



Fatores etiológicos associados ao Transtorno do Espectro Autista: uma revisão integrativa

Eliziane Moreira Silva¹; Gizelle Belot Viana²; Mariana Fernandes Ramos³

Como Citar:

SILVA, Eliziane Moreira; VIANA, Gizelle Belot; RAMOS, Mariana Fernandes.

Fatores Etiológicos Associados Ao Transtorno do Espectro Autista. Revista Sociedade Científica, vol.7, n. 1, p.5168-5185, 2024.

<https://doi.org/10.61411/rsc202481717>

DOI: [10.61411/rsc202481717](https://doi.org/10.61411/rsc202481717)

Área do conhecimento: Psicologia.

Palavras-chaves: Transtorno do Espectro Autista; Etiologia; Fatores Etiológicos, Neuropsicologia

Publicado: 05 de novembro de 2024.

Resumo

O resumo O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição complexa que afeta a interação social, comunicação e comportamentos repetitivos. Sua manifestação varia, desde casos mais graves com ausência de comunicação verbal até aqueles com habilidades verbais e inteligência média, mas com desafios sociais. Fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos contribuem para o TEA, sendo a influência genética resultante de várias variações. Anormalidades no desenvolvimento cerebral e a interação de fatores genéticos e ambientais são focos cruciais na etiologia. Este estudo se propõe a explorar os diversos fatores etiológicos que têm sido associados ao TEA. Desde a descoberta de contribuições genéticas significativas até a crescente compreensão das influências ambientais, o campo da pesquisa em TEA tem avançado notavelmente. A busca na literatura foi realizada nas seguintes bases de dados: MEDLINE, PubMed e LILACS. Para a seleção dos artigos foi considerado o seguinte descritor: “Etiologia and Transtorno do Espectro Autista”. Como critérios de inclusão para o estudo delimitaram-se artigos entre 2013 e 2024 com estudos que respondem à questão norteadora, com textos completos disponíveis online no idioma português e inglês. Compreender esses fatores etiológicos é essencial para aprimorar o diagnóstico, o tratamento e o suporte às pessoas com TEA e suas famílias. O avanço na pesquisa nesse campo é crucial para proporcionar uma compreensão mais abrangente e, consequentemente, intervenções mais eficazes para aqueles que vivem com o TEA.

¹Centro Universitário Redentor, Itaperuna, Brasil. ✉

²Centro Universitário Redentor, Itaperuna, Brasil. ✉

³Centro Universitário Redentor, Itaperuna, Brasil. ✉



Etiological factors associated with autism spectrum disorder: an integrative review

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex condition that affects social interaction, communication, and repetitive behaviors. Its manifestation varies, ranging from severe cases with a lack of verbal communication to those with average verbal abilities and intelligence but significant social challenges. Genetic, environmental, and neurobiological factors contribute to ASD, with genetic influence resulting from various variations. Abnormalities in brain development and the interaction of genetic and environmental factors are crucial focuses in the etiology. This study aims to explore the various etiological factors associated with ASD. From the discovery of significant genetic contributions to the growing understanding of environmental influences, the field of ASD research has made remarkable progress. A literature search was conducted in the following databases: MEDLINE, PubMed, and LILACS. The selected descriptor for the articles was "Etiology and Autism Spectrum Disorder." The inclusion criteria for the study were limited to articles published between 2013 and 2024, addressing the guiding question, with full-text availability online in both Portuguese and English. Understanding these etiological factors is essential for improving diagnosis, treatment, and support for individuals with ASD and their families. Advancing research in this field is crucial to providing a more comprehensive understanding and, consequently, more effective interventions for those living with ASD.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; Etiology; Etiological Factors; Neuropsychology.

Factores etiológicos asociados al trastorno del espectro autista: una revisión integradora

Resumen

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es una condición compleja que afecta la interacción social, la comunicación y los comportamientos repetitivos. Su manifestación varía, desde casos más graves con ausencia de comunicación verbal hasta aquellos con habilidades verbales y una inteligencia media, pero con desafíos sociales significativos. Factores genéticos, ambientales y neurobiológicos contribuyen al TEA, siendo la



influencia genética el resultado de varias variaciones. Las anomalías en el desarrollo cerebral y la interacción de factores genéticos y ambientales son focos cruciales en la etiología. Este estudio se propone explorar los diversos factores etiológicos que han sido asociados con el TEA. Desde el descubrimiento de contribuciones genéticas significativas hasta la creciente comprensión de las influencias ambientales, el campo de la investigación en TEA ha avanzado notablemente. Se realizó una búsqueda en la literatura en las siguientes bases de datos: MEDLINE, PubMed y LILACS. Para la selección de los artículos, se consideró el siguiente descriptor: "Etiología y Trastorno del Espectro Autista". Los criterios de inclusión para el estudio delimitaron artículos publicados entre 2013 y 2024 que respondan a la pregunta guía, con textos completos disponibles en línea en los idiomas portugués e inglés. Comprender estos factores etiológicos es esencial para mejorar el diagnóstico, el tratamiento y el apoyo a las personas con TEA y sus familias. El avance en la investigación en este campo es crucial para proporcionar una comprensión más amplia y, consecuentemente, intervenciones más eficaces para aquellos que viven con TEA.

Palabras clave: Trastorno del Espectro Autista; Etiología; Factores Etiológicos; Neuropsicología.

1. **Introdução**

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) representa uma condição complexa de desenvolvimento, afetando notavelmente três domínios: interação social, comunicação e manifestação de comportamentos repetitivos e restritos, manifestando-se em diferentes graus e intensidades. Destaca-se a interação de elementos genéticos, ambientais e neurobiológicos como contribuintes significativos para a manifestação do TEA. A compreensão dos fatores etiológicos que contribuem para o TEA é fundamental para desvendar os mecanismos subjacentes a essa condição [2].



Esses traços atípicos costumam se tornar aparentes nos primeiros meses de vida. O TEA se apresenta clinicamente de maneira variada, abrangendo uma ampla gama de comportamentos. Isso inclui desde casos de autismo com maior nível de suporte, caracterizados por ausência de comunicação verbal e deficiência intelectual grave, até indivíduos que apresentam habilidades verbais e inteligência dentro da média, porém enfrentam desafios significativos no domínio da sociabilidade. A consolidação do TEA como uma condição clínica unificada ocorreu em 2013, conforme o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição, conhecido como DSM-5.

Observa-se que a influência genética é notável, porém, não se restringe a uma única variável genética, sendo resultante de múltiplas variações genéticas. Adicionalmente, são identificados a exposição a agentes teratogênicos durante a gestação e complicações perinatais como fatores de risco adicionais [9]. Aspectos como anormalidades no desenvolvimento cerebral e teorias contemporâneas sobre a interação de fatores genéticos e ambientais emergem como focos cruciais na etiologia do TEA [3][4][6][11].

Em 2014, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) divulgou dados indicando que o autismo afeta aproximadamente uma em cada 68 crianças de oito anos nos Estados Unidos, com uma proporção de 4,5 meninos para cada menina. Essas estatísticas destacam a relevância e a importância de compreender os fatores que contribuem para o desenvolvimento do TEA.

Em 2012, a proporção era de uma em cada 88 crianças. Esse aumento no número de casos se deve, em parte, a mudanças nos critérios de diagnóstico e a uma maior conscientização sobre o transtorno em vários setores da saúde e na sociedade em geral. No Brasil, embora ainda não haja dados estatísticos oficiais disponíveis, estima-se que aproximadamente 2 milhões de pessoas possam ser diagnosticadas com autismo. Essa estimativa é baseada na população brasileira de cerca de 200 milhões, conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2016, e na prevalência do



transtorno de 1% da população, conforme indicado pela Associação Americana de Psiquiatria (APA) em 2014.

Em outra análise, o TEA é uma condição complexa, resultado de uma interação multifatorial. Compreender esses fatores etiológicos é essencial para aprimorar o diagnóstico, o tratamento e o suporte às pessoas com TEA e suas famílias. O avanço na pesquisa nesse campo é crucial para proporcionar uma compreensão mais abrangente e, consequentemente, intervenções mais eficazes para aqueles que vivem com o TEA.

Desde a descoberta de contribuições genéticas significativas até a crescente compreensão das influências ambientais, o campo da pesquisa em TEA tem avançado notavelmente. Além disso, a interação complexa entre fatores genéticos, neurobiológicos, ambientais e comportamentais na manifestação do TEA está sendo cada vez mais reconhecida. Este estudo tem como objetivo explorar os diversos fatores etiológicos que têm sido associados ao TEA. Ao reunir e analisar as evidências mais recentes, este estudo busca fornecer uma visão abrangente dos fatores etiológicos associados ao TEA.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa por obedecer às seguintes fases: 1) identificação do tema e formulação da questão da pesquisa; 2) estabelecimentos de critérios de inclusão e exclusão dos estudos para amostragem; 3) coleta de dados que serão extraídos dos estudos; 4) análise dos resultados; 5) discussão e apresentação dos resultados. Obedecendo à primeira etapa, elaborou-se a seguinte questão norteadora: “Quais os fatores etiológicos associados ao Transtorno do Espectro Autista?”. A busca na literatura foi realizada nas seguintes bases de dados: MEDLINE, PubMed e LILACS. Para a seleção dos artigos foram utilizados os seguintes descritores de ciências da saúde (DeCS): “Etiologia”, “Transtorno do Espectro Autista”, “Epigenética” e “Fatores Etiológicos”. Como critérios de inclusão para o estudo



delimitaram-se artigos entre 2013 e 2024 com estudos que respondem à questão norteadora, com textos completos disponíveis online no idioma espanhol, inglês e português. Na seleção de artigos para a revisão, os critérios de exclusão foram aplicados para garantir a relevância e foco do estudo, excluindo assim pesquisas que não atendiam aos parâmetros estabelecidos. Pontua-se que os artigos encontrados em mais de uma base de dados foram contabilizados apenas uma vez. Além dos artigos diretamente relacionados aos descritores específicos deste estudo, também incorporamos pesquisas adicionais que abordam temas correlatos, ampliando nossa compreensão do contexto em que nosso estudo está inserido. A seleção ocorreu por meio de leitura de títulos, resumos e leitura íntegra dos textos, quando necessária, como forma de seleção de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Após as buscas, foi contabilizado um número de 1172 artigos e após a seleção excluíram-se 1157 artigos, obtendo-se uma amostra final de 15 estudos. No processo de análise foram coletados dados referentes ao período como: autores, título, ano de publicação, e ao estudo como: objetivo, referencial teórico, tipo de estudo, aspectos metodológicos e resultados.

Os resultados obtidos serão integrados e analisados em conjunto, buscando identificar padrões e relações entre os diferentes fatores etiológicos abordados. Serão exploradas possíveis interações entre fatores genéticos e ambientais, bem como a influência das teorias neurobiológicas no quadro etiológico do TEA.

3. Desenvolvimento e Discussão

3.1 TEA (Transtorno do Espectro Autista)

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição complexa que afeta o desenvolvimento neurológico e comportamental, apresentando uma ampla gama de sintomas e níveis de severidade. Ao longo dos anos, pesquisadores têm dedicado esforços significativos para compreender os fatores que contribuem para o surgimento do TEA. De modo que, a interação entre fatores genéticos e ambientais também surge



como um ponto crucial a ser considerado. Fatores como exposição a agentes teratogênicos durante a gestação e eventos perinatais podem modular a expressão do TEA em indivíduos geneticamente predispostos [2].

A história do Transtorno do Espectro Autista (TEA) remonta ao início da década de 1940, quando, de maneira coincidente, dois psiquiatras austríacos, Leo Kanner e Hans Asperger, situados em diferentes partes do mundo - um nos Estados Unidos e o outro na Áustria - delinearam critérios diagnósticos para a síndrome autista durante o período da Segunda Guerra Mundial. Desde então, diversas concepções sobre o autismo têm surgido, formando uma constelação de crenças, valores e técnicas compartilhadas pelos membros da comunidade científica [7].

Esse fenômeno se enquadra no conceito de paradigma de Thomas Kuhn (Kuhn, 1978, citado por Fadda e Cury [7], que o define como uma 'constelação de crenças, valores, técnicas, etc., partilhadas pelos membros de uma comunidade determinada' que indicam 'soluções concretas de quebra-cabeças' (p. 218). Assim, ao longo das pesquisas, foram identificadas diversas concepções sobre o autismo que estavam presentes de maneira implícita.

3.2 Aspectos Neurobiológico-Genético

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição neurológica que se manifesta principalmente na infância, com sintomas que podem persistir ao longo da vida adulta. Além dos traços autísticos, muitas vezes é acompanhado por condições psiquiátricas como ansiedade e transtorno bipolar [8]. Conforme Bruin *et al.* [5] indica outras ocorrências comum de outras desordens psiquiátricas, como desequilíbrio de humor, hiperatividade, déficit de atenção e transtorno desafiador opositivo, com pelo menos uma dessas desordens presente em 80.9% das 94 crianças estudadas.

O fator biológico aborda alterações no sistema nervoso central, englobando questões sensoriais, que se referem às dificuldades ou peculiaridades na forma como as pessoas processam e respondem a estímulos sensoriais, como sons, luzes, toques,



cheiros e sabores, podendo causar respostas exageradas (hiper-reatividade) ou reduzidas (hipo-reatividade) a esses estímulos, simbolização (teoria da mente)⁴, sistema de neurônios-espelho⁵ e anatomia cerebral, referindo-se à estrutura física do cérebro, abrangendo a organização e funcionamento de diferentes regiões, como o córtex pré-frontal (responsável por funções como tomada de decisões e controle dos impulsos), o hipocampo (importante para a memória e navegação espacial), o cerebelo (que coordena movimentos e equilíbrio), entre outras áreas vitais para as funções cognitivas, emocionais e motoras [15]. Caminha e Lampreia [6] exploram perspectivas sensoriais que sugerem que uma capacidade alterada de processamento sensorial pode resultar em uma percepção única do ambiente, o que pode impactar a comunicação e a interação social.

O estudo de Baron-Cohen, Leslie e Frith [7] envolveu crianças típicas, autistas e com síndrome de Down, e concluiu que crianças com autismo têm dificuldades em atribuir estados mentais a si mesmas e aos outros, conceito conhecido como 'teoria da mente'. Na década de 1990, descobriu-se o sistema de neurônios-espelho, relacionado à imitação, empatia e aprendizagem. Sugeriu-se que problemas nesse sistema poderiam explicar as dificuldades de comunicação social em crianças autistas [8]. No entanto, pesquisas posteriores desafiaram essa teoria, demonstrando que o funcionamento dos neurônios-espelho pode ser preservado em pessoas com TEA [9][15].

A análise de imagens cerebrais em pessoas com diagnóstico de autismo, obtidas por meio de ressonâncias magnéticas, tomografias computadorizadas, bem como estudos em cérebros post-mortem e in vitro, revelou uma variedade de irregularidades

⁴ O estudo de Baron-Cohen, Leslie e Frith (1985) examinou crianças com autismo, síndrome de Down e desenvolvimento típico. Concluiu-se que as crianças autistas têm dificuldade em reconhecer e compreender seus próprios sentimentos, pensamentos e intenções, bem como os dos outros, o que é chamado de "teoria da mente"[7].

⁵ Na década de 1990, Giacomo Rizzolatti identificou o sistema de neurônios-espelho e observou sua associação com imitação, empatia e aprendizado. Ele sugeriu que disfunções nesse sistema poderiam explicar as dificuldades de comunicação social em crianças autistas [8].



em áreas como o cerebelo, a amígdala, o hipocampo e o sistema límbico, entre outras [7].

No que diz respeito às bases genéticas, é na esfera genética que se encontra um dos pilares centrais na etiologia do TEA, com estudos indicando que cerca de 50% dos casos têm uma componente genética significativa e uma herdabilidade moderada [1]. Desde as primeiras descrições de Leo Kanner em 1943, que delinearão o autismo infantil precoce, até as observações mais sutis de Hans Asperger em 1991, os pesquisadores têm desvendado gradativamente as complexidades do TEA.

Estudos longitudinais amplos, como os de Constantino *et al.* e Nishiyama *et al.* [7], reiteram a influência genética no TEA. Ao longo das décadas, o número de genes candidatos associados ao TEA cresceu exponencialmente. Desde as estimativas iniciais de 15 genes em 1999, até os mais de 800 genes associados identificados no banco de dados SFARI Gene Autdb em 2016 (Sfari, 2016), o progresso na pesquisa genética do TEA é notável. No entanto, a busca pelos genes específicos responsáveis pela condição apresenta resultados variados e, por vezes, contraditórios.

Os estudos identificaram anomalias em genes específicos, chamados de mutações de *novo*, que surgem espontaneamente e não são transmitidas pelos pais. Essas mutações podem envolver deleções ou duplicações de segmentos de DNA que não estão presentes nos pais. Portanto, o autismo pode resultar tanto de fatores genéticos herdados quanto de mutações genéticas aleatórias e espontâneas [7].

Essa complexidade genética, entrelaçada com fatores ambientais, desafia a compreensão completa do TEA. A relação entre elementos biológicos e genéticos desempenha um papel fundamental na manifestação e desenvolvimento dessa condição.

3.3 Aspectos Ambientais

O autismo abrange uma variedade de quadros, que podem ser classificados como idiopáticos, sem uma causa definida claramente, e secundários, onde podem ser



identificados agentes ambientais, anomalias cromossômicas ou alterações genéticas. A maioria dos casos de autismo (90-95%) é considerada idiopática⁶, sugerindo uma forte influência genética [2].

Para os casos secundários de Transtorno do Espectro Autista (TEA), o modelo multifatorial de interferências durante a gestação parece ser o mais indicado para explicar a etiologia. Estudos bem elaborados apontam para fatores como aumento da idade materna e paterna, baixo peso ao nascimento e anóxia perinatal⁷ como os principais associados ao TEA, além da exposição a substâncias químicas durante a gestação [6][10]. Para um melhor entendimento sobre os fatores ambientais, associados ao autismo podem ser agrupados em três categorias principais: agentes infecciosos, agentes químicos e agentes associativos.

No caso dos agentes infecciosos, a rubéola congênita⁸ e o citomegalovírus⁹ foram associados ao autismo em estudos [2]. A rubéola congênita foi relacionada a casos de autismo clássico de Kanner e síndrome parcial do autismo. O citomegalovírus congênito ou perinatal também foi analisado como um possível fator desencadeante do autismo, principalmente em bebês com vulnerabilidade genética.

Segundo Deth *et al.* citado por [2], indicam que metais pesados como arsênico, chumbo e mercúrio são considerados as três substâncias mais perigosas para a saúde humana, associando-se a danos neurológicos, incluindo déficit de atenção, hiperatividade e baixo QI, sintomas também presentes no autismo. Outros metais

⁶É usado para descrever uma condição médica ou um sintoma que ocorre de forma espontânea ou sem uma causa conhecida ou identificável [2][7].

⁷ Anóxia perinatal é a ausência ou insuficiência de oxigênio no cérebro do bebê durante o período perinatal, que inclui o final da gestação, o trabalho de parto e o nascimento [10].

⁸ A rubéola congênita é uma condição causada pela transmissão do vírus da rubéola da mãe para o feto durante a gravidez. Pode resultar em sérias complicações para o bebê, incluindo malformações congênitas como surdez, problemas cardíacos e atraso no desenvolvimento neurológico [2].

⁹ O citomegalovírus (CMV) é um vírus da família do herpes que geralmente causa infecções leves ou assintomáticas em adultos saudáveis, mas pode representar riscos graves para bebês infectados durante a gravidez. Pode causar complicações sérias, como problemas de desenvolvimento [2].



pesados como cádmio, manganês e níquel apresentam efeitos semelhantes e estão ligados a doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Mal de Parkinson.

Os agentes associativos referem-se à influência da saúde dos pais na concepção. Um aumento na idade materna e paterna que, segundo o estudo de Grether *et al.* constatou que um acréscimo de dez anos na idade da mãe está correlacionado a um aumento de 38% na probabilidade de a criança desenvolver autismo. Por sua vez, um aumento de dez anos na idade do pai está associado a um aumento de 22% nessa mesma probabilidade [7][10][13].

Nas últimas décadas, têm sido identificadas associações entre fatores pré-natais, perinatais e pós-natais com o desenvolvimento do autismo. O nascimento prematuro, uma idade gestacional inferior a 37 semanas, o baixo peso ao nascer, sendo considerado baixo quando inferior a 2.500g muito baixo quando inferior a 1.500 g, a hiperbilirrubinemia¹⁰ e complicações na gravidez, estão associados a um maior risco de desenvolvimento de autismo no filho. Isso reforça a teoria de que danos cerebrais ocorridos precocemente desempenham um papel na origem dessa doença. Essa constatação é de grande importância, uma vez que essas condições podem ser alvo de intervenções e modificação de fatores de risco [9][10].

Além disso, gestações associadas à hipertensão e ao diabetes materno também foram ligadas a um aumento na probabilidade de autismo ou outros problemas de desenvolvimento no bebê. Por fim, as características parentais e complicações na gravidez desempenham um papel significativo, com uma maior frequência de filhos com TEA quando os pais têm entre 40 e 49 anos, em comparação com pais mais jovens, com menos de 29 anos (NG, M et al., apud [5]). Quanto aos agentes químicos, a ingestão materna do ácido valpróico durante a gravidez [9] e a exposição materna à poluição ambiental foram apontadas como possíveis influências no desenvolvimento de

¹⁰ Hiperbilirrubinemia é o aumento dos níveis de bilirrubina no sangue, que pode causar icterícia. Em casos graves, pode levar a danos cerebrais, especialmente em recém-nascidos. O tratamento depende da causa e pode incluir fototerapia ou transfusão de sangue [9].



características comportamentais autísticas nos filhos. A exposição a poluentes do ar também pode resultar em condições cardiovasculares, respiratórias e neurológicas, desencadeando inflamações e estresse oxidativo, com sintomas semelhantes aos observados no TEA [8].

Embora existam tratamentos alternativos propostos para reduzir os sintomas do autismo, como suplementos alimentares e terapias farmacológicas, é importante destacar que a eficácia desses tratamentos ainda não foi completamente comprovada pela ciência, segundo Hyman [7]. Além disso, estratégias focadas no desenvolvimento de habilidades de comunicação em crianças minimamente verbais mostram-se promissoras em alguns casos [15].

3.4 Aspectos da Epigenética

A epigenética regula a expressão gênica¹¹ sem modificar a sequência de DNA. Isso ocorre por meio de modificações como metilação do DNA, alterações nas histonas e ação dos microRNAs¹². Em resumo, é um sistema de controle que ajuda a decidir quais genes são ativos ou inativos, influenciando como as células funcionam, sem alterar a sequência do DNA. Esses processos são essenciais para controlar como os genes são ativados ou desativados, influenciando o funcionamento das células e determinando características fenotípicas. A regulação epigenética é fundamental para o funcionamento adequado do nosso DNA [6].

Essa regulação sutil, mas poderosa, desempenha um papel significativo em uma variedade de processos biológicos, desde o desenvolvimento embrionário até a resposta adaptativa a estímulos ambientais, contribuindo para a plasticidade fenotípica e a homeostase celular. Assim, a epigenética assume uma função essencial na forma como

¹¹ A expressão gênica é essencialmente o processo de colocar em prática as informações contidas nos genes para fazer as coisas acontecerem no nosso organismo [6].

¹² Os microRNAs estão envolvidos em uma variedade de processos biológicos, como o desenvolvimento celular, a diferenciação, a proliferação celular e a resposta a estímulos ambientais [6].



os genes reagem aos estímulos ambientais, uma vez que os padrões epigenéticos podem ser influenciados tanto por fatores ambientais quanto endógenos [4], diferentemente das mutações genéticas que surgem espontaneamente, chamadas mutações *de novo*, a taxa de mutação germinativa¹³ é maior, especialmente em homens com idade avançada do que em mulheres [4].

Já quando essa regulação não acontece corretamente, pode causar problemas no desenvolvimento do cérebro, que acomete a maioria das pessoas que apresentam o transtorno, conforme apontado por Correia *et al.* [4], mesmo se o DNA em si estiver normal. Algumas doenças, que não seguem os padrões de herança comuns, como o próprio TEA, até mesmo o câncer, diabetes e muitos outros, podem ser explicadas em parte por esses problemas de regulação. Contudo, Arberas *et al.* [1], pontua que existem várias ideias sobre como isso acontece: os padrões epigenéticos podem mudar mais facilmente do que a sequência de DNA, especialmente em resposta a coisas como o ambiente em que vivemos ou eventos durante o desenvolvimento; Alguns desses padrões epigenéticos podem ser passados de uma geração para outra, juntamente com a sequência de DNA, e podem influenciar características clínicas ou doenças que vemos em mais de uma geração [4]; A regulação epigenética é muito importante para garantir que nosso DNA funcione corretamente. Tudo isso nos ajuda a entender melhor como doenças complexas, como os transtornos do desenvolvimento, acontecem.

Eles geralmente permanecem estáveis ao longo da vida de um organismo, uma vez estabelecidos durante o desenvolvimento fetal (American Psychiatric Association, 2013). No entanto, esses processos também podem ser sensíveis ao que acontece ao nosso redor. Eles podem mudar depois que nascemos, quando o ambiente interno ou externo também sofrerem alterações. Até pequenos problemas com esses processos

¹³ A taxa de mutação germinativa refere-se à probabilidade de ocorrerem mutações nas células reprodutivas. Como os homens produzem novos espermatozoides ao longo da vida, há mais chances de erros na replicação do DNA durante a divisão celular, o que aumenta as mutações genéticas transmitidas aos filhos [4].



podem causar impactos nas células e aumentar o risco de doenças, como o Transtorno do Espectro Autista [12].

A metilação do DNA é uma das alterações epigenéticas mais estudadas em relação ao Transtorno do Espectro Autista (TEA), pois pesquisas indicam que essas modificações podem influenciar a expressão de genes associados ao desenvolvimento neurológico e comportamental. Ela pode ser influenciada por uma variedade de fatores ambientais, como dieta, hormônios, estresse, drogas ou exposição a substâncias químicas presentes no ambiente [7]. Conforme exposto por Keil & Lein esses fatores podem afetar o desenvolvimento neurológico, principalmente durante os estágios iniciais da vida, quando os padrões epigenéticos estão sendo estabelecidos. Portanto, eventos ambientais durante a gravidez têm o potencial de causar alterações duradouras nos padrões epigenéticos, que podem persistir até a idade adulta e afetar o risco e a gravidade do TEA [11].

Maia *et al.* afirmam que as modificações epigenéticas ocorrem em dois momentos críticos: durante a formação das células sexuais e durante o desenvolvimento embrionário. Os óvulos femininos são relativamente "dormentes", o que pode resultar em uma exposição cumulativa maior a essas modificações em comparação com os espermatozoides masculinos. Durante o processo de formação dos óvulos (oogênese), as mudanças ambientais podem influenciar e causar alterações nas modificações epigenéticas [12].

Segundo Maia *et al.* a idade avançada da mãe pode causar mudanças duradouras nas características epigenéticas do DNA, o que pode impactar a saúde da descendência. Além disso, um ambiente uterino alterado pode prejudicar o restabelecimento das marcas de metilação do DNA, o que pode explicar a ligação significativa entre idade materna avançada e mudanças na metilação do DNA [14].



4. Considerações finais

A literatura científica atual evidencia que não há uma única causa determinante para o TEA; ao contrário, ele resulta da interação complexa entre predisposições genéticas e fatores ambientais. A base genética do TEA é corroborada por evidências de alta herdabilidade e identificação de múltiplos genes associados, incluindo mutações de novo que ocorrem espontaneamente. No entanto, a expressão dessas predisposições genéticas pode ser amplamente modulada por influências ambientais, como exposição a agentes teratogênicos, idade avançada dos pais, complicações perinatais e infecções congênitas, que podem aumentar o risco de desenvolvimento do autismo.

Além disso, a epigenética surge como uma área crítica de estudo, destacando como modificações no padrão de expressão gênica, sem alteração da sequência de DNA, podem influenciar o desenvolvimento neurológico e comportamental. Modificações epigenéticas, como a metilação do DNA, são sensíveis a fatores ambientais, especialmente durante períodos críticos de desenvolvimento, como a formação das células germinativas e o desenvolvimento embrionário. Isso reforça a ideia de que o ambiente intrauterino e os fatores externos pós-natais podem exercer uma influência significativa sobre a expressão fenotípica do TEA, complementando as predisposições genéticas.

Os avanços na compreensão dos fatores etiológicos associados ao TEA, especialmente nas áreas da genética e neurociência, destacam a necessidade de uma atualização constante por parte dos profissionais. Essa evolução contínua pode levar a mudanças significativas no papel dos profissionais envolvidos na detecção, avaliação e intervenção do TEA. A atualização constante sobre novas descobertas e abordagens é crucial para que os profissionais possam oferecer intervenções mais eficazes, baseadas em evidências e personalizadas, promovendo uma melhor qualidade de vida para os indivíduos com TEA e suas famílias.



Portanto, a compreensão do TEA exige uma abordagem interdisciplinar que integra genética, neurociência, psicologia e estudos ambientais e epigenéticos. Essa integração é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de intervenção e tratamento mais eficazes, que considerem tanto as bases biológicas quanto os fatores externos que podem contribuir para a manifestação e severidade da condição. O futuro da pesquisa em TEA reside em aprofundar a compreensão dessas interações complexas e em como elas podem ser moduladas para melhorar os resultados de desenvolvimento e qualidade de vida das pessoas afetadas. Em última análise, o avanço na compreensão do TEA poderá não apenas promover uma intervenção precoce e personalizada, mas também ajudar a mitigar os fatores de risco modificáveis, oferecendo possibilidades para indivíduos e famílias afetadas por esse transtorno.

5. Declaração de direitos

As autoras declaram ser detentores dos direitos autorais da presente obra, que o artigo não foi publicado anteriormente e que não está sendo considerado por outra Revista/Journal. Declaram que as imagens e textos publicados são de responsabilidade dos autores, e não possuem direitos autorais reservados à terceiros. Textos e/ou imagens de terceiros são devidamente citados ou devidamente autorizados com concessão de direitos para publicação quando necessário. Declaram respeitar os direitos de terceiros e de Instituições públicas e privadas. Declaram não cometer plágio ou auto plágio e não ter considerado/gerado conteúdos falsos e que a obra é original e de responsabilidade dos autores.

6. Referências

1. ARBERAS, C.; RUGGIERI, V. Autismo e epigenética: um modelo de explicação para a compreensão da gênese nos transtornos do espectro autista. *Medicina (Buenos Aires)*, v. 73, p. 20–29, set. 2013.
2. BORGES, V. M.; AZEVEDO MOREIRA, L. M. Transtorno do espectro autista: descobertas, perspectivas e Autism Plus. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 17, n. 2, p. 230, nov. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.9771/cmbio.v17i2.21828>.



3. CASTRO, C. B. de et al. Aspectos sociodemográficos, clínicos e familiares de pacientes com o transtorno do espectro autista no Sul de Santa Catarina. *Revista Brasileira de Neurologia*, v. 52, n. 3, 2016.
4. CORREIA, T. L. B. V. et al. Alterações epigenéticas no transtorno do espectro autista: revisão integrativa de literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 11, p. e369101119449, 2021. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i11.19449>.
5. CUI, M. et al. Review of intervention methods for language and communication disorders in children with autism spectrum disorders. *PeerJ*, v. 11, p. 1-14, ago. 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.15735>.
6. DÍAZ-ANZALDÚA, A. et al. Contribuição genética, ambiental e epigenética para a suscetibilidade aos transtornos do espectro do autismo. *Revista de Neurologia*, v. 57, p. 556-568, 2013.
7. FADDA, G. M.; CURY, V. E. O enigma do autismo: contribuições sobre a etiologia do transtorno. *Psicologia em Estudo*, v. 21, n. 3, p. 411, nov. 2016.
8. FARUK, M. O. et al. Socioeconomic and demographic risk factors of autism spectrum disorder among children and adolescents in Bangladesh: Evidence from a cross-sectional study in 2022. *PloS One*, v. 18, n. 8, p. e0289220, 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0289220>.
9. FEZER, G. F. et al. Características perinatais de crianças com transtorno do espectro autista. *Revista Paulista de Pediatria: Órgão Oficial da Sociedade de Pediatria de São Paulo*, v. 35, n. 2, p. 130–135, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2017;35;2;00003>.
10. JENABI, E. et al. The association between post-term births and autism spectrum disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *European Journal of Medical Research*, v. 28, n. 1, 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40001-023-01304-2>.



11. KEIL, K. P.; LEIN, P. J. DNA methylation: a mechanism linking environmental chemical exposures to risk of autism spectrum disorders? *Environmental Epigenetics*, v. 2, n. 1, p. dvv012, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1093/eep/dvv012>.
12. MAIA, F. A. et al. Autism Spectrum Disorder and postnatal factors: A case-control study in Brazil. *Revista Paulista de Pediatria: Órgão Oficial da Sociedade de Pediatria de São Paulo*, v. 37, n. 4, p. 398–405, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/;2019;37;4;00006>.
13. MAIA, F. A. et al. Transtorno do espectro do autismo e idade dos genitores: estudo de caso-controle no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 34, n. 8, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00109917>.
14. MAIA, F. A. et al. Transtorno do espectro do autismo: uma revisão sobre etiologia, epigenética e mutação de novo. *Renome*, v. 6, n. 1, p. 101–114, 2018. DOI: <https://www.periodicos.unimontes.br/index.php/renome/article/view/1243>.
15. POSAR, A.; VISCONTI, P. Update about “minimally verbal” children with autism spectrum disorder. *Revista Paulista de Pediatria: Órgão Oficial da Sociedade de Pediatria de São Paulo*, v. 40, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2022/40/2020158>.