrana espermática, prejudicando motilidade e capacidade de fertilização; (b) fragmentação do DNA, decorrente de quebras de fita simples e dupla induzidas por EROs, com potencial de transmitir informações genéticas comprometidas à prole; e (c) oxidação proteica, que afeta proteínas citoesqueléticas como actina e tubulina, reduzindo a motilidade, além de enzimas metabólicas essenciais à produção de ATP (Wang; Fu; Li, 2025).

As fontes de estresse oxidativo incluem fatores endógenos — disfunção mitocondrial e ativação de leucócitos em contextos inflamatórios — e fatores exógenos e modificáveis, como tabagismo, consumo excessivo de álcool, exposição a poluentes ambientais, agrotóxicos e metais pesados. A fragmentação do DNA espermático causada pelo estresse oxidativo é clinicamente relevante porque, mesmo quando a fertilização ocorre, a prole pode receber um genoma paterno comprometido, com potenciais consequências para o neurodesenvolvimento (Wang; Fu; Li, 2025).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências reunidas neste trabalho convergem para uma compreensão inovadora: o autismo pode ter suas origens antes mesmo da gravidez, a partir de alterações no espermatozoide paterno. A idade paterna avançada eleva o risco de mutações de novo e de imprinting genômico defeituoso; alterações epigenéticas específicas no DNA espermático, particularmente padrões anômalos de metilação, estão associadas a traços autistas na prole; e o estresse oxidativo representa um mecanismo subjacente capaz de danificar o DNA paterno de formas que comprometem a integridade genética e epigenética transmitida ao filho.

Esses achados ampliam o olhar científico para além do período gestacional e reforçam a necessidade de considerar a saúde paterna pré-concepcional como parte das estratégias de prevenção e acompanhamento do TEA. Fatores modificáveis, como tabagismo, exposição a toxinas e hábitos alimentares inadequados, que potencializam o estresse oxidativo, podem ser alvos de intervenções preventivas antes da concepção. A identificação de marcadores epigenéticos no esperma como indicadores de risco poderá, no futuro, viabilizar rastreamentos precoces em famílias com histórico de TEA.

Contudo, é importante ressaltar que os estudos epigenéticos ainda são preliminares, conduzidos em amostras pequenas e demograficamente restritas, necessitando de replicação em populações mais amplas e diversas. Trata-se de uma área em expansão, com potencial significativo para transformar a compreensão etiológica do TEA e informar novas abordagens clínicas e de saúde pública.

PALAVRAS-CHAVE: Transtorno do Espectro Autista. Espermatozoide. Epigenética. Metilação do DNA. Estresse Oxidativo.

REFERÊNCIAS

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Autism spectrum disorder (ASD): data and statistics. Atlanta: CDC, 2023. Disponível em: <https://www.cdc.gov/autism/data-research/index.html>. Acesso em: abr. 2025.

FEINBERG, J. I. et al. Epigenetic changes in sperm are associated with paternal and child quantitative autistic traits in an autism-enriched cohort. *Molecular Psychiatry*, v. 29, n. 1, p. 43-53, jan. 2024.

REICHENBERG, A. et al. Advancing paternal age and autism. *Archives of General Psychiatry*, v. 63, n. 9, p. 1026-1032, set. 2006.

WANG, Y.; FU, X.; LI, H. Mechanisms of oxidative stress-induced sperm dysfunction. *Frontiers in Endocrinology*, v. 16, p. 1520835, 5 fev. 2025.