

## **Alterações fisiológicas durante período pré-natal predisponentes ao Transtorno do Espectro Autista: Uma Revisão Sistemática**

*Lorena Magalhães de Macedo<sup>1</sup>; João Heitor Basílio de Medeiros<sup>2</sup>; Flassian Hiêrro Leite de Oliveira<sup>3</sup>; Lucca Feitosa Esmeraldo<sup>4</sup>; Ana Glace Magalhães de Macedo<sup>5</sup>; Maria Elizabeth Pereira Nobre<sup>6</sup>*

**Resumo:** O Transtorno do Espectro Autista (TEA) caracteriza-se como uma condição na qual há prejuízos na interação e no comportamento social do indivíduo, além da presença de padrões restritivos e repetitivos de comportamentos, interesses ou atividades. Com o aumento da prevalência do TEA, a cada dia surgem novos indícios que ligam exposições ambientais, incluindo fatores pré-natais, a maior incidência de TEA na população. Realizou-se uma revisão sistemática da literatura a fim de compreender, sob o ponto de vista fisiológico, a relação entre fenômenos que antecedem o nascimento e o desenvolvimento do TEA. Dos 44 artigos encontrados, foram analisados e incluídos 17 artigos que preencheram os critérios de seleção dos estudos. A hipótese da ativação da imunidade materna (AIM), em modelos animais, destaca-se como um dos principais fatores de risco ambientais que podem ter relação com a manifestação de sinais característicos do TEA. Foram apontados dois possíveis marcadores genéticos precoces de TEA na placenta: CYP2E1 e IRS2. A relação entre infertilidade e TEA foi inconclusiva. Verificou-se associação positiva entre estresse pré-natal e desenvolvimento do TEA, entretanto, o uso de antidepressivos como fator predisponente ao TEA foi inconcludente. Vitaminas D e do complexo B, durante o período pré-natal, possivelmente, agem como fator de proteção.

**Palavras-chave:** Espectro autista; Transtorno; Alterações fisiológicas.

## **Physiological changes during prenatal period predisposing to Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review**

**Abstract:** Autistic Spectrum Disorder (ASD) is characterized as a condition in which there is impairment in the individual's interaction and social behavior, in addition to the presence of restrictive and repetitive patterns of behaviors, interests or activities. With the increase in the prevalence of ASD, new signs are emerging every day that link environmental exposures, including prenatal factors, the highest incidence of ASD in the population. A systematic review of the literature was carried out in order to understand, from a physiological point of view, the relationship between phenomena that precede the birth and the development of ASD. Of the 44 articles found, 17 articles that met the selection criteria of the studies were analyzed and included. The hypothesis of activation of maternal immunity (AIM), in animal models, stands out as one of the main environmental risk factors that may be related

<sup>1</sup> Acadêmico(a) de Medicina da Universidade Federal do Cariri; lorena.macedo@aluno.ufca.edu.br

<sup>2</sup> Acadêmico(a) de Medicina da Universidade Federal do Cariri; heitor.medeiros@aluno.ufca.edu.br

<sup>3</sup> Acadêmico(a) de Medicina da Universidade Federal do Cariri; flassianhierro@gmail.com

<sup>4</sup> Acadêmico(a) de Medicina da Universidade Federal do Cariri; lucca.esmeraldo@aluno.ufca.edu.br

<sup>5</sup> Enfermeira no Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes; anag1971@icloud.com

<sup>6</sup> Docente de Medicina da Universidade Federal do Cariri; elizabeth.nobre@ufca.edu.br

to the manifestation of characteristic signs of ASD. Two possible early genetic markers of ASD in the placenta were identified: CYP2E1 and IRS2. The relationship between infertility and ASD was inconclusive. There was a positive association between prenatal stress and development of ASD, however, the use of antidepressants as a predisposing factor to ASD was inconclusive. Vitamins D and B complex, during the prenatal period, possibly act as a protective factor.

**Keywords:** autistic spectrum; Disorder; Physiological changes.

## Introdução

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é caracterizado no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) como uma condição na qual há prejuízos na interação e no comportamento social do indivíduo e a presença de padrões restritivos e repetitivos no que tange aos comportamentos, interesses ou atividades do portador do TEA (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2015). Além disso, por mais que não seja necessário para comprovar o diagnóstico e não seja mais considerada uma característica básica do TEA, é muito frequente que deficiências e o uso aberrante da linguagem estejam presentes em indivíduos portadores desse transtorno. O diagnóstico de TEA se dá, geralmente, no início da infância, por volta dos três anos de idade, isso acontece porque em muitos casos ocorre um desenvolvimento relativamente normal até os dois anos de idade, ocorrendo uma regressão desse desenvolvimento a partir dessa idade.

Em casos nos quais ocorre incapacidade intelectual nas crianças portadoras de TEA, o diagnóstico do transtorno ocorre mais precocemente, cerca de um ano antes do habitual. (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2015). Nesse contexto, é comprovado que há uma influência direta de fatores genéticos e ambientais na ocorrência da condição. A herdabilidade do TEA de 50%, o que sugere a que a metade do risco para a presença do transtorno é determinado geneticamente (SANDIN et al., 2014).

Segundo o Autism and Developmental Disabilities Monitoring, plataforma que monitora a prevalência do TEA em crianças de 8 anos de 11 estados dos Estados Unidos, em 2014, 16,8 em cada 1000 crianças de 8 anos teriam tal condição (BAIO et al, 2018). Ademais, dados indicam que o autismo é diagnosticado quatro vezes mais frequente em indivíduos do sexo masculino, além de haver maior propensão de deficiência intelectual concomitante em indivíduos do sexo feminino. Verificou-se, ainda, que fatores socioeconômicos e culturais têm influência direta na idade de diagnóstico, podendo contribuir para um diagnóstico mais precoce ou tardio (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2015).

Ao longo dos anos, houve um aumento na prevalência de indivíduos diagnosticados com TEA, fato que pode estar associado a diversos fatores, dentre eles maior conscientização pública e padrões de diagnósticos alterados. Há ainda certos questionamentos se esse aumento no número de pacientes poderia estar relacionado a maior incidência dos fatores de risco, incluindo, por exemplo, genética e imunidade materna. Nesse sentido, a cada dia, surgem novos indícios que ligam exposições ambientais a maior incidência de TEA, assim, um bom caminho para a pesquisa seria buscar evidências de como fatores pré-natais podem atuar na programação fetal (ORNOY; WEINSTEIN-FUDIM; ERGAZ, 2015).

Considerando tais fatores pré-natais como possíveis respostas para as alterações que propiciam o TEA em indivíduos, esse estudo buscou realizar uma revisão sistemática da literatura desse tema, de modo a compreender, sob o ponto de vista fisiológico, a relação entre fenômenos que antecedem o nascimento e o desenvolvimento do TEA.

## **Método**

A pesquisa de literatura foi operacionalizada mediante a busca eletrônica de artigos indexados nas seguintes bases de dados: PubMed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e SciELO. As pesquisas foram realizadas partir de palavras-chave relacionadas às alterações fisiológicas durante período pré-natal predisponentes ao Transtorno do Espectro Autista (TEA) de acordo com a metodologia Preferred Items for Systematic Review (Prisma)[1].

Havia quatro revisores independentes e um especialista foi consultado em casos de artigos de interesse conflitante. Foram aplicadas as palavras-chave relacionadas ao tema “Prenatal” AND “Maternal”, “Autism Spectrum Disease” AND “Risk Factors”, para identificar todos os artigos publicados no eixo temático proposto por esta revisão até maio de 2020, selecionando publicações dos últimos 5 anos (2015-2020). No cruzamento das palavras foi adotada a expressão booleana “AND” (inserção de duas ou mais palavras). Os critérios de inclusão de estudos foram: I) veículo de publicação – foram consultados periódicos indexados, uma vez que são órgãos de maior divulgação e acesso para os pesquisadores; II) idioma de publicação - artigos publicados na íntegra em língua inglesa ou portuguesa; III) ano de publicação - foram selecionados artigos publicados entre 2015 e 2020, totalizando, portanto, trabalhos atuais dos últimos cinco anos; IV) modalidade de produção científica - foram incluídos trabalhos completos e originais relacionados a estudos de coorte, estudos transversais,

estudos de caso-controle e ensaios clínicos que se referem e relacionam fatores de risco pré-natais e o Transtorno do Espectro Autista; V) referências que tiveram como objeto de estudo as crianças clinicamente diagnosticadas com o TEA; VI) referências que tiveram pertinência com o tema, tendo como critério norteador do estudo o enfoque sobre as alterações fisiológicas e outros coeficientes predisponentes ao TEA compreendidos durante período pré-natal.

Os critérios de exclusão foram: artigos de revisão, cartas ao editor e resumos, artigos indexados em duplicidade nas bases de dados, estudos que não tratam do período pré-natal, que não relacionam alterações fisiológicas no período pré-natal ao TEA ou que os dados fornecidos não constavam em registros médicos, sendo auto-referidos e assim, podendo afetar a análise sistemática e estatística. Então, entre os artigos selecionados, foram recuperados seus materiais originais na íntegra, constituindo o *corpus* que delimitou o material de análise, proporcionando um tratamento mais apurado dos dados.

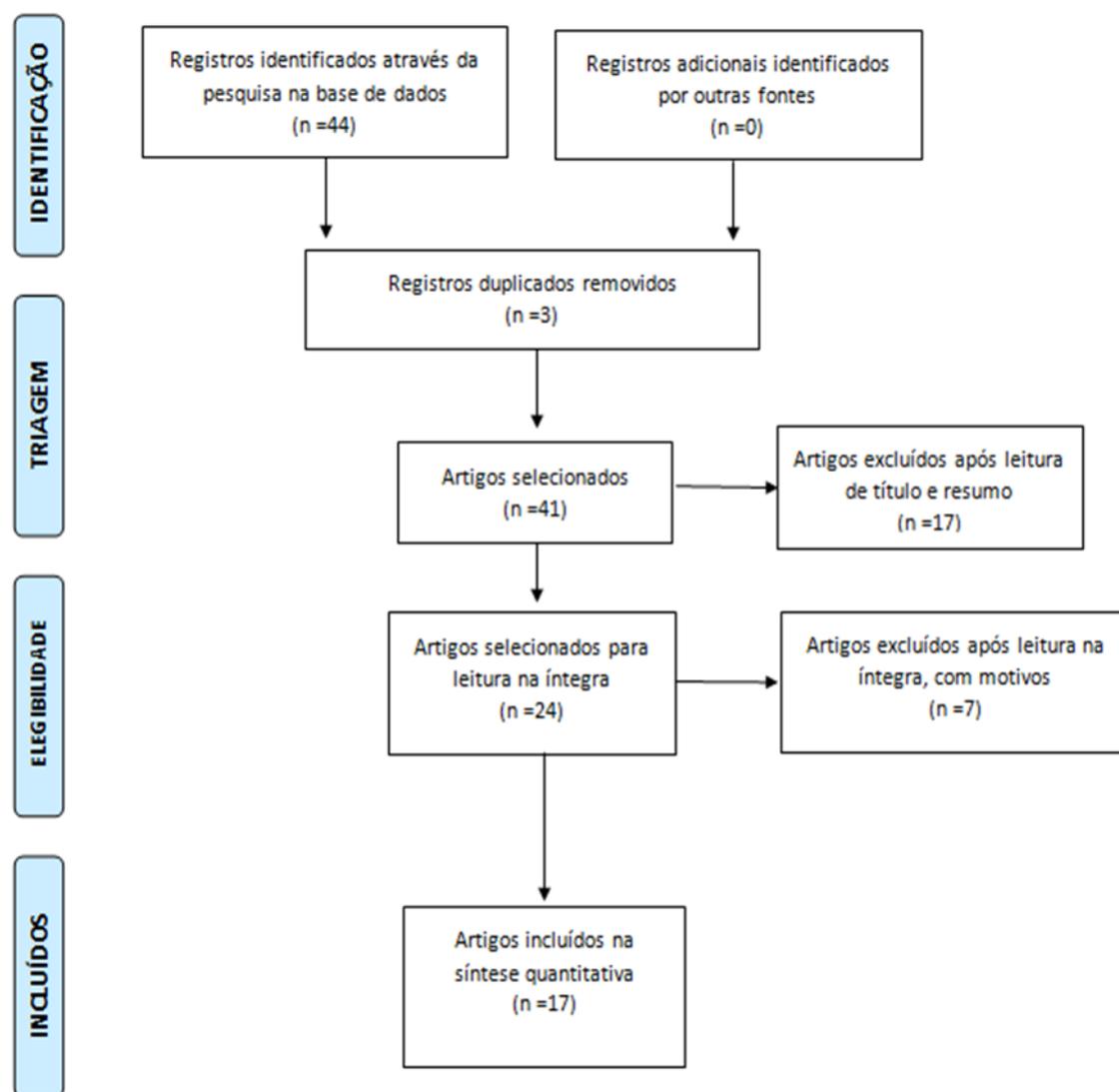
De posse dos artigos recuperados, para melhor organização e compreensão, as análises foram feitas de forma descritiva, de modo que após a leitura completa dos trabalhos, foram elaborados fichamentos, os quais apresentavam o tipo de estudo de cada artigo, a alteração fisiológica pré-natal referente ao TEA e a metodologia utilizada em cada estudo, os procedimentos e instrumentos utilizados, principais hipóteses investigadas e os principais resultados obtidos, verificando-se a clareza, objetividade, sistematização dos métodos utilizados e a confiabilidade dos dados fornecidos para as pesquisas. Com isso, foi possível uma análise dos estudos selecionados, a fim de se obter um panorama detalhado das produções científicas escolhidas sobre as alterações fisiológicas durante período pré-natal predisponentes ao Transtorno do Espectro Autista. Como nesta revisão sistemática os trabalhos analisados estão disponíveis nas bases de dados para toda a comunidade, não houve necessidade de avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

## Resultados

Inicialmente, utilizando-se das estratégias de busca descritas anteriormente, foram encontrados na literatura 44 artigos, sendo 3 registros duplicados, totalizando efetivamente 41 referências únicas nas bases de dados eletrônicas pesquisadas. Após avaliação e leitura do título e do resumo de cada trabalho e aplicados, rigorosamente, os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos, foram excluídos 17 artigos, sendo selecionados 24 estudos clínicos de potencial interesse. Foi realizada a leitura na íntegra desses 24 artigos, com identificação de 17

artigos que preencheram os critérios de seleção dos estudos e que, por conseguinte, foram utilizados para a elaboração da revisão sistemática(Figura 1). O Quadro-1 fornece síntese das principais características dos estudos e seus achados e contém os dados utilizados para o processo de revisão (autores e ano, local de publicação, amostra utilizada no presente estudo e seus principais resultados). A representação esquemática do resultado da busca de estudos encontra-se na” Figura 1”.

**Figura 1:** Resumo dos resultados das buscas nas bases eletrônicas.

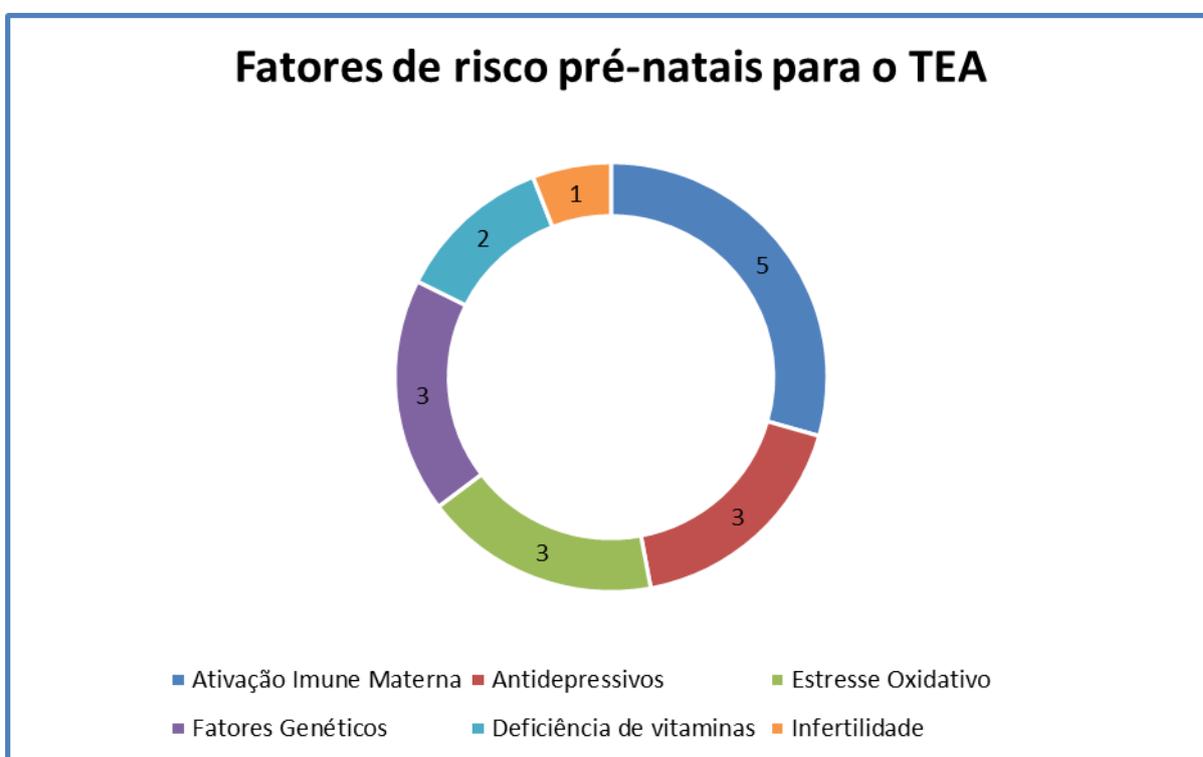


Fonte: Autores, 2021.

Ademais, foi observado que muitos trabalhos tratam sobre fatores de risco em comum para o desenvolvimento do Transtorno de Espectro Autista, logo, foram organizados e distribuídos em categorias de acordo com o tema e a quantidade de estudos, para posterior

elaboração de um gráfico, com o intuito de facilitar a análise quantitativa e a compreensão do leitor, sendo escolhido para essa finalidade o estilo gráfico “Doughnut”. Os estudos mais recorrentes são os que investigaram a associação entre a ativação imune materna e o TEA na prole, com cinco artigos. Logo em seguida, destaca-se a incidência de artigos referentes ao uso de antidepressivos, ao estresse oxidativo hormônio-mediado e aos fatores genéticos, com três artigos sobre cada tema. Outros dois estudos avaliaram a deficiência de vitaminas na alimentação pré-natal. Por fim, um único artigo examinou a associação entre distúrbios de infertilidade e o TEA. (Figura 2).

**Figura 2:** Gráfico Doughnut que expressa a correlação quantitativa e temática dos estudos avaliados na revisão sistemática.



Fonte: Autores, 2021.

**Quadro 1 – Artigos utilizados na presente Revisão**

AUTOR / ANO	REVISTA	METODOLOGIA	RESULTADOS
ZHU et al. (2019)	Human Molecular Genetics	Foram realizadas análises completas do metiloma das placentas de um estudo prospectivo MARBLES (Marcadores de risco de autismo em bebês - aprendendo sinais precoces) de gestações de alto risco. Um total de 400 regiões diferencialmente metiladas (DMRs) discriminou placentas armazenadas de crianças mais tarde diagnosticadas com TEA em comparação com controles em desenvolvimento típico. Essas DMRs do TEA foram significativamente enriquecidas nos promotores, mapeadas para 596 genes funcionalmente enriquecidos no desenvolvimento neuronal e sobrepuseram o risco genético do TEA.	Portanto, os resultados fornecem evidências de que os níveis de metilação placentária refletem a interseção de fatores genéticos e ambientais de risco e de proteção que se espera serem úteis para intervenção precoce e prevenção de TEA. No IRS2 DMR, houve uma associação significativa com o uso materno pré-natal de vitaminas e menor metilação, também na direção de proteção do TEA
HORVÁTH et al. (2019)	The Journal Of Neuroscience	A MIA foi induzida através de injeções intraperitoneais de poly(I:C) em mães grávidas, distribuídas aleatoriamente em diferentes grupos de tratamento, enquanto os camundongos controle receberam doses de solução salina. Os filhotes foram desmamados com 4 semanas de idade e divididos em gaiolas com 3-5 animais. Então, foram desenvolvidos testes de comportamento social envolvendo preferência social, teste de auto-limpeza e teste de enterramento de mármore. Foram comparados indivíduos P2rx7+/+ e P2rx7-/-.	A ativação de P2rx7s é necessária para a transdução de MIA para um fenótipo autístico na prole e que tanto as alterações comportamentais quanto morfológicas podem ser revertidas pela inibição farmacológica de P2rx7s maternas ou na prole. Além disso, a ativação direta de P2rx7 é suficiente para provocar fenótipo autístico em camundongos WT. A ativação endógena de P2rx7 pode interromper o desenvolvimento cortical e provocar alterações fenotípicas por meio de citocinas pró-inflamatórias. Consequentemente, os P2rx7s funcionam como gatilhos para ativar e desativar a ativação imune e subsequente reprogramação cerebral perinatal desencadeada por poli (I: C), que pode ser usado como alvo de intervenção diagnóstica e / ou terapêutica para o tratamento de precisão do TEA.
LANGGUTH et al. (2018)	Behavioural Brain Research	Fêmeas de 4 semanas. Os camundongos C57BL / 6J (n = 22), BALB / c (n = 14) e BTBR (n = 14) (Animal Resource Center, Perth, WA) foram colocados em um controle (1000 UI / kg de vitamina D) ou sob Dieta deficiente em vitamina D (0 UI / kg de vitamina D; Specialty Feeds, WA, Austrália) por no mínimo 6 semanas antes do acasalamento.	De acordo com a exploração dos diferentes fenótipos comportamentais em modelos de camundongos relevantes para o TEA, foi concluído que a deficiência pré-natal de vitamina D não produz comportamentos relevantes ao autismo. A exposição pré-natal à deficiência de vitamina D resultou em locomoção reduzida e melhor desempenho cognitivo em camundongos F1.
RAGHAVAN et al. (2018)	Paediatric and Perinatal Epidemiology	Este relatório incluiu 1257 pares mãe-filho, que foram recrutados no nascimento e acompanhados prospectivamente durante a infância no Boston Medical Center. ASD foi definido a partir de códigos de diagnóstico em registros médicos eletrônicos. A suplementação multivitamínica materna foi avaliada por meio de entrevista por questionário; o folato plasmático materno e a vitamina B12 foram medidos a partir de amostras colhidas 2-3 dias após o nascimento.	Houve uma relação em “U” entre a frequência de suplementação de multivitamínicos materna e o risco de TEA. Níveis extremamente elevados de folato no plasma materno e de vitamina B12 ao nascimento foram associados ao risco de TEA. Este estudo gerador de hipóteses não questiona a importância de consumir ácido fólico e vitamina B12 adequados durante a gravidez; ao contrário, levanta novas questões sobre o impacto de níveis

			extremamente elevados de folato plasmático e exposição à vitamina B12 no útero no desenvolvimento inicial do cérebro.
HIRSCH et al. (2018)	Food And Chemical Toxicology	Neste trabalho, realizado com roedores, analisaram os efeitos do resveratrol (molécula antioxidante e anti-inflamatória) nas alterações comportamentais do modelo de autismo VPA, bem como nos níveis de miRNA circulante. Também avaliaram o mesmo conjunto de miRNA em pacientes autistas. Além de buscar e estabelecer uma relação entre a exposição pré-natal ao ácido valpróico (anticonvulsivante e estabilizador de humor) e o aparecimento de Transtorno do Espectro Autista na descendência.	Os ratos do modelo de autismo VPA apresentaram interação social recíproca total reduzida, impedida pelo tratamento pré-natal com resveratrol (RSV). Logo, o artigo expõe o potencial protetor que o resveratrol (RSV) possui sobre os efeitos sociais do TEA em ratos do modelo VPA, no entanto o RSV se mostrou eficaz apenas nesse aspecto, não apresentando influência na execução da tarefa SFTP nem na auto-limpeza. Em conclusão, os achados revelaram a relação entre a exposição pré-natal ao ácido valpróico como fator que induz ao TEA e a utilização do Resveratrol como tratamento farmacológico para determinado espectro do TEA.
BREEN et al. (2018)	Brain, Behavior, AndImmunity	Triagens em todo o transcriptoma em 149 amostras de sangue do cordão umbilical de recém-nascidos de mães com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT; n = 20), depressão (n = 31) e TEPT com depressão comórbida (n = 13), comparadas às cuidadosamente comparadas controles expostos ao trauma (n = 23) e mães saudáveis (n = 62).	Análises por diagnósticos maternos revelaram um padrão claro de assinaturas de expressão gênica, distinguindo neonatos nascidos de mães com histórico de psicopatologia e sem filhos. A análise da rede de co-expressão identificou perturbações distintas da expressão gênica nos diagnósticos maternos, incluindo dois módulos relacionados à depressão implicados na orientação do axônio e na estabilidade do mRNA. Notavelmente, esses módulos relacionados à doença foram enriquecidos com genes expressos no cérebro e loci de risco genético para transtorno do espectro do autismo e esquizofrenia, o que pode implicar um papel causal para resultados prejudiciais do desenvolvimento.
MALONEY et al. (2018)	Eneuro	Ratas C57BL / 6J ou Celf6 foram expostas à fluoxetina (FLX) durante diferentes períodos de gestação e lactação e filhos caracterizados em tarefas que avaliam a interação comunicativa social e padrões repetitivos de comportamento, incluindo sensibilidades sensoriais	O excesso de 5-HT durante o desenvolvimento embrionário atua para regular negativamente a inervação de 5-HT vide de um mecanismo de feedback negativo e de processos terminais de 5-HT reduzidos. Os dados sugerem que a exposição materna à FLX alterou os circuitos que mediam esse comportamento da hierarquia social de forma complexa, de modo que eles não respondem mais ao 5-HT de maneira típica.
XIE et al. (2018)	Molecular Autism	O métodos consistiu em 3 experimentos: No primeiro a prole com exposição pré-natal a progesterona é tratada antes ou depois do nascimento com RSV e, em seguida, usada para testes de comportamento do tipo autismo e outras análises biomédicas. No segundo, a prole induzida pela exposição pré-natal à noretindrona (NET) é tratada com lentivírus knockdown para ERβ junto com o RSV para testes adicionais. No terceiro, grávidas são tratadas com exposição pré-natal à NET juntamente com o RSV, e os filhotes são usados para testes adicionais.	O RSV ativa o ERβ e seus genes-alvo por desmetilação do DNA e histona no promotor do ERβ e, em seguida, minimiza o estresse oxidativo induzido pela progesterona, bem como a disfunção das mitocôndrias e metabolismo lipídico no cérebro, melhorando posteriormente o comportamento do autismo.
LOMBARDO et al. (2017)	Molecular Psychiatry	Estudo com ratos, mais especificamente com um modelo de microarray de rato baixado do Gene Expression Omnibus. Esse conjunto de dados aplicou uma manipulação de LPS para o evento indutor de MIA no dia gestacional 15, que em humanos corresponde ao final do primeiro	O estudo estabelece que pode ocorrer a desregulação na expressão de múltiplos genes ligados ao TEA pela Ativação Imune Materna (AIM), elevando, assim, o risco para o desenvolvimento da TEA na prole. Não somente genes que apresentam grande

		trimestre de gravidez. A expressão gênica foi medida 4 horas (4h) após a injeção de LPS em chips Affymetrix Rat GeneChip 1.0 ST. Os dados brutos também foram adquiridos e analisados a partir das 24 horas (24 horas) dos dados de injeção pós-LPS relatados por Oskvig et al.	influência no desenvolvimento da TEA foram afetados pela AIM, mas também genes que apresentam menor influência para o transtorno.
BRUCATO et al. (2017)	Autism Research	A Boston Birth Cohort (BBC) é uma coorte prospectiva de nascimentos com exposição à gravidez e dados fenotípicos para díades mãe-filho recrutadas no nascimento no Boston Medical Center (BMC), a qual foi utilizada para o recrutamento de dados (988 controles neurotípicos, que apresentaram 116 casos de TEA). A BBC registra predominantemente mães minoritárias urbanas e de baixa renda e seus recém-nascidos; a população diversificada examinada neste estudo é de aproximadamente 38% de negros / afro-americanos, 22% de hispânicos, 19% de haitianos e 8,5% de brancos	Estudos epidemiológicos mostraram associações significativas entre a exposição pré-natal à ativação imune materna (MIA), causada por infecções e febre, e TEA. No entanto, devido às diferenças no desenho do estudo e nas medidas de exposição, não surgiram padrões consistentes, revelando tempos ou tipos específicos de exposição à MIA que são mais importantes para o risco de TEA.
SCHIEVE et al. (2017)	Journal Of Autism And Developmental Disorders	Análise em laboratório com mais de 1500 pares de Mãe/filho, com foco na análise da relação entre os métodos de reprodução assistida e o Transtorno de Espectro Autista (TEA), com destaque exclusivo para o método de Injeção Intracitoplasmática de espermatozoides, o qual também foi associado com outras deficiências intelectuais.	O estudo conclui que existe associação entre os distúrbios de infertilidade e o Transtorno de Espectro Autista, porém que não há direta relação entre os métodos de reprodução assistida e tal transtorno. Além disso, define que há associação entre condições auto-imunes e inflamação e o TEA.
SCHWARTZER et al. (2017)	Brain, Behavior, and Immunity	Foram selecionadas 34 fêmeas sendo 17 grupo controle e 17 com asma induzida. Nas proles foram analisados comportamentos como: Interação social com outros ratos, auto-higiene repetitiva, exploração de campo aberto e atividade locomotora. Foram coletadas amostras séricas de interleucinas IL-1,IL-2,IL-3,IL-4,IL-5,IL-6,IL-10,IL-13,IL-17.	Como resultado, nas progenitoras que tiveram filhos dignosticados com TEA, tiveram resultados de aumento de IL-4 e IL-5, que são mediadores inflamatórios crônicos de doenças como asma alérgica, enquanto que em outros estudos, aumentos de IL-6 e IL-17 estão relacionados a respostas imunes causadas por vírus e bactérias.
GRETHER et al. (2016)	Frontiers in Neuroscience	Foram colhidas amostras de soro materno e de 84 recém nascidos(RN) com TEA, 49 com outros distúrbios de desenvolvimento e 159 RN grupo controle. Depois foram medidos e analisados em modelos de regressão logística os anticorpos IgG e IgM, além do Toxo IgM e Toxo IgG nas amostras maternas.	Os resultados mostraram menores riscos de desenvolver TEA com Toxo IgG elevados. O estudo sugere, mas não confirma estatisticamente, um menor risco de TEA com ToxoIgG elevados, por conta da pequena amostra. Provavelmente, a exposição a antígenos comuns pode não provocar uma resposta imune completa ou típica materna ou pós nascimento já que não herdou da mãe (por baixos níveis de ToxoIgG), contribuindo para o desenvolvimento de TEA.

CASTRO et al. (2016)	Translational Psychiatry	Crianças com TEA ou TDAH foram pareadas 1:3 com crianças sem distúrbios do desenvolvimento neurológico. A associação entre exposição materna a antidepressivos e responsabilidade por TEA ou TDAH foi examinada usando regressão logística, ajustando para possíveis variáveis de confusão sociodemográficas e psiquiátricas. Foram analisados 1245 casos de TEA e 1.701 casos de TDAH, juntamente com controles pareados por idade, sexo e status socioeconômico.	Nesse estudo não foi encontrado um aumento significativo do risco de desenvolvimento do TEA relacionado à exposição a antidepressivos.
HECHT et al. (2016)	Autism Research	158 crianças com menos de 10 anos foram estudadas via amostras de sangue, saliva e material bucal. A partir disso, foi obtido o genoma do indivíduo e a região promotora da serotonina. O gene transportador foi amplificado usando o Qiagen PCR kit de 25 ng de DNA genômico. Também foram aplicados questionários às mães para constatar eventos de estresse pré-natais. A gravidade de cada estressor também foi registrada usando uma escala de intensidades estressoras típicas.	Um polimorfismo de inserção / exclusão de 43 pares de bases na região promotora (5-HTTLPR) do gene transportador de serotonina (SERT), SLC6A4, demonstrou ter um efeito na tolerância ao estresse. A deleção de 43 pares de bases (alelo curto) na região 5-HTTLPR foi associada a uma diminuição na transcrição e expressão de SERT. Mães portadoras do alelo curto dos loci 5-HTTLPR relataram mais estressores em comparação com as mães homozigotas para o alelo longo. O presente estudo fornece mais evidências de um polimorfismo materno específico que pode afetar o risco de TEA com exposição ao estresse pré-natal.
WINDHAM et al. (2015)	Journal Of Autism And Developmental Disorders	Coleta de sangue em 602.689 gestantes durante o segundo semestre de gestação (semanas 15-20) e que deram a luz em 1996 e 2002 (os anos foram escolhidos pois a equipe tinha estudos prévios dos bebês nascidos nesses anos). As concentrações medidas foram Ue3 (estriol/estrógeno), MSAFP (maternal serum $\alpha$ -fetoprotein) e HCG.	O estudo propõe que o autismo possui uma etiologia hormonal. É sugerido que as baixas taxas de estriol aumentam os riscos de desenvolvimento do autismo, assim como os altos níveis de MSAFP.
CLEMENTS et al. (2015)	Molecular Psychiatry	Os dados foram colhidos a partir de registros do The Partners EHR, de crianças de 2-19 anos. As crianças com TEA foram associadas na proporção de 1:3 com um grupo controle sem TEA com as mesmas condições socioeconômicas, data de nascimento, sexo, local de nascimento etc. A amostra foi de 1377 crianças com TEA e 4022 do grupo controle. As mães foram analisadas de acordo com a exposição a antidepressivos durante a pré-gestação e gestação (3 trimestres), baseando-se no último período menstrual	Resultados desse estudo indicam que não há uma direta relação entre exposição a antidepressivos no período pré-natal e o TEA, mas que provavelmente isso representaria uma confusão por indicação, com as mães tratadas com antidepressivos apresentando maior psicopatologia e intensidade de tratamento em geral.

Fonte: Autores, 2021.

## Discussão

### Ativação Imune Materna

Baseando-se na variedade de agentes infecciosos que apresentam ligação com risco aumentado para distúrbios que afetam o sistema nervoso central, a ativação da imunidade materna (AIM) parece estar intimamente conectada à relação entre o desafio imunológico pré-natal e o desenvolvimento fetal cerebral alterado. Notadamente, tal hipótese de ativação imune materna (AIM) tem sido testada em modelos animais com uso de imunógenos no período gestacional e, assim, destacando-se como um dos principais fatores de risco ambientais que podem ter relação com a manifestação de sinais característicos do TEA (CAREAGA; MURAI; BAUMAN, 2017).

No experimento de Schwartzer et al. (2016) com ratos fêmea que foram induzidas à asma alérgica ao serem sensibilizadas com solução de 10 microgramas de Ovalbumina em 1 miligrama de Al (OH<sub>3</sub>) dissolvido em 200 microlitros de solução salina tamponada com fosfato, antes e durante a gravidez; percebeu-se que a resposta imune induzida, com consequente aumento de IL-4, IL-5, e IFN gama, gerou alterações no comportamento social e maior frequência de comportamentos repetitivos.

Ainda nesse contexto, segundo Horvath et al. (2019), em experimento conduzido com ratos fêmea grávidas, os quais tiveram suas respostas imunes induzidas por meio da injeção de doses de 1.5 mg/kg e 3 mg/kg do agente não patogênico poly(I:C) que mimetiza uma infecção viral; verificou-se que a ativação de receptores purinérgicos P2X7 (canais iônicos fechados por ligante, sensíveis ao aumento dos níveis de ATP durante dano celular ou condições inflamatórias) é necessária para traduzir a AIM para um fenótipo autista.

Lombardo et al. (2018), por sua vez, utilizou-se de uma manipulação de LPS, que mimetiza uma infecção bacteriana, em ratos fêmea no 15º dia de gravidez, o que corresponde ao fim do primeiro trimestre em humanos, a fim de ativar a resposta imune materna. Analisou-se, então, a expressão gênica 4h e 24h após a aplicação de LPS. Descobriu-se que a AIM provoca desregulação do transcriptoma cerebral fetal, por meio da “downregulation” de genes altamente penetrantes para o espectro autista, além de influenciar programações transcricionais que estão a jusante (posição relativa no DNA) para mutações altamente penetrantes nos genes FMR1 e CHD8, dois genes principalmente ligados ao TEA.

Em estudo de coorte realizado nos Estados Unidos, ao avaliar infecções do trato urinário pré-natais, gripe pré-natal, febre materna durante gravidez e febre materna durante o parto; verificou-se uma associação positiva entre ativação imune materna, com febre especificamente implicada; durante qualquer período da gestação, e TEA (BRUCATO *et al.*, 2017). Desse modo, corrobora-se a hipótese da relação entre AIM e transtornos neuropsicomotores.

Em contrapartida, nos Estados Unidos, Grether *et al.* (2016), ao analisar os níveis de imunoglobulinas IgG total, IgM total e IgG Toxo em amostras sanguíneas de mães e recém-nascidos, além de IgM Toxo (apenas maternos), utilizando a técnica de imunoensaio em fase sólida, verificou que a presença de maior valor de IgG Toxo estaria relacionada a significativo menor risco para o desenvolvimento de TEA. Desse modo, maiores níveis de IgG Toxo exerceriam um efeito protetor em relação ao TEA, indicando que fatores imunes durante o neurodesenvolvimento inicial teriam relevância etiológica para o TEA e que imunoglobulinas diminuídas podem evidenciar funcionamento subótimo do sistema imune materno ou baixa exposição a infecções comuns.

## **Infertilidade**

Schieve *et al.* (2017), em estudo de caso-controle conduzido em diversas regiões dos Estados Unidos, relatou associações positivas entre infertilidade e TEA, incluindo diagnóstico de infertilidade materna geral, trompas de falópio bloqueadas ou danificadas, endometriose, além de problemas uterinos específicos, ainda constatou-se que tais associações seriam mais fortemente relacionadas ao segundo ou mais nascimentos. No entanto, TEA não esteve relacionado a fatores de infertilidade masculina. Ademais, verificou-se uma possível chance cerca de 20% maior no uso de tratamentos de infertilidade por mães de crianças diagnosticadas com TEA. Em contrapartida, pesquisa anterior de Lyall *et al.* (2013) não encontrou diferenças entre os casos e os controles em seu estudo que buscou relacionar TEA e infertilidade. Já Rumbold *et al.* (2019) relatou sim pequeno risco aumentado de TEA em casos de infertilidade masculina severa e uso de injeções intracitoplasmáticas de esperma em tratamentos de fertilidade.

## Genéticos

A metilação do DNA, um dos mecanismos epigenéticos mais bem caracterizado, está alterada em cérebros de indivíduos diagnosticados com TEA. Considerando que, supostamente, a metilação do DNA perdura durante a vida adulta, tal modificação pode, inclusive, ser utilizada como marcador epigenético para eventos transcricionais do passado ou do futuro,. Desse modo, a hipótese de que perturbações intra uterinas podem alterar o padrão de metilação e de transcrição é fortalecida, fato que influenciaria toda a vida de um indivíduo (CIERNIA; LASALLE, 2016).

Segundo Zhu *et al.* (2019), ao analisar a placenta de crianças mais tarde diagnosticadas com TEA, um tecido fetal acessível que mantém o padrão de metilação de DNA, na qual os genes expressos apresentariam maiores níveis de metilação; identificou-se 596 genes, em 400 regiões de metilação, que se sobrepuseram significativamente ao risco genético para o TEA. Nesse sentido, Zhu *et al.* (2019) identificou dois possíveis marcadores genéticos precoces de TEA na placenta: CYP2E1 e IRS2, os quais foram replicados por pirosequenciamento, sendo, então, identificadas correlações com síntese proteica, proliferação e metabolismo celulares. Regiões de metilação no gene CYP2E1, mas não IRS2, foram associadas a genótipo e diagnóstico no espectro autista. Em contrapartida, o uso de vitaminas pré-natais, apenas teve associação significativa com a diminuição de regiões de metilação em IRS2, indicando atuação como fator de proteção contra TEA.

Sob diferente viés, Breen *et al.* (2018) buscou analisar a influência do estado psicológico materno na alteração do padrão de expressão gênica e consequente manifestação do TEA. Assim, foram avaliados 149 cordões umbilicais de neonatos cujas mães sofreram de Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), depressão ou ambos, os quais foram comparados com grupos controles de mães saudáveis. Foi observado padrão diferenciado de expressão gênica entre os grupos analisados, identificando dois grupos discretos de genes co-reguladores (módulos) relacionados à depressão, que influenciariam na orientação dos axônios e na estabilidade do RNAm, e dois módulos relacionados ao TEPT pré-natal, ligados à sinalização do fator de necrose tumoral (TNF) e à resposta celular ao estresse. Ademais, os resultados de Breen *et al.* (2019) sugerem que a exposição ao trauma no período pré-natal desencadeia vias clássicas relacionadas ao estresse, o que pode ser verificado no sangue do cordão umbilical e no sangue periférico da mãe, e que, dependendo do nível de estresse, pode-se inclusive ativar a via de sinalização do interferon (presente no início do TEPT).

Ainda nesse contexto de estresse pré-natal e repercussões na expressão gênica, Hecht *et al.* (2016), em coorte nos Estados Unidos, avaliou a variação genética materna no promotor do gene transportador de serotonina (5-HTTLPR) e sua interação com a tolerância ao estresse. Verificou-se, então, que mães de crianças diagnosticadas com TEA que portavam o alelo curto suscetível ao estresse de 5-HTTLPR haviam sofrido maior carga de estresse durante a gestação, quando se comparava com mães portadoras da variante de alelo longo. Tal estudo sugere evidências de um pleomorfismo materno que poderia aumentar o risco para TEA decorrente da exposição ao estresse pré-natal.

### **Antidepressivos**

O Sistema Serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) é um importante neuromodulador neonatal, agindo em diversos processos cruciais para o desenvolvimento neural normal no feto, como neurogênese, neuro apoptose, refinamento dendrítico, migração celular e plasticidade sináptica. Maloney *et al.* (2018) atentou para o fato de o 5-HT ser um alvo de medicamentos como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), medicamento utilizado para o tratamento de variadas condições psiquiátricas, sendo o remédio mais empregado para o tratamento de transtorno de humor em grávidas. Também é exposta a íntima relação que há entre a desregulação do sistema serotonina e o TEA, com cerca de 30% dos pacientes portadores de TEA apresentando níveis anormais de 5-HT. Dessa maneira. O estudo de Maloney *et al.* (2018) administrou doses de fluoxetine (Prozac, FLX) via oral em ratos fêmea pelo menos uma semana antes do cruzamento, para imitar o sistema 5-HT em mães humanas já tomando antidepressivo antes da gravidez. A dose de FLX utilizada foi a equivalente à dose máxima humana recomendada. Os achados do estudo atestam para uma diferente influência dos ISRSs no desenvolvimento de TEA na prole dependendo do duração do tempo de exposição à substância e ao período da gravidez no qual ocorre essa exposição. Déficits comunicativos, comportamentos submissos aumentados e perturbações de sociabilidade foram observados todos em conjunto apenas em indivíduos de exposição prolongada (durante toda a gestação ou o equivalente ao desenvolvimento do cérebro aos dois trimestres da gravidez humana) aos ISRSs. Tais achados sugerem que a exposição prolongada a alterações na atividade de 5-HT impactam fortemente no que tange ao comportamento social da prole.

Em contrapartida, Segundo Castro *et al.* (2016), não é possível concluir que o uso de antidepressivos durante a gravidez traga alguma consequência no que tange ao desenvolvimento de TEA na prole. No entanto, foi achado que uso de tais medicamentos antes

da gravidez e a passagem prévia por psicoterapia se constituíam como fator de risco para o desenvolvimento do TEA, o que pode estar associado não propriamente à administração do remédio, tampouco à realização de psicoterapias, mas sim à predisposição materna a distúrbios psiquiátricos. Os achados de Clements et al. (2014), ao analisar dados de diagnóstico e prescrição materna e pediátrica do prontuário eletrônico (EHR) de um grande sistema de saúde de Massachusetts e integrar os dados resultantes com os registros de nascimento do Registro de Estatísticas e Registros Vitais de Massachusetts, colaboram com as conclusões de Castro et al. (2016), afirmando que não há uma relação direta entre a exposição a antidepressivos no período neonatal e o TEA, mas sim uma confusão pelas mães tratadas com antidepressivos apresentarem maior psicopatologia e intensidade de tratamento em geral, o que de fato teria uma relação com o desenvolvimento do TEA na prole.

### **Estresse oxidativo**

O Ácido Valpróico (VPA), fármaco frequentemente utilizado para tratamentos de estabilização do humor e como anticonvulsivante, demonstrou possuir uma íntima relação entre a exposição pré-natal a esse ácido e o aparecimento de TEA na prole. Já o Resveterol (RSV), uma molécula antioxidante e anti-inflamatória, foi demonstrado suprimir os efeitos na interação social provocados pelo VPA. Dessa maneira, Hirsch et al. (2018), avaliou, por meio da injeção intraperitoneal única de 600 mg / kg de VPA (valproato de sódio, SigmaAldrich, EUA) ou solução salina no dia embrionário 12,5 (E12.5) e injeções subcutâneas diárias de RSV (trans-resveratrol Fluxome, Stenløse, Dinamarca, 3,6 mg / kg) em ratos fêmea grávidas, os alvos moleculares de VPA e RSV com o fito de entender melhor a fisiopatologia envolvida no desenvolvimento do TEA. Também identificou, em animais afetados pelo VPA, alterações no micro RNA (miRNA, miR134-5p), um conjunto de pequeno RNA não codificante que controla a expressão da proteína, o que poderia auxiliar em um possível desenvolvimento de ferramentas clínicas de diagnóstico ou prognóstico do TEA.

Os achados de Hirsch et al. (2018) demonstram que o fator protetor de RSV sobre os efeitos provocados por VPA na prole se limita aos processos neurais dependentes de interação social. Ademais, também foi descoberto o efeito reverso de VPA e RSV sobre miR134-5p, atestando para uma maior necessidade do estudo da influência do miRNA no desenvolvimento do TEA.

Já Windham et al. (2015), com base na proporção entre homens e mulheres acometidos pelo TEA de 4:1, decidiu analisar a influência dos fatores hormonais na etiologia do TEA. Seus

achados sugeriram a relação direta entre os níveis pré-natais dos hormônios, estriol e gonadotrofina (hCG), além da alfa-fetoproteína (MSAFP) e o TEA. Verificou-se aumento de risco para o desenvolvimento do TEA em níveis mais baixos de estriol, mais altos de MSAFP e em níveis anormais de hCG, sejam mais altos, sejam mais baixos. O estudo também fala acerca da relação que existe entre fatores maternos pré-natais que influenciam positivamente no desenvolvimento do TEA, que são: idade materna avançada, paridade, intervalo intergravidéz, infertilidade, baixo peso ao nascer e outras complicações neonatais.

Xie et al. (2018) também aborda o influência hormonal que existe no surgimento do TEA. Esse estudo, ao administrar diferentes tipos de progestágenos clinicamente relevantes em ratos fêmea grávida no período pré-natal, achou que ocorre diminuição dos receptores de estrogênio beta (ER beta), o que gera um quadro clínico na prole muito semelhante ao TEA. Xie et al. (2018), também comprovou que a administração oral de RSV reverte a supressão do ER beta induzida pela exposição ao progestógeno pré-natal. O RSV, além de evitar o comportamento semelhante ao autismo na prole, também regula positivamente a expressão da superóxido dismutase (SOD2), a qual age na regulação do estresse oxidativo, e do receptor relacionado ao estrogênio alfa (ERR alfa), que regula a função mitocondrial e o metabolismo lipídico. Dessa maneira, em concordância com Hirsch et al. (2018), Xie et al. (2018) sugere a possível ação protetora de RSV no desenvolvimento do TEA.

## Vitaminas

Tanto o feto quando o lactante apresentam severa dependência dos nutrientes maternos para que se desenvolvam saudavelmente. Diversos nutrientes, quando em deficiência, foram associados a comorbidades que afetam o desenvolvimento cerebral e a plena função do sistema nervoso ao longo da vida, como o ácido docosahexaenóico (DHA), a vitamina D, o ácido fólico e o iodo. (MORSE et al., 2012)

Dessa maneira, Langguth et al. (2018), com base em achados de estudos epidemiológicos que encontraram correlações entre indivíduos que desenvolveram TEA e estação do ano de nascimento, pessoas de pele escura, latitude e deficiência de vitamina D materna e pré-natal, realizou experimentos para avaliar como a deficiência pré-natal de vitamina D afeta o fenótipo comportamental de camundongos. Tais experimentos foram realizados de maneira que os camundongos fêmeas foram colocados em um controle de dieta deficiente em vitamina D (0 UI / kg de vitamina D; Specialty Feeds, WA, Austrália) por no

mínimo 6 semanas antes do acasalamento. No entanto, os achados de Langguth et al. (2018) apontam para a não produção de comportamentos relevantes ao autismo quando há deficiência pré-natal de vitamina D, estabelecendo assim relação não significativa entre a vitamina D e o TEA.

Nesse contexto, o folato é uma vitamina B que está intimamente relacionada com diversos processos no corpo humano, como a síntese de ácidos nucleicos, metilação do DNA e reparo. Baseando-se na necessidade do folato para o desenvolvimento fetal normal, na íntima relação que existe entre a vitamina B12 e o folato, além do impacto que a deficiência dessas vitaminas pode ocasionar durante o período pré-natal, Raghavan et al. (2017) realizou uma pesquisa com pares mãe-bebê no Hospital Boston Medical Center (BMC). Nessa pesquisa foram avaliados amostras de sangue pós-nascimento para analisar folato plasmático e B12, e dados sobre a ingestão materna de suplementos multivitamínicos durante pelo menos o terceiro trimestre. Os achados de Raghavan et al. (2017) sugerem que a ingestão moderada (3 a 5 vezes por semana) de suplementos multivitamínicos durante a gravidez está associada à diminuição do risco de TEA na prole. No entanto também foi encontrado que uma ingestão em níveis muito baixos ou muito altos de multivitamínicos está associada ao aumento do risco de desenvolvimento de TEA na prole.

## **Conclusões**

Dentre os artigos analisados, a ativação imune materna foi tratada por quatro artigos como um fator importante na fisiopatologia do TEA, gerando alterações a nível molecular, capazes de mudar a transcrição e a expressão de genes ligados ao TEA. Suas ações prejudiciais também se demonstraram mais danosas quando associadas com febre. Todavia, também há um estudo que estabelece uma relação de proteção entre a presença de imunocomplexos maternos e o desenvolvimento do TEA. Quanto ao fator infertilidade, sua relação com o TEA se mostrou inconclusiva, com estudos importantes estabelecendo relações ora positivas, ora negativas. Já em relação aos fatores genéticos, em estudos que analisaram placentas, encontrou-se 596 genes que se sobrepuseram significativamente ao risco genético para o TEA, além de dois possíveis marcadores genéticos precoces de TEA na placenta: CYP2E1 e IRS2.

Encontrou-se ainda associação positiva entre estresse pré-natal e desenvolvimento do TEA. A relação entre antidepressivos e TEA é inconclusiva, com estudos apontando que a relação positiva estabelecida está relacionada à presença de transtorno psiquiátricos nas mães,

o que iria de fato ser um agente de predisposição para o TEA, e não o uso de antidepressivos ISRSs. Ácido Valpróico e Resveterol foram estabelecidos como fatores influenciáveis na fisiopatologia do TEA, com o Resveterol agindo como fator de proteção, todavia são necessários mais estudos para entender a relação do miRNA no desenvolvimento do TEA. Estudos também estabelecem a relação positiva entre a administração de progestágenos e um quadro clínico semelhante ao encontrado no TEA. Já algumas vitaminas ingeridas no período pré-natal foram associadas como possível fator de proteção ao TEA, especialmente, vitaminas D e do complexo B, mas ainda são necessários mais estudos para confirmar tal relação.

## Referências

BREEN, Michael S.; WINGO, Aliza P.; KOEN, Nastassja; DONALD, Kirsten A.; NICOexpression in cord blood links genetic risk for neurodevelopmental disorders with maternal psychological distress and adverse childhood outcomes. *Brain, Behavior, And Immunity*, [s.l.], v. 73, p. 320-330, out. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2018.05.016>.

BRUCATO, Martha; LADD-ACOSTA, Christine; LI, Mengying; CARUSO, Deanna; HONG, Xiumei; KACZANIUK, Jamie; STUART, Elizabeth A.; FALLIN, M. Daniele; WANG, Xiaobin. Prenatal exposure to fever is associated with autism spectrum disorder in the boston birth cohort. *Autism Research*, [S.L.], v. 10, n. 11, p. 1878-1890, 11 ago. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/aur.1841>.

CAREAGA, Milo; MURAI, Takeshi; BAUMAN, Melissa D.. Maternal Immune Activation and Autism Spectrum Disorder: from rodents to nonhuman and human primates. *Biological Psychiatry*, [S.L.], v. 81, n. 5, p. 391-401, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.10.020>.

CIERNIA, Annie Vogel; LASALLE, Janine. The landscape of DNA methylation amid a perfect storm of autism aetiologies. *Nature Reviews Neuroscience*, [S.L.], v. 17, n. 7, p. 411-423, 6 maio 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn.2016.41>.

GRETHER, Judith K.; ASHWOOD, Paul; WATER, Judy van de; YOLKEN, Robert H.; ANDERSON, Meredith C.; TORRES, Anthony R.; WESTOVER, Jonna B.; SWEETEN, Thayne; HANSEN, Robin L.; KHARRAZI, Martin. Prenatal and Newborn Immunoglobulin Levels from Mother-Child Pairs and Risk of Autism Spectrum Disorders. *Frontiers In Neuroscience*, [s.l.], v. 10, p. 1-10, 18 maio 2016. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2016.00218>.

HECHT, Patrick M.; HUDSON, Melissa; CONNORS, Susan L.; TILLEY, Michael R.; LIU, Xudong; BEVERSDORF, David Q.. Maternal serotonin transporter genotype affects risk for ASD with exposure to prenatal stress. *Autism Research*, [S.L.], v. 9, n. 11, p. 1151-1160, 19 abr. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/aur.1629>.

HIRSCH, Mauro Mozael; DECKMANN, Iohanna; FONTES-DUTRA, Mellanie; BAUER-NEGRINI, Guilherme; NUNES, Gustavo Della-Flora; NUNES, Walquiria; RABELO, Bruna; RIESGO, Rudimar; MARGIS, Rogerio; BAMBINI-JUNIOR, Victorio. Behavioral alterations in autism model induced by valproic acid and translational analysis of circulating microRNA. *Food And Chemical Toxicology*, [S.L.], v. 115, p. 336-343, maio 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2018.02.061>.

HORVÁTH, Gergely; OTROKOCSEI, Lilla; BEKŐ, Katinka; BARANYI, Mária; KITTEL, Ágnes; FRITZ-RUENES, Pablo Antonio; SPERLÁGH, Beáta. P2X7 receptors drive poly(I: c) induced autism-like behavior in mice. *The Journal Of Neuroscience*, [S.L.], p. 1895-18, 25 jan. 2019. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.1895-18.2019>.

LANGGUTH, M.; FASSIN, M.; ALEXANDER, S.; TURNER, K.M.; BURNE, T.H.J.. No effect of prenatal vitamin D deficiency on autism-relevant behaviours in multiple inbred strains of mice. *Behavioural Brain Research*, [S.L.], v. 348, p. 42-52, ago. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2018.04.004>.

LOMBARDO, M V; MOON, H M; SU, J; PALMER, T D; COURCHESNE, E; PRAMPARO, T. 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, 21 mar. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2017.15>.

LYALL, Kristen et al. Infertility and Its Treatments in Association with Autism Spectrum Disorders: a review and results from the charge study. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, [S.L.], v. 10, n. 8, p. 3715-3734, 19 ago. 2013. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph10083715>.

MALONEY, Susan E.; AKULA, Shyam; RIEGER, Michael A.; MCCULLOUGH, Katherine B.; CHANDLER, Krystal; CORBETT, Adrian M.; MCGOWIN, Audrey E.; DOUGHERTY, Joseph D.. Examining the Reversibility of Long-Term Behavioral Disruptions in Progeny of Maternal SSRI Exposure. *Eneuro*, [S.L.], v. 5, n. 4, p. 1-27, jul. 2018. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/eneuro.0120-18.2018>.

RAGHAVAN, Ramkripa; RILEY, Anne W.; VOLK, Heather; CARUSO, Deanna; HIRONAKA, Lynn; SICES, Laura; HONG, Xiumei; WANG, Guoying; JI, Yuelong; BRUCATO, Martha. Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B12 Levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. *Paediatric And Perinatal Epidemiology*, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 100-111, 6 out. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ppe.12414>.

RUMBOLD, Alice R.; SEVOYAN, Arusyak; OSWALD, Tassia K.; FERNANDEZ, Renae C.; DAVIES, Michael J.; MOORE, Vivienne M.. Impact of male factor infertility on offspring health and development. *Fertility And Sterility*, [S.L.], v. 111, n. 6, p. 1047-1053, jun. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.006>.

SCHIEVE, Laura A.; DREWS-BOTSCH, Carolyn; HARRIS, Shericka; NEWSCHAFFER, Craig; DANIELS, Julie; DIGUISEPPI, Carolyn; CROEN, Lisa A.; WINDHAM, Gayle C.. Maternal and Paternal Infertility Disorders and Treatments and Autism Spectrum Disorder: findings from the study to explore early development. *Journal Of Autism And Developmental*

*Disorders*, [S.L.], v. 47, n. 12, p. 3994-4005, 12 set. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-017-3283-1>.

SCHWARTZER, Jared J.; CAREAGA, Milo; COBURN, Morgan A.; ROSE, Destanie R.; HUGHES, Heather K.; ASHWOOD, Paul. Behavioral impact of maternal allergic-asthma in two genetically distinct mouse strains. *Brain, Behavior, And Immunity*, [s.l.], v. 63, p. 99-107, jul. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2016.09.007>.

ZHU, Yihui; MORDAUNT, Charles e; YASUI, Dag H; MARATHE, Ria; COULSON, Rochelle L; DUNAWAY, Keith W; JIANU, Julia M; WALKER, Cheryl K; OZONOFF, Sally; HERTZ-PICCIOTTO, Irva. Placental DNA methylation levels at CYP2E1 and IRS2 are associated with child outcome in a prospective autism study. *Human Molecular Genetics*, [s.l.], v. 28, n. 16, p. 2659-2674, 22 abr. 2019. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddz084>.



#### **Como citar este artigo (Formato ABNT):**

MACÊDO, Lorena Magalhães de; MEDEIROS, João Heitor Basílio de; OLIVEIRA, Flassian Hiêrro Leite de; ESMERALDO, Lucca Feitosa; MACÊDO, Ana Glace Magalhães de; NOBRE, Maria Elizabeth Pereira. Alterações fisiológicas durante período pré-natal predisponentes ao Transtorno do Espectro Autista: Uma Revisão Sistemática. **Id on Line Rev.Mult. Psic.**, Maio/2021, vol.15, n.55, p. 485-504, ISSN:1981-1179.

Recebido: 22/04/2021

Aceito: 17/05/2021