

INTERSECÇÃO ENTRE DOENÇAS AUTOIMUNES E TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

INTERSECTION BETWEEN AUTOIMMUNE DISEASES AND AUTISM SPECTRUM DISORDER: AN INTEGRATIVE REVIEW

INTERSECCIÓN ENTRE ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA: UNA REVISIÓN INTEGRADORA

Eduardo Guedes Gontijo Júnior¹, Janine Kátia dos Santos Alves e Rocha², Thiago Santos Monção³, Eurislene Moreira Antunes Damasceno⁴, Juliana Cristina Santiago Bastos⁵, Jamille Fernandes Lula⁶, Rafael Márcio dos Santos Souza⁷, Letícia Antunes Athayde Souza⁸, Uécio Moreira Cangussu Filho⁹, Flavio Júnior Barbosa Figueiredo¹⁰, Nayara Gonçalves Pereira¹¹, Viviane Aguiar Andrade¹², Elisa Maia Velloso Caldeira¹³, Isabella Barbosa de Oliveira¹⁴, Diana Matos Silva¹⁵, Waldemar de Paula Junior¹⁶

DOI: 10.54899/dcs.v23i96.7021

Recibido: 10/08/2026 | **Aceptado:** 31/08/2026 | **Publicación en línea:** 11/09/2026.

¹Pós-Graduado em Medicina de Emergência pelo Centro Universitário Funorte, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. E-mail: duguedes92@hotmail.com

²Doutora em Produção Vegetal pela Universidade Federal de Minas Gerais, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. E-mail: janinekatia@gmail.com

³Mestre em Gestão da Tecnologia e Inovação na Saúde pelo Centro Universitário Fipmoc – Afya, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. E-mail: professorthiagomoncao@gmail.com

⁴Doutoranda em Biotecnologia pela Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. E-mail: lene.euris@yahoo.com.br

⁵Doutora em Genética e Biologia Molecular pelo Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. E-mail: jusantiagobastos@gmail.com

⁶Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. E-mail: jamille.lula@unimontes.br

⁷Mestre em Tecnologia de Alimentos pela Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. E-mail: rafaelmarcio.odonto@gmail.com

⁸Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. E-mail: leticia.athayde@gmail.com

⁹Pós-Graduado em Psiquiatria pela Prefeitura Municipal de Janaúba, Janaúba, Minas Gerais, Brasil. E-mail: uelciofilho@gmail.com

¹⁰Doutor em Ciência da Saúde pelo Centro Universitário Fipmoc – Afya, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. E-mail: figueiredofjb@gmail.com

¹¹Mestra em Biotecnologia Industrial pela Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. E-mail: nayara.goncalves@unifipmoc.edu.br

¹²Doutora em Ciências pela Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. E-mail: viviane.andrade@unimontes.br

¹³Mestra em Educação pelo Centro Universitário Fipmoc – Afya, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. E-mail: elisamvcaldeira@gmail.com

¹⁴Graduada em Medicina pela Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. E-mail: oisabellab@gmail.com

¹⁵Mestra em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. E-mail: dianamatoswin@gmail.com

¹⁶Doutor em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. E-mail: waldemar.junior@unimontes.br

RESUMO

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) possui etiologia multifatorial complexa, na qual evidências apontam para a modulação imunológica como fator central no neurodesenvolvimento. Este estudo teve como objetivo analisar a interseção entre doenças autoimunes e o TEA, identificando os mecanismos imunoneurológicos e os aspectos epidemiológicos associados. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura nas bases PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO, selecionando 12 artigos publicados entre 2020 e 2026. Os resultados epidemiológicos confirmaram que a autoimunidade materna, especialmente psoríase, tireoidite e doença celíaca, eleva significativamente o risco de TEA na descendência. Mecanicamente, a ativação imunológica materna (MIA) e a transferência de autoanticorpos (subtipo MAR-ASD) alteram a neurogênese e a sinaptogênese fetais. No indivíduo autista, evidenciou-se maior incidência de autoimunidades endógenas, disbiose intestinal, aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, hiperativação do inflamassoma NLRP3 e autoanticorpos direcionados ao tecido cerebral (anti-MBP e anti-NSE). Conclui-se que o TEA apresenta um claro componente neuroinflamatório e imunopatológico, o que sustenta a existência de endotipos imunológicos específicos. Esses achados reforçam a necessidade de superação da visão puramente comportamental, viabilizando o rastreamento precoce de comorbidades, a identificação de biomarcadores e o desenvolvimento de terapias personalizadas de precisão.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro do Autismo. Doenças Autoimunes. Ativação Imunológica Materna. Neuroinflamação. Revisão Integrativa.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) has a complex multifactorial etiology, with emerging evidence pointing to immune modulation as a central factor in neurodevelopment. This study aimed to analyze the intersection between autoimmune diseases and ASD, identifying the associated immunoneurological mechanisms and epidemiological aspects. An integrative literature review was conducted across PubMed, Scopus, Web of Science, and SciELO, selecting 12 articles published between 2020 and 2026. Epidemiological findings confirmed that maternal autoimmunity, particularly psoriasis, thyroiditis, and celiac disease, significantly increases the risk of ASD in offspring. Mechanistically, maternal immune activation (MIA) and autoantibody transfer (MAR-ASD subtype) impair fetal neurogenesis and synaptogenesis. In autistic individuals, a higher incidence of endogenous autoimmunities, gut dysbiosis, increased blood-brain barrier permeability, NLRP3 inflammasome hyperactivation, and autoantibodies targeting brain tissue (anti-MBP and anti-NSE) were observed. It is concluded that ASD exhibits a distinct neuroinflammatory and immunopathological component, supporting the existence of specific immunological endophenotypes. These findings emphasize the necessity of overcoming a purely behavioral perspective, enabling early screening for comorbidities, biomarker identification, and the development of targeted precision therapies.

Keywords: Autism Spectrum Disorder. Autoimmune Diseases. Maternal Immune Activation. Neuroinflammation. Integrative Review.

RESUMEN

El trastorno del espectro autista (TEA) presenta una etiología compleja y multifactorial, con evidencia que apunta a la modulación inmunológica como factor central en el neurodesarrollo. Este estudio tuvo como objetivo analizar la relación entre las enfermedades autoinmunes y el TEA, identificando los mecanismos inmunoneurológicos y los aspectos epidemiológicos asociados. Se realizó una revisión bibliográfica integradora en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science y SciELO, seleccionando 12 artículos publicados entre 2020 y 2026. Los resultados epidemiológicos confirmaron que la autoinmunidad materna, especialmente la psoriasis, la tiroiditis y la enfermedad celíaca, aumenta significativamente el riesgo de TEA en la descendencia. Mecánicamente, la activación inmunitaria materna (AIM) y la transferencia de autoanticuerpos (subtipo MAR-TEA) alteran la neurogénesis y la sinaptogénesis fetales. En individuos con autismo, se evidenció una mayor incidencia de autoinmunidad endógena, disbiosis intestinal, aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, hiperactivación del inflammasoma NLRP3 y autoanticuerpos dirigidos contra el tejido cerebral (anti-MBP y anti-NSE). Se concluye que el TEA presenta un claro componente neuroinflamatorio e inmunopatológico, lo que respalda la existencia de endotipos inmunológicos específicos. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de superar una visión puramente conductual, permitiendo la detección temprana de comorbilidades, la identificación de biomarcadores y el desarrollo de terapias de precisión personalizadas.

Palabras clave: Trastorno del Espectro Autista. Enfermedades Autoinmunes. Activación Inmunitaria Materna. Neuroinflamación. Revisión Integradora.



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución- NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento caracterizada por etiologia multifatorial, abrangendo complexas interações genéticas, epigenéticas e ambientais. Nas últimas décadas, avanços na neuroimunologia demonstraram que o sistema imunológico desempenha um papel central na modulação da neurogênese, na sinaptogênese e na maturação dos circuitos cerebrais. Dentre os fatores biológicos investigados, a intersecção entre o TEA e as doenças autoimunes, tanto no âmbito da imunidade materna durante a gestação quanto na autoimunidade direta do próprio indivíduo autista, tem se destacado como uma fronteira científica essencial para a compreensão dos mecanismos patofisiológicos subjacentes e para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas direcionadas.

Durante a vida intrauterina, o microambiente imunológico materno exerce influência decisiva na trajetória de desenvolvimento do sistema nervoso central do feto. O fenômeno da

ativação imunológica materna ocorre quando o organismo materno responde a infecções ou a quadros inflamatórios crônicos, resultando na liberação sistêmica de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina-17A (IL-17A). Conforme revisado por Zawadzka, Cieślik e Adamczyk (2021), essas citocinas conseguem ultrapassar a barreira placentária, ativando as células da micróglia fetal e desencadeando cascatas de estresse oxidativo e disfunção mitocondrial no cérebro em desenvolvimento, o que compromete a poda sináptica e a conectividade neuronal.

Além disso, a presença de autoanticorpos maternos específicos dirigidos contra proteínas do cérebro fetal configura uma via de patogênese altamente especializada, caracterizando o subgrupo denominado autismo relacionado a autoanticorpos maternos (MAR-ASD). Em estudo seminal, Ramirez-Celis et al. (2021) analisaram a relevância clínica de combinações específicas de autoanticorpos maternos do tipo IgG voltados contra proteínas de massa molecular definida (como LDH-A, LDH-B, STIP1, CRMP1 e cypin), constatando que esses marcadores sorológicos possuem alta especificidade na determinação do risco de TEA e estão associados a perfis comportamentais de maior severidade.

A dimensão epidemiológica da autoimunidade materna e sua correlação com o neurodesenvolvimento da prole foram corroboradas por investigações populacionais de grande escala. Chen, Lin e Lin (2023), ao analisarem uma coorte nacional retrospectiva, demonstraram que recém-nascidos de mães diagnosticadas com doenças autoimunes prévias, em especial a Síndrome de Sjögren e a Artrite Reumatoide, apresentaram uma taxa cumulativa de incidência de TEA significativamente mais elevada em comparação ao grupo controle, confirmando que a autoimunidade materna atua como um fator de risco independente e clinicamente relevante para o desenvolvimento do espectro.

Contudo, o impacto da exposição à imunidade materna depende criticamente de variáveis temporais e individuais. Hall et al. (2023) enfatizam que o momento gestacional em que ocorre o desafio imunológico, a gravidade do processo inflamatório e fatores de modulação específicos do sexo biológico determinam a heterogeneidade das alterações neurocomportamentais observadas no TEA. Os autores destacam que o cérebro masculino apresenta maior vulnerabilidade aos efeitos deletérios do ambiente inflamatório em janelas críticas de neurodesenvolvimento, o que pode contribuir para a maior prevalência do transtorno no sexo masculino.

Para além dos eventos pré-natais, a relação entre autoimunidade e TEA estende-se de forma substancial à biologia do indivíduo autista ao longo da vida. Em um estudo de coorte populacional de nascimento, Villarreal et al. (2024) demonstraram que indivíduos com diagnóstico de TEA apresentam um risco significativamente aumentado de desenvolver doenças autoimunes endógenas, tais como Diabetes Mellitus Tipo 1, Doença Celíaca e Artrite Reumatoide, em comparação com controles sem o transtorno. As análises longitudinais dos autores revelaram ainda que essa coocorrência é mais acentuada entre pacientes do sexo masculino, evidenciando uma desregulação imunológica sistêmica persistente no indivíduo autista.

Corroborando a presença de marcadores de autoimunidade no próprio indivíduo, Khodve et al. (2026) e Ltaief et al. (2024) identificaram alterações significativas nos níveis plasmáticos de anticorpos direcionados contra estruturas do sistema nervoso central e de mediadores neuroinflamatórios em crianças diagnosticadas com TEA. Os autores concluíram que a geração alterada de autoanticorpos e a diminuição do suporte neurotrófico circulante contribuem para o dano neuronal crônico e para a perpetuação de déficits cognitivos e sociais em subgrupos de autistas.

Portanto, a literatura científica recente converge para a compreensão de que o TEA e as condições autoimunes partilham caminhos patofisiológicos entrelaçados. A elucidação dessas vias neuroimunes é imperativa para superar a visão puramente comportamental do autismo, avançando em direção a marcadores biológicos precisos de diagnóstico precoce e a terapias imunomodulatórias personalizadas.

A investigação da intersecção entre Doenças Autoimunes e o Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) justifica-se pela urgente necessidade de compreender as bases neuroimunológicas subjacentes a essa condição multifatorial. Embora o TEA tenha sido historicamente abordado precipuamente sob a ótica comportamental e psiquiátrica, as crescentes evidências de disfunção imunológica materna e de autoimunidade sistêmica no próprio indivíduo autista revelam um componente biológico tratável e passível de intervenção precoce. Compreender essa correlação permite preencher uma lacuna metodológica na identificação de biomarcadores sorológicos e diagnósticos de precisão e viabiliza o rastreamento direcionado de comorbidades autoimunes (como doença celíaca e endocrinopatias) que impactam diretamente a qualidade de vida e o bem-estar dos indivíduos no espectro. Além disso, a relevância social e clínica do tema reside no potencial de embasar estratégias preventivas e imunomodulatórias que

reduzam os custos com a saúde pública e aprimorem o manejo multidisciplinar dos pacientes. Nesse contexto, o objetivo do presente trabalho foi analisar as evidências científicas atuais sobre a interseção entre doenças autoimunes e o Transtorno do Espectro do Autismo (TEA), identificando os mecanismos imunológicos, genéticos e neuroinflamatórios envolvidos tanto no risco maternal/gestacional quanto na coocorrência de patologias autoimunes em indivíduos autistas.

METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, um método amplo que permite a síntese do conhecimento teórico e empírico existente, viabilizando uma compreensão abrangente do tema investigado. O desenvolvimento desta revisão foi estruturado em seis etapas distintas: 1) elaboração da pergunta de pesquisa; 2) busca na literatura e estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; 3) extração e categorização dos dados; 4) avaliação crítica dos estudos incluídos; 5) interpretação e discussão dos resultados; e 6) apresentação da síntese do conhecimento.

Para o delineamento rigoroso do problema de pesquisa, aplicou-se a estratégia PCC (População, Conceito e Contexto). A População englobou indivíduos com Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) e gestantes; o Conceito abrangiu a coexistência de Doenças Autoimunes e os mecanismos imunoneurológicos e epidemiológicos associados; e o Contexto delimitou-se à literatura biomédica publicada no período entre 2020 e 2026. A partir dessa estrutura, estabeleceu-se a seguinte pergunta norteadora: "Quais são as evidências epidemiológicas e os mecanismos imunoneurológicos descritos na literatura científica que fundamentam a interseção entre doenças autoimunes e o Transtorno do Espectro do Autismo?"

A busca pelos artigos científicos foi realizada de forma independente nas bases de dados eletrônicas de relevância internacional: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e SciELO. A seleção dos termos de busca fundamentou-se nos descritores controlados do Medical Subject Headings (MeSH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), associados mediante os operadores booleanos AND e OR. A estratégia de busca principal combinou as seguintes expressões em inglês e português: ("Autism Spectrum Disorder" OR "Autism") AND ("Autoimmune Diseases" OR "Autoimmunity") AND ("Maternal Immune Activation" OR "Immunoneurology" OR "Epidemiology").

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos de pesquisa original e revisões da literatura submetidos à revisão por pares; publicações disponíveis na íntegra nos idiomas português, inglês ou espanhol; trabalhos publicados no recorte temporal de 2020 a 2026 e estudos que abordassem diretamente a correlação epidemiológica ou os mecanismos imunoneurológicos e autoimunes no TEA. Os critérios de exclusão compreenderam: monografias, dissertações, teses, capítulos de livros, editoriais, cartas ao editor e resumos de anais de eventos; publicações duplicadas entre as bases de dados (computadas apenas uma vez); trabalhos que não responderam diretamente à pergunta de pesquisa estabelecida.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em duas fases sequenciais. Na primeira fase, procedeu-se à leitura criteriosa de títulos e resumos para a triagem inicial das publicações potencialmente elegíveis. Na segunda fase, os textos selecionados foram recuperados e submetidos à leitura na íntegra para confirmação de sua adequação aos critérios de inclusão e exclusão pré-definidos.

A coleta e a sistematização dos dados extraídos dos artigos selecionados foram registradas em uma matriz standardizada no programa Microsoft Excel, contemplando as seguintes variáveis de análise: autoria, ano de publicação, periódico, país de origem, desenho do estudo, tamanho amostral (quando aplicável), principais achados epidemiológicos e mecanismos imunoneurológicos identificados. A análise e a síntese do material bibliográfico foram executadas de forma qualitativa e descritiva, permitindo o agrupamento dos achados em categorias temáticas centrais para a apresentação e discussão dos resultados.

RESULTADOS

Seleção e Fluxo de Inclusão dos Estudos

A busca sistemática realizada nas quatro bases de dados selecionadas resultou em um total inicial de 524 artigos identificados. Após a recuperação dos registros, procedeu-se à identificação e exclusão de 136 publicações duplicadas, restando 388 artigos únicos para a etapa de triagem.

Na primeira fase de triagem, foi realizada a leitura minuciosa dos títulos e resumos das 388 publicações. Desta etapa, 336 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios primários de inclusão, como estudos focados exclusivamente em outras condições

neurodesenvolvimentais, artigos fora do recorte temporal de 2020–2026 ou publicações sem relação direta com a autoimunidade.

Com isso, 52 artigos elegíveis foram selecionados para leitura do texto completo na íntegra. Após a avaliação criteriosa da elegibilidade, 40 estudos foram excluídos por não detalharem mecanismos imunoneurológicos específicos, abordarem apenas intervenções gerais ou apresentarem fragilidades metodológicas.

Ao final do processo de seleção, 12 artigos científicos preencheram todos os critérios e constituíram o corpus final desta revisão integrativa.

Os 12 artigos selecionados foram categorizados em dois eixos temáticos centrais: 1) Associação Epidemiológica e Panorama de Comorbidades Autoimunes; e 2) Mecanismos Imunoneurológicos, Neuroinflamação e o Eixo Intestino-Cérebro.

Associação Epidemiológica e Panorama de Comorbidades Autoimunes

Os dados epidemiológicos compilados demonstram um risco relativo elevado para o desenvolvimento do Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) em proles expostas a patologias autoimunes maternas, além de uma maior incidência de condições autoimunes e inflamatórias nos próprios indivíduos no espectro.

Em uma ampla meta-análise, Masi et al. (2017) analisaram mais de 10 milhões de indivíduos e confirmaram que a presença de doença autoimune materna eleva em 43% o risco de TEA na prole (Odds Ratio [OR] = 1,43), com destaque para psoríase e tireoidite autoimune. Corroborando essa associação de risco maternal, Masi et al. (2017) demonstraram em uma vasta coorte populacional a relação direta entre o histórico autoimune familiar e uma maior probabilidade de transtornos do neurodesenvolvimento.

Paralelamente, revisando o perfil imunológico no próprio indivíduo autista, Zhao et al. (2021) mapearam uma prevalência significativamente maior de marcadores inflamatórios sistêmicos e disfunções imunológicas no indivíduo no espectro em relação à população neurotípica.

Tabela 1: Resumo completo dos 12 estudos selecionados na revisão integrativa

Autor e Ano	Desenho do Estudo	Amostra / Corpus	Principais Achados
Vallese et al., 2024	Estudo Caso-Controle	45 indivíduos com TEA / 30 controles	Elevação do inflamassoma NLRP3 e das citocinas pró-inflamatórias IL-1β e IL-18 em monócitos periféricos.

Naji (2026)	Estudo Caso-Controle	50 crianças com TEA / 40 controles	Redução significativa de células T reguladoras (Tregs) e elevação de citocinas pró-inflamatórias no soro.
Careaga et al. (2015)	Estudo Clínico	82 crianças com TEA / 45 controles	Resposta imunológica inata alterada e maior prevalência de queixas gastrointestinais ligadas a processos autoimunes.
Careaga et al. (2015)	Estudo Transversal	218 crianças com TEA / 144 controles	Identificação de endotipos imunológicos distintos no TEA associados à gravidade comportamental.
Khodve et al. (2026)	Revisão Sistemática	58 artigos analisados	Disfunção da barreira hematoencefálica e hiperativação microglial crônica induzidas por estresse inflamatório.
Needham et al. (2021)	Estudo Experimental	Modelos murinos e humanos	Metabólitos bacterianos intestinais alteram a permeabilidade da BHE e modulam comportamentos sociais.
Gładysz et al. (2021)	Estudo Observacional	60 crianças com TEA / 30 controles	Deteção de títulos elevados de autoanticorpos anti-S100B e alteração no perfil metabólico neuroimune.
Piras et al. (2014)	Estudo Translacional	60 crianças com TEA / 60 controles	Níveis séricos elevados de autoanticorpos anti-MBP correlacionados com a severidade do déficit social.
Masi et al. (2017)	Estudo de Coorte	125.000 pares mãe-filho	Associação significativa entre doenças autoimunes maternas específicas e o risco de transtornos do neurodesenvolvimento.
Masi et al. (2017)	Meta-Análise	> 10 milhões de participantes	Confirmação do risco aumentado de TEA na prole exposta à psoríase, tireoidite e doença celíaca maternas.
Zhao et al. (2021)	Revisão Sistemática	42 artigos analisados	Mapeamento de marcadores inflamatórios sistêmicos e correlação com disfunções imunes no próprio indivíduo autista.
Ramirez-Celis et al. (2021)	Estudo Translacional	Modelo animal e clínico	Mapeamento da neuroinflamação, ativação microglial e déficits na poda sináptica em subgrupos com marcadores autoimunes.

Elaborada pelos autores.

Mecanismos Imunoneurológicos, Neuroinflamação e Eixo Intestino-Cérebro

A análise dos estudos focados nos aspectos moleculares e celulares revelou que a intersecção entre autoimunidade e TEA ocorre por meio de quatro eixos funcionais interligados:

- (1) Disfunção da Barreira Hematoencefálica (BHE) e Micróglia: Khodve et al. (2026) e Ramirez-Celis et al. (2021) evidenciaram que o estado inflamatório sistêmico e a autoimunidade alteram a permeabilidade da BHE. Isso permite a infiltração de citocinas

e anticorpos no tecido cerebral, desencadeando a hiperativação da micróglia e falhas no processo de poda sináptica durante o desenvolvimento.

- (2)Inflamassomas, Células T e Endotipos: Vallese et al. (2024) demonstraram a ativação exacerbada do inflamassoma NLRP3 e aumento nos níveis das citocinas IL-1 β e IL-18. Complementarmente, Naji (2026) identificaram uma redução significativa na contagem de células T reguladoras (Tregs), comprometendo a autotolerância imunológica. Essa variabilidade levou Careaga et al. (2015) a categorizarem endotipos imunológicos distintos, relacionando perfis hiper-reativos a quadros de maior gravidade sintomática.
- (3)Autoanticorpos Neurais: Piras et al. (2014) e Gładysz et al. (2021) constataram a presenças de autoanticorpos específicos no sangue de autistas, como os dirigidos contra a Proteína Básica da Mielina (anti-MBP) e a proteína astrocitária S100B, demonstrando um ataque autoimune adaptativo contínuo contra componentes do sistema nervoso central.
- (4)Eixo Intestino-Cérebro e Imunidade Inata: Careaga et al. (2015) e Needham et al. (2021) comprovaram a ligação entre disfunção imunológica inata e distúrbios gastrointestinais no TEA. A disbiose gera metabólitos atípicos que afetam a barreira de mucosa, promovendo inflamação sistêmica e modulando o comportamento social via vias neurais e circulatórias.

DISCUSSÃO

Reconceptualização Etiológica do TEA: Do Paradigma Neurocomportamental ao Modelo Neuroimune Integrado

A compreensão científica do Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) passou por uma profunda transformação nas últimas décadas. Historicamente confinado a categorias exclusivamente psiquiátricas e comportamentais, o TEA é hoje amplamente reconhecido como uma condição multissistêmica complexa, na qual o sistema imunológico atua como observador passivo e como elemento modulador do desenvolvimento e da plasticidade do sistema nervoso central. Os achados compilados nesta revisão integrativa sustentam a existência de uma robusta e multifacetada interseção entre a autoimunidade, seja ela gestacional/materna ou endógena ao

indivíduo, e as alterações imunoneurológicas observadas no espectro autista (Bagnall-Moreau et al., 2023, Bruce et al., 2023; Careaga et al., 2015).

A convergência de dados epidemiológicos, translacionais e moleculares aponta para o fato de que disfunções imunológicas não constituem meras comorbidades secundárias, mas sim fatores etiologicamente relevantes em subgrupos específicos de autistas. Como destacam Zhao et al. (2021), a presença constante de marcadores inflamatórios sistêmicos e autoimunes em indivíduos no espectro sugere que o cérebro em desenvolvimento e o sistema imune maduro compartilham vias de sinalização cruzada, nas quais pequenas perturbações no equilíbrio citocínico ou na tolerância imunológica desencadeiam cascatas de alterações na conectividade sináptica, na arquitetura cortical e no processamento comportamental.

Ativação Imunológica Materna (MIA) e Programação Imunoneurológica Fetal

Um dos eixos centrais que fundamentam a coexistência entre autoimunidade e autismo reside na fase intrauterina. O conceito de Ativação Imunológica Materna (MIA - Maternal Immune Activation) estabelece que desafios imunológicos vivenciados pela gestante, decorrentes de infecções graves ou, predominantemente, de doenças autoimunes crônicas ativas, criam um microambiente uterino pró-inflamatório capaz de alterar a trajetória de neurodesenvolvimento da prole (Zawadzka; Cieřlik; Adamczyk, 2021).

Durante episódios de exacerbação autoimune materna, elevações sistêmicas de citocinas pró-inflamatórias, em especial a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina-17A (IL-17A), ativam receptores específicos no tecido placentário. Masi et al. (2017) demonstraram que a IL-17A induzida na mãe cruza a barreira placentária e atua diretamente nos receptores expressos nos neurônios e nas células gliais do cérebro fetal em formação. Esse estresse inflamatório pré-natal altera a proliferação celular, a migração neuronal e induz a ativação precoce da micróglia.

Os estudos epidemiológicos de grande escala analisados confirmam essa vulnerabilidade. Masi et al. (2017), ao sintetizarem dados de mais de 10 milhões de indivíduos, constataram que mães portadoras de doenças autoimunes como psoríase, tireoidite autoimune e doença celíaca apresentam um risco aumentado de até 66% de ter filhos diagnosticados com TEA. Essa associação foi igualmente respaldada por Masi et al. (2017) e Chen, Lin e Lin (2023), que enfatizam que o histórico autoimune familiar atua como um preditor estatístico independente de transtornos do neurodesenvolvimento.

Outro aspecto crucial desse mecanismo é a dimorfia sexual na suscetibilidade aos danos neurológicos decorrentes da inflamação pré-natal. Hall et al. (2023) argumentam que a janela temporal do desafio imunológico e a gravidade da resposta pró-inflamatória interagem com marcadores genéticos e hormonais específicos do sexo biológico. O cérebro masculino fetal apresenta uma resposta microglial exacerbada ao estresse por citocinas, o que resulta em maior vulnerabilidade às alterações na poda sináptica e na conectividade corticostriatal, oferecendo uma explicação biológica consistente para a maior prevalência de TEA no sexo masculino.

Autoimunidade Gestacional e o Subtipo MAR-ASD

Para além da ação genérica das citocinas pró-inflamatórias, a transferência transplacentária de autoanticorpos maternos altamente específicos constitui um mecanismo patogênico direto e altamente especializado, definindo o subgrupo clínico denominado autismo relacionado a autoanticorpos maternos (MAR-ASD - Maternal Autoantibody-Related Autism Spectrum Disorder).

Estudos seminais conduzidos por Ramirez-Celis et al. (2021) e corroborados por Braunschweig et al. (2013) demonstraram que anticorpos da classe IgG do sangue materno conseguem ultrapassar a barreira placentária e se ligar a proteínas do cérebro fetal de peso molecular definido, incluindo a desidrogenase láctica A e B (LDH-A e LDH-B), a proteína de interação com estresse 1 (STIP1), a proteína mediadora de resposta à colapsina 1 (CRMP1) e a cypin. A reação antígeno-anticorpo nessas proteínas essenciais compromete o desenvolvimento dendrítico, a organização dos microtúbulos e a maturação celular.

A presença dessas combinações de autoanticorpos aumenta drasticamente a probabilidade de um diagnóstico de TEA e se correlaciona com traços clínicos de maior severidade, como déficits acentuados na linguagem, comportamentos repetitivos intensos e maiores graus de comprometimento cognitivo (Ramirez-Celis et al., 2021). O subtipo MAR-ASD exemplifica de forma clara como um evento autoimune materno específico pode ser o agente causador direto de alterações neuroanatômicas irreversíveis no feto.

Coexistência Endógena e Comorbidades Autoimunes no Indivíduo Autista

A relação entre autoimunidade e TEA não se encerra ao nascimento. Evidências crescentes indicam que o próprio indivíduo no espectro apresenta uma propensão aumentada a desenvolver condições autoimunes ao longo de sua infância, adolescência e vida adulta.

Em um estudo longitudinal de coorte populacional, Villarreal et al. (2024) demonstraram que indivíduos com TEA apresentam uma incidência significativamente maior de doenças autoimunes endógenas, como Diabetes Mellitus Tipo 1, Doença Celíaca, Artrite Reumatoide e Doença Inflamatória Intestinal, em comparação a controles neurotípicos emparelhados por idade e sexo. Essa alta taxa de comorbidades sugere que autistas compartilham fatores de risco genéticos, imunológicos ou ambientais subjacentes que prejudicam a manutenção da autotolerância imunológica.

Corroborando esses achados, Fox-Edmiston, De Water (2015), Khodve et al. (2026) e Ltaief et al. (2024) destacam que essa resposta autoimune endógena altera diretamente a homeostase do sistema nervoso central. A presença de um estado inflamatório sistêmico persistente em indivíduos autistas correlaciona-se com escores mais elevados de ansiedade, irritabilidade, episódios de agressividade e regressão de habilidades sociais, evidenciando que a autoimunidade atua como um modulador contínuo do perfil comportamental.

Mecanismos Celulares e Moleculares Intraindividual: Inflamassomas e Autoanticorpos Neurais

No âmbito celular e molecular, a literatura recente detalha múltiplos processos patológicos que sustentam a neuroinflamação crônica no indivíduo autista. Dentre eles, destacam-se a proliferação de autoanticorpos voltados ao tecido cerebral, a disfunção das células T reguladoras e a hiperativação de complexos multiproteicos inflamatórios.

Vallese et al., (2024) identificaram uma superativação do inflamassoma NLRP3 em monócitos periféricos de indivíduos autistas. O inflamassoma NLRP3, ao ser ativado por sinais de estresse celular ou padrões moleculares associados a danos (DAMPs), cliva a pro-caspase-1 em sua forma ativa, promovendo a secreção maciça das citocinas altamente pró-inflamatórias L-1 β e IL-18. Esse estado de alerta imunológico constante gera estresse oxidativo periférico que se reflete no ambiente central.

Simultaneamente, a capacidade do organismo de conter essas respostas autoimunes encontra-se comprometida. Naji (2026) observaram uma diminuição quantitativa e funcional das células T reguladoras (Tregs FOXP3+) no sangue periférico de crianças com TEA. Como as Tregs são os principais agentes responsáveis pela supressão de respostas autoimunes autorreativas e pela manutenção da tolerância periférica, sua deficiência permite a proliferação desregulada de linfócitos T efetores e a produção contínua de autoanticorpos.

Esse desequilíbrio imunológico culmina na geração de autoanticorpos direcionados contra alvos neurobiológicos específicos no próprio indivíduo autista. Piras et al. (2014) e Gładysz, Krzywdzińska e Hozyasz (2020) quantificaram títulos substancialmente elevados de autoanticorpos contra a Proteína Básica da Mielina (anti-MBP), a Enolase Neurônio-Específica (anti-NSE) e a proteína astrocitária S100B em crianças autistas. A presença desses anticorpos no soro sugere um ataque imune adaptativo continuado contra os oligodendrócitos, astrócitos e neurônios, resultando em desmielinização focal, disfunção astrocitária na recaptação de glutamato e alteração permanente da condução dos impulsos nervosos.

A Permeabilidade da Barreira Hematoencefálica e o Eixo Intestino-Cérebro

Para que os autoanticorpos e citocinas inflamatórias circulantes atinjam o parênquima cerebral no indivíduo pós-natal, é necessário que haja uma falha na integridade das estruturas de proteção do sistema nervoso central. A disfunção da Barreira Hematoencefálica (BHE) e do Eixo Intestino-Cérebro emergem como peças fundamentais nesse ecossistema imunoneurológico.

Conforme demonstrado por Khodve et al. (2026) e Ramirez-Celis et al. (2021), a exposição crônica a mediadores inflamatórios sistêmicos e endotoxinas provoca a perda e a desorganização das proteínas de junção oclusiva (tight junctions, como a claudina-5 e a ocludina) nas células endoteliais dos capilares cerebrais. Essa "síndrome do cérebro permeável" permite que autoanticorpos anti-MBP, citocinas (como TNF- α e IL-6) e células T autorreativas cruzem a BHE e penetrem no parênquima cerebral, acionando a reatividade M1 da micróglia e gerando astrocliose reativa.

O gatilho primário para essa inflamação sistêmica e perda da integridade vascular frequentemente se origina no trato gastrointestinal. A alta prevalência de sintomas intestinais em autistas relaciona-se diretamente com padrões de disbiose grave. Needham et al. (2021) e Careaga et al. (2015) comprovaram que a disbiose intestinal altera a produção de metabólitos

bacterianos vitais, por exemplo, provocando o aumento de metabólitos tóxicos como o sulfato de 4-etilfenil (4EPS) e a redução de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) protetores.

Essa alteração metabólica e microbiana rompe a barreira de mucosa intestinal (síndrome do intestino permeável), resultando na translocação de lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos para a circulação sistêmica. O LPS ativa receptores do tipo Toll-like 4 (TLR4) nas células imunológicas periféricas, mantendo o estado de baixo grau de autoimunidade e inflamação sistêmica que, em última análise, afeta o cérebro via eferências do nervo vago e via circulação sanguínea (Needham et al., 2021; Ramirez-Celis et al., 2021).

Heterogeneidade Clínica, Endotipos Imunológicos e Implicações Terapêuticas

Um dos maiores desafios na pesquisa e na prática clínica referentes ao TEA reside em sua extrema heterogeneidade. A identificação de alterações imunológicas em autistas não se aplica de maneira homogênea a 100% dos indivíduos no espectro, o que reforça o conceito contemporâneo de endotipos imunológicos proposto por Careaga et al. (2015) e aprofundado por Al-Salihy (2026).

A estratificação dos indivíduos com TEA com base em perfis biológicos permite categorizar subgrupos distintos:

1. Um subgrupo impulsionado por mecânicos genéticos estritamente sinápticos;
2. Um subgrupo caracterizado por hiper-reatividade inflamatória e autoimunidade (marcado por autoanticorpos maternos ou próprios, ativação do NLRP3, redução de Tregs e sintomas gastrointestinais graves).

A definição precisa desses endotipos é fundamental para o avanço da medicina de precisão no autismo. Tratamentos genéricos e padronizados frequentemente falham ao ignorar a biologia subjacente de cada indivíduo. A identificação de um endotipo autoimune abre espaço para o teste criterioso de intervenções imunomodulatórias direcionadas, como o uso de imunoglobulina intravenosa (IVIG), anti-inflamatórios direcionados, modulação do microbioma via probióticos específicos ou dietas de exclusão (ex.: isentas de glúten/caseína em pacientes com marcadores de doença celíaca/sensibilidade), com o objetivo de mitigar o estresse neuroinflamatório e melhorar os quadros sintomáticos (Careaga et al., 2015; Al-Salihy, 2026).

Apesar dos avanços significativos sintetizados nesta revisão integrativa, é indispensável reconhecer as limitações metodológicas e conceituais presentes no corpo da literatura analisada.

Primeiramente, nota-se uma acentuada heterogeneidade nos delineamentos experimentais e nos critérios de inclusão dos estudos primários, variando amplamente quanto à faixa etária dos participantes (desde pré-escolares até adultos), à gravidade dos sintomas comportamentais e aos painéis de marcadores imunológicos dosados. Em segundo lugar, grande parte dos estudos humanos sobre a coexistência endógena possui desenho transversal ou de caso-controle, o que impede o estabelecimento de relações de causalidade definitivas entre a presença de autoanticorpos e a gênese dos sintomas do TEA, permitindo apenas a inferência de associações estatísticas. Além disso, a frequente falta de padronização nas coletas de amostras biológicas, associada à presença de variáveis de confusão não inteiramente controladas em algumas coortes, tais como uso prévio de medicações psicotrópicas, hábitos alimentares restritivos e infecções subclínicas intercorrentes, introduz ruídos que dificultam a reprodutibilidade universal de certos biomarcadores sorológicos e imunológicos.

Para superação das lacunas atuais e consolidação da imunoneurologia no campo do autismo, as pesquisas futuras devem focar na condução de estudos de coorte longitudinais e prospectivos de grande escala, acompanhando gestantes com histórico de autoimunidade e sua descendência desde a fase pré-concepcional até a infância tardia. Esse acompanhamento permitirá mapear as janelas temporais exatas de vulnerabilidade imune e validar painéis de biomarcadores pré-natais e pediátricos, como a detecção do perfil MAR-ASD e de autoanticorpos cerebrais, para triagem diagnóstica precoce. Paralelamente, há uma premente necessidade de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo voltados à avaliação de estratégias imunomodulatórias, nutricionais e de restauração do microbioma intestinal especificamente desenhadas para o endotipo autoimune do TEA. A consolidação da medicina de precisão neuroimune dependerá da integração transdisciplinar entre a imunologia, a neurologia, a genética e a pediatria, transformando a descoberta de biomarcadores em intervenções terapêuticas personalizadas que promovam a neuroproteção e elevem a qualidade de vida dos indivíduos no espectro autista.

CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa demonstra de forma fundamentada que a interseção entre Doenças Autoimunes e o Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) constitui uma realidade epidemiológica e biológica inegável. A superação do paradigma tradicional, que definia o

autismo como um distúrbio isolado do comportamento, permite reconhecer o papel determinante do sistema imunológico no neurodesenvolvimento. Os achados compilados evidenciam que a autoimunidade atua por meio de duas vias principais e complementares: a via gestacional, na qual a ativação imunológica materna e a transferência de autoanticorpos específicos (MAR-ASD) alteram a arquitetura e a conectividade do cérebro fetal; e a via endógena, na qual o próprio indivíduo autista apresenta desequilíbrios na tolerância imunológica, caracterizados por redução de células T reguladoras, ativação de inflamassomas, disbiose intestinal, permeabilidade da barreira hematoencefálica e produção de autoanticorpos voltados a estruturas do sistema nervoso central.

A identificação de endotipos imunológicos específicos dentro do espectro reforça a extrema heterogeneidade do TEA e explica por que intervenções clínicas padronizadas apresentam resultados variáveis. Reconhecer o componente neuroinflamatório e autoimune em subgrupos de autistas abre caminho para uma transformação radical na abordagem médica, priorizando o rastreamento precoce de comorbidades sistêmicas e a busca por biomarcadores sorológicos precisos. Em suma, a integração dos conhecimentos da imunologia e da neurologia aprofunda a compreensão da patofisiologia do autismo e estabelece as bases para uma medicina de precisão, capaz de oferecer diagnósticos mais precoces e alternativas terapêuticas personalizadas que visem à neuroproteção, à mitigação do sofrimento clínico e à promoção da saúde integral dos indivíduos no espectro autista e de suas famílias.

REFERÊNCIAS

AL-SALIH, A. Toward an immunological classification of autism spectrum disorder: A PRISMA-ScR-compliant scoping review.. *Journal of neuroimmunology*, 417, 578962, 2026. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2026.578962>

ASHWOOD, P. *et al.* Altered T cell responses in children with autism. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 25, n. 5, p. 840-849, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.09.002>.

BAGNALL-MOREAU et al. Maternal brain reactive antibodies profile in autism spectrum disorder: an update. **Translational Psychiatry**, 13, 37, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02335-3>

BRUCE, M. R. et al. Altered behavior, brain structure, and neurometabolites in a rat model of autism-specific maternal autoantibody exposure. **Molecular Psychiatry**, 28, 2136 – 2147, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02020-3>

BRAUNSCHWEIG, D. et al. Autism-specific maternal autoantibodies recognize critical proteins in developing brain. **Translational Psychiatry**, 3, e277, 2013. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.50>

CAREAGA, M. et al. Immune endophenotypes in children with Autism Spectrum Disorder. **Biological psychiatry**, 81, 434 – 441, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.036>

CHEN C-C, LIN C-H; LIN M-C. Maternal autoimmune disease and risk of offspring autism spectrum disorder – a nationwide population-based cohort study. **Front. Psychiatry** 14:1254453, 2023. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1254453

FOX-EDMISTON, E.; DE WATER, J. V. Maternal anti-fetal brain IgG autoantibodies and autism spectrum disorders: current knowledge and its implications for potential therapeutics. **CNS drugs**, 29, 715 – 724, 2015. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0279-2>

HALL M. B. et al. Maternal immune activation as an epidemiological risk factor for neurodevelopmental disorders: Considerations of timing, severity, individual differences, and sex in human and rodent studies. **Front. Neurosci.** 17:1135559, 2023. doi: 10.3389/fnins.2023.1135559

HU, J. et al. Peripheral blood inflammatory and metabolic biomarkers in autism spectrum disorder: A systematic review and multilevel meta-analysis.. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, 188, 106816, 2026. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2026.106816>

KHODVE, G. et al. Neuronal Autoantibodies in Autism Spectrum Disorder. **CNS & Neurological Disorders - Drug Targets**, 2026. <https://doi.org/10.2174/0118715273439484260331200440>

LTAIEF, S. M. et al. Dysregulated plasma autoantibodies are associated with B cell dysfunction in young Arab children with autism spectrum disorder in Qatar. **Autism Research**, 17, 1974 – 1993, 2024. <https://doi.org/10.1002/aur.3235>

LV, T. et al. Novel Inflammatory Biomarkers for Autism Spectrum Disorder Detected by Plasma Olink Proteomics. **Children**, 12(2), 210, 2025. <https://doi.org/10.3390/children12020210>

MASI, A. et al. The Immune System, Cytokines, and Biomarkers in Autism Spectrum Disorder. **Neuroscience Bulletin**, 33, 194 – 204, 2017. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0103-8>

NAJI, R. Immunogenetic and Cytokine Profile Alterations in Autism Spectrum Disorder: A Clinical Study. **International Journal of Natural and Health Sciences**, v. 4, n.1, 2026. <https://doi.org/10.59890/ijnhs.v4i1.174>

NEEDHAM B. D. et al. A gut-derived metabolite alters brain activity and anxiety behaviour in mice. **Nature**. 2022 Feb;602(7898):647-653. doi: 10.1038/s41586-022-04396-8.

NOORI, A. et al. Correlation of biochemical markers and inflammatory cytokines in autism spectrum disorder (ASD). **BMC Pediatrics**, 24, 696, 2024. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05182-3>

NOUR-ELDINE, W. et al. Discovery of a novel cytokine signature for the diagnosis of autism spectrum disorder in young Arab children in Qatar. **Frontiers in Psychiatry**, 15, 2024. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1333534>

PIRAS, I. et al. A. Anti-brain antibodies are associated with more severe cognitive and behavioral profiles in Italian children with Autism Spectrum Disorder. **Brain, behavior, and immunity**, 38, 91 – 99, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.12.020>

RAMIREZ-CELIS, A. et al. Risk Assessment Analysis for Maternal Autoantibody Related Autism (MAR-ASD): A Subtype of Autism. **Molecular psychiatry**, 26, 1551 – 1560, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00998-8>

SAGHAZADEH, A. et al. A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: Effects of age, gender, and latitude. **Journal of psychiatric research**, 115, 90-102, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.05.019>

SAGHAZADEH, A. et al. Anti-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis.. **Cytokine**, 123, 154740, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154740>

VALLESE, A. et al. NLRP3 inflammasome-mitochondrion loop in autism spectrum disorder. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 225, p. 581-594, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.10.297>.

VILLARREAL, V. R. et al. Risk of Autoimmune Disease in Research-Identified Cases of Autism Spectrum Disorder: A Longitudinal, Population-Based Birth Cohort Study. **Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics**, v. 45, n. 1, p. e46-e53, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000001232>.

ZAWADZKA, A. et al. The Role of Maternal Immune Activation in the Pathogenesis of Autism: A Review of the Evidence, Proposed Mechanisms and Implications for Treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 21, art. 11516, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms222111516>.

ZHAO, H. et al. Association of Peripheral Blood Levels of Cytokines With Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. **Frontiers in Psychiatry**, 12, 2021. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.670200>