

O PAPEL DO SISTEMA IMUNE NO DESENVOLVIMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISMO DURANTE O PERÍODO GESTACIONAL

THE ROLE OF THE IMMUNE SYSTEM IN THE DEVELOPMENT OF AUTISM SPECTRUM DISORDER DURING PREGNANCY

Rafaella Pinheiro Botelho¹

Bruno Pereira Melo²

Resumo : O objetivo do presente estudo foi investigar, o papel do sistema imune no desenvolvimento do TEA durante o período gestacional. Métodos: Foram incluídos nessa revisão estudos experimentais, publicados em revistas e jornais indexados, os quais investigaram as respostas imunes envolvidas no desenvolvimento do TEA durante o período gestacional. As bases de dados pesquisadas foram: Medline, Lilacs, Scielo, Web of Science e Science Direct. Os descritores utilizados foram "Autism Spectrum Disorder"; "Pregnancy OR Gestation"; "Immunological Responses". Para serem incluídos de fato na revisão narrativa, durante a leitura na íntegra, os artigos deveriam conter ao menos uma avaliação durante o período gestacional. Resultados: Os resultados encontrados na literatura demonstraram que o sistema imune está diretamente associado ao desenvolvimento do TEA durante o período gestacional, incluindo quatro principais respostas: i) Influência do sistema imune durante o desenvolvimento fetal; ii) Anticorpos maternos e a influência no desenvolvimento do TEA; iii) Anticorpos reativos ao cérebro e o desenvolvimento do TEA e iv) O papel das citocinas no desenvolvimento do TEA. Conclusão: A presente revisão destaca o papel das imunoglobulinas, a interface materno-fetal, as respostas imunes-humoral e o papel das citocinas com ação pró-inflamatórias associadas ao desenvolvimento do TEA durante o período gestacional

Palavras-chave: Autismo. Cérebro. Gravidez. Citocinas.

Abstract : The objective of the study was to investigate the role of the immune system in the development of Autism Spectrum Disorder (ASD) during the gestational period. Methods: Through a narrative review, experimental studies, published in indexed scientific journal, which investigated immune responses involved in the development of ASD during the gestational period were included in this review. The databases searched were: Medline, Lilacs, Scielo, Web of Science and Science Direct. The descriptors used were: "Autism Spectrum Disorder"; "Pregnancy OR Gestation"; "Immunological Responses". To be included, articles should contain at least one assessment during the gestational period. Results: The results found in the literature demonstrated that the immune system is directly associated with the development of ASD during the gestational period, including four main responses: i) Influence of the immune system during fetal development; ii) Maternal antibodies and the influence on the development of ASD; iii) Antibodies reactive to the brain and the development of ASD and iv) The role of cytokines in the development of ASD. Conclusion: This review highlights the role of immunoglobulins, the maternal-fetal interface, humoral immune responses and the role of cytokines with pro-inflammatory action associated with the development of ASD during the gestational period.

Keywords: Autism. Brain. Pregnancy. Cytokines.

1 - Graduada em Fisioterapia, Centro Universitário UNITOP. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6758579253364419>.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0673-4390>. E-mail: rafaella.pinheiro@gmail.com

2 - Doutor, Centro Universitário UNITOP. Universidade Federal de Minas Gerais Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3413569717288466>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9201-8125>. E-mail: brunomelo.edufisica@gmail.com

Introdução

O transtorno do espectro autista (TEA) é um grupo de transtornos do desenvolvimento neuronal caracterizado por déficits na comunicação social, interesses restritos e comportamentos repetitivos (BORATI, et.al. 2016). Por apresentar diferentes traços e envolvimento com diversas áreas e funções cerebrais, indivíduos diagnosticados com TEA podem apresentar dificuldade no aprendizado de determinadas habilidades motoras e desenvolvem padrões atípicos de comportamento o que leva a um comprometimento no desenvolvimento motor e de sua capacidade de manter relacionamentos interpessoais consistentes (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014; SEIZE; BORSA, 2022)

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2023) demonstram que 1 a cada 100 crianças no mundo atualmente possui o diagnóstico do TEA. Nos últimos cinco anos, a prevalência do TEA teve um aumento em mais de 22% no número de diagnósticos, correspondendo a 2,8% da população em países desenvolvidos (MAENNER, M. J. et al., 2023). Especificamente no Brasil, as estimativas apontam que aproximadamente 5.997.222 pessoas estão vivendo com TEA e parte delas ainda não receberam o diagnóstico (IBGE, 2021). Esses números têm atraído a atenção de profissionais de saúde, autoridades governamentais e pesquisadores, impulsionando a necessidade de investimentos em pesquisas que visem aprofundar a compreensão dessa condição e aprimorar as estratégias de intervenção.

Na tentativa de compreender os mecanismos fisiológicos envolvidos no desenvolvimento do TEA, diversos estudos experimentais têm tentado validar possíveis hipóteses sobre os fatores determinantes do TEA, incluindo, mutações genéticas (ANDOH et al., 2020), alteração na reatividade de linfócitos T (BJORKLUND et al., 2019), aumento na concentração de citocinas com ação pró inflamatórias (MATTA et al., 2019) e ativação exacerbada de células da glia e lesão tecidual (PETRELLI et al., 2016).

Embora os mecanismos fisiológicos podem apresentar um papel fundamental no desenvolvimento do TEA, outros fatores, tais como, idade materna, diabetes gestacional, obesidade, infecções pré natais e a alimentação, podem estar relacionados com o desenvolvimento do TEA na população mundial (FERNANDEZ DE COSSIO et al., 2017; AL-HADDAH et al., 2019).

Dada a complexidade do TEA e a sua interação entre fatores fisiológicos, ambientais e comportamentais, ainda não há um consenso na literatura sobre quais são os principais fatores determinantes no desenvolvimento do TEA especificamente durante o período gestacional. Portanto, o objetivo do presente estudo foi investigar, mediante uma revisão narrativa, o papel do sistema imune no desenvolvimento do TEA durante o período gestacional.

Materiais e Métodos

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa não sistematizada na qual permite uma abordagem mais ampla utilizada para descrever e discutir sobre o tema selecionado. Para a realização desta revisão, foram pesquisados estudos experimentais, publicados em revistas e jornais indexados, sem restrição de data e idioma específico, os quais investigaram as respostas imunes envolvidas no desenvolvimento do TEA durante o período gestacional. As bases de dados pesquisadas foram: Medline, Lilacs (*Latin American and Caribbean Health Science Literature Database*), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), Web of Science e Science Direct. Os descritores utilizados foram “*Autism Spectrum Disorder*”; “*Pregnancy OR Gestation*”; “*Immunological Responses*”. Para serem incluídos, os artigos experimentais deveriam conter ao menos uma resposta imunológica envolvida no desenvolvimento do TEA. Os artigos que obtiveram tais avaliações foram selecionados para a leitura na íntegra. Para serem incluídos de fato na revisão narrativa, durante a leitura na íntegra, os artigos deveriam conter ao menos uma avaliação durante o período gestacional. Foram excluídos desta revisão os artigos experimentais os quais apresentaram os resultados dos fatores associados ao TEA relacionados apenas a

aspectos ambientais e/ou comportamentais.

Resultados e Discussão

Para a apresentação dos resultados da presente revisão, os resultados reportados pelos estudos foram separados em 04 (quatro) categorias: I) Influência do sistema imune durante o desenvolvimento fetal; II) Anticorpos maternos e a influência no desenvolvimento do TEA; III) Anticorpos reativos ao cérebro e o desenvolvimento do TEA e IV) O papel das citocinas no desenvolvimento do TEA. A figura 1 apresenta, baseado nos artigos encontrados, o papel do sistema imune associado ao desenvolvimento do TEA durante a gestação.

Figura 1. Respostas imunes associadas ao desenvolvimento do TEA durante o período gestacional



Fonte: Os autores

Influência do sistema imune durante o desenvolvimento fetal

O sistema imunológico materno não apenas desempenha um papel crucial na imunotolerância, mas também influencia a programação do sistema imunológico fetal (AL-HADDAH et al., 2019). Neste sentido, a interface materno-fetal, uma junção formada por vilosidades coriônicas, que podem ser classificadas como ancoradas ou flutuantes, e a decídua (a porção materna da placenta), que consiste principalmente de artérias espirais, possui uma importância fundamental para o desenvolvimento do sistema imune durante o desenvolvimento fetal. Esse ambiente é mediado por trofoblastos extravilosos (EVTs), que invadem a parede uterina e formam uma ponte entre a circulação materna e a fetal (Fu e We, 2016).

A interface materno-fetal permite a troca transplacentária de nutrientes e oxigênio, mas, o que é mais importante, permite que o sistema imunológico materno suporte o embrião em desenvolvimento, um conceito chamado de “tolerância fetal”, além de ter um efeito primordial

na programação do sistema imunológico (Ravaccia e Ghafourian, 2022). Desse modo, durante toda a gestação, a programação do sistema imunológico permite um desenvolvimento saudável dos tecidos embrionários.

O desenvolvimento do TEA está associado a intercorrências durante o período gestacional. Neste sentido, sucessivos erros na programação do sistema imune durante a interface materno-fetal, podem contribuir para alterações no neurodesenvolvimento fetal, além de favorecer um aumento nas respostas inflamatórias cerebrais do feto (LAI, LOMBARDO, BARON-COHEN, 2014). Estes fatores têm sido diretamente associados ao desenvolvimento do TEA durante a gestação. Portanto, o sistema imune possui um papel fundamental na prevenção do TEA durante o período gestacional, permitindo assim, o desenvolvimento saudável do feto (Fox et al., 2012).

Anticorpos maternos e a influência no desenvolvimento do TEA

As imunoglobulinas, também chamadas de anticorpos, são proteínas produzidas pelo sistema imunológico em resposta à presença de substâncias estranhas (antígenos) no organismo (Rossignol e Frye, 2021). Atuam desempenhando um papel crucial na resposta imune adaptativa ao reconhecer e se ligar a antígenos específicos, marcando-os para serem destruídos por outras células do sistema imunológico, neutralizando toxinas, impedindo a ligação de patógenos às células hospedeiras e promovendo a eliminação de patógenos do corpo (Mayer, 2010).

As mesmas, são classificadas em diferentes tipos, incluindo, imunoglobulina G (IgG), imunoglobulina A (IgA), imunoglobulina M (IgM), imunoglobulina D (IgD) e imunoglobulina E (IgE), cada uma com funções e distribuição específicas no corpo humano (Rossignol e Frye, 2021). Especificamente a IgG é a imunoglobulina mais abundante e fornece imunidade de longo prazo ao cruzar a placenta da mãe para o feto, oferecendo proteção passiva ao recém-nascido (Ravaccia e Ghafourian, 2022).

A transferência de anticorpos maternos, particularmente IgG, para o feto fornece imunidade pós-natal de curto prazo e protege o feto em desenvolvimento de patógenos externos enquanto seu próprio sistema imunológico ainda está em desenvolvimento (Fox-Edmiston, e Van De Water, 2015). Estudos recentes demonstraram que a redução na concentração de IgG e/ou variações na concentração de IgG4 têm sido associadas ao desenvolvimento do TEA (Rossignol e Frye, 2021). Assim, alterações na troca transplacentária de anticorpos podem potencialmente impactar o ambiente pré-natal e a suscetibilidade do feto em desenvolvimento a distúrbios do neurodesenvolvimento, como o transtorno do espectro do autismo (TEA).

Embora ainda não haja um consenso na literatura sobre os mecanismos pelos quais a tolerância fetal ocorre, estudos têm demonstrado que ela provavelmente está associada à regulação de determinados subtipos de linfócitos T, especificamente, linfócitos T helper (Th) e linfócitos T reguladores (Treg) (Zenclussen, 2016). Desse modo, os linfócitos Th possui um papel fundamental na prevenção do TEA, pois são capazes de alterar o perfil de citocinas da placenta de um perfil Th1 (pró-inflamatório) para um perfil Th2, o que leva ao aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias (Ravaccia e Ghafourian, 2022). As células T(reg), entretanto, reconhecem antígenos paternos nas moléculas fetais e suprimem sua eliminação (Zenclussen, 2016).

Portanto, a resposta imune humoral mediada por anticorpos pode influenciar o desenvolvimento do TEA, uma vez que, a alteração na função e/ou população de células do sistema imune adaptativo, especificamente linfócitos Th e a redução na produção de IgG, podem estar diretamente associadas ao desenvolvimento do TEA durante o período gestacional.

Anticorpos reativos ao cérebro e o desenvolvimento do TEA

Os anticorpos reativos ao cérebro são outro fator importante relacionado ao

desenvolvimento do TEA. Estudos já demonstraram que mães de crianças com TEA, que apresentavam doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou artrite reumatóide, tinham quatro vezes mais probabilidade de ter anticorpos circulantes reativos ao tecido cerebral, quando comparadas com outras mães em idade fértil, (Brimberg et. al., 2013).

Esses anticorpos são reativos às proteínas do cérebro fetal e demonstraram contribuir diretamente para anormalidades comportamentais semelhantes às observadas no TEA, como hiperatividade e déficits na interação social (Fox, Amaral e Van De Water, 2012). Embora os mecanismos fisiológicos envolvidos no controle da reatividade dos anticorpos no cérebro ainda não estejam completamente elucidados, foram identificados alvos antigênicos específicos no cérebro humano aos quais estes anticorpos reagem, incluindo proteínas de 37-39 kDa e uma proteína de 73 kDa (Brimberg et. al., 2013).

Vale ressaltar que esses anticorpos foram observados no soro de mães de crianças com TEA, mesmo na ausência de evidências clínicas de autoimunidade, sugerindo um papel potencial dos anticorpos maternos na patogênese do TEA (Fox, Amaral e Van De Water, 2012). Entretanto, mais pesquisas ainda são necessárias para compreender completamente os mecanismos fisiológicos precisos pelos quais esses anticorpos alteram a estrutura e o comportamento do cérebro relacionados ao desenvolvimento do TEA durante o período de gestação.

Citocinas

As citocinas são glicoproteínas de baixo peso molecular que coordenam a comunicação entre as células imunes e desempenham um papel importante no neurodesenvolvimento (MEAD; ASHWOOD, 2015). As citocinas com ação pró-inflamatórias têm sido implicadas na patogênese do transtorno do espectro do autismo (TEA) e seus efeitos no ambiente pré-natal têm sido elucidados na literatura (MATTA et al., 2019). Embora as citocinas sejam responsáveis por mediar as respostas imunológicas durante a gravidez, fatores externos como infecções virais e bacterianas, podem perturbar a homeostasia do sistema e estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias, que em excesso, podem atenuar o desenvolvimento neuro fetal (MEAD; ASHWOOD, 2015).

Diversas citocinas participam e medeiam as respostas imunológicas durante o período gestacional, incluindo a interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10), interleucina 17 (IL-17), interleucina 1 Beta (IL-1 β), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon gama (INF- γ) (Zerbo et al., 2015). Neste sentido, uma vez que as citocinas IL-6, IL-17 e IL-1 β têm sido associadas a efeitos posteriores no neurodesenvolvimento no TEA, o presente estudo destaca o papel de cada uma delas associadas ao desenvolvimento do TEA durante a gestação.

Interleucina 6 (IL-6)

A interleucina-6 é um dos mais importantes fatores neuroimunes que regula diversos processos fisiológicos e patológicos, como doenças inflamatórias, autoimunes, crônicas, infecciosas e neoplásicas (MATTA et al., 2019). Estudos experimentais demonstraram que a IL-6 é capaz de atravessar a placenta e afetar o desenvolvimento do cérebro fetal, possivelmente mediando um perfil inflamatório na interface materno-fetal (MAJERCZKY et al., 2022).

Um número crescente de estudos mostrou uma ligação entre IL-6 e autismo. Segundo Vargas et al., a IL-6 está aumentada no cingulado anterior de cérebros autistas. Além disso, crianças autistas apresentaram maior concentração de IL-6 no córtex frontal e no líquido cefalorraquidiano (Minakova & Warner, 2018). No entanto, o mecanismo preciso pelo qual a alteração da IL-6 contribui para a fisiopatologia do autismo ainda permanece indefinido.

No sistema imunológico, a IL-6 é um importante indutor de reagentes de fase aguda e modula as respostas dos linfócitos T e B (MAJERCZKY et al., 2022). O bloqueio da via da IL-6 com agentes imunobiológicos é, portanto, um alvo terapêutico para diversas doenças

inflamatórias, como as doenças reumáticas imunomediadas, tumores e infecções (MATTA et al., 2019). Embora a inibição da via da IL-6 seja uma realidade e uma nova opção terapêutica em diversas doenças, ainda são necessários mais estudos para comprovar a eficácia dessa terapia associada à prevenção e/ou tratamento do TEA.

Interleucina 17 (IL-17)

O aumento na concentração de IL-17 de forma crônica pode levar a déficits sociais semelhantes ao encontrado no desenvolvimento do TEA (Kim et al., 2022). Neste sentido, diversos estudos demonstraram que a IL-17 está elevada em indivíduos autistas e se correlaciona com sintomas comportamentais mais graves (FUJITANI et al., 2022). Este fator pode ser mediado por receptores de IL-17 (IL-17RA), que são continuamente expressos durante o desenvolvimento cortical da glia e dos neurônios (GUMUSOGLU et al., 2020).

A expressão de IL-17RA no cérebro aumenta durante a ativação imunológica materna, o que pode ser um fator de risco para o desenvolvimento do TEA durante a gestação (FUJITANI et al., 2022). Neste sentido, estudos experimentais demonstraram que a expressão aumentada de IL-17RA no córtex durante o desenvolvimento fetal pode promover uma displasia cortical, incluindo anormalidades citoarquitetônicas corticais e neurônios estratificados desorganizados, uma característica comum em indivíduos com TEA (CHOI et al., 2016).

Embora os mecanismos subjacentes sobre as alterações na concentração de IL-17 associadas ao TEA durante a gestação ainda não tenham sido completamente elucidados, evidências sugere que a IL-17 é capaz de ativar a função neuronal e definir o comportamento cognitivo (FUJITANI et al., 2022). Portanto, o desequilíbrio na concentração de IL-17 pode contribuir efetivamente para o desenvolvimento do TEA durante o período gestacional.

Interleucina 1 Beta (IL-1 β)

A IL-1 β atua como um mediador chave da ativação microglial após doença ou lesão, destacando seu papel no transtorno dismórfico corporal e no autismo. Em crianças com TEA, estudos demonstraram níveis plasmáticos elevados de IL-1 β , juntamente com aumentos correspondentes de IL-1 e IL-1ra (Suzuki et al.;2011). Uma observação interessante é que monócitos de crianças com TEA apresentam aumento na produção de IL-1 β após a exposição com lipossacarídeos bacterianos, sugerindo que essa citocina pode estar envolvida na patogênese do TEA (Enstrom et al., 2010).

A IL-1 β , além de sua capacidade de estimular a produção de IL-6, surge como um fator essencial na ativação da microglia após eventos adversos durante o pré-natal. Estudos indicam que a expressão de IL-1 β e outras citocinas correlatas (IL-6, TNF- α e IL-10) aumenta significativamente no plasma materno, na placenta e no cérebro fetal poucas horas após o pré-natal (Enstrom.; et al 2010).

Embora a pesquisa sobre citocinas maternas no TEA tenha se concentrado principalmente nos papéis da IL-6 e IL-17 no neurodesenvolvimento, evidências indicam que a IL-1 β desempenha um papel crucial na mediação de danos, especialmente no lobo temporal (Golse & Robel, 2009). Estudos utilizando camundongos prenhes expostos a produtos microbianos (LPS) revelaram inflamação placentária, aumento da mortalidade fetal e alterações na substância branca do cérebro, associadas a comportamentos frontais e motores, indicando uma possível relação com comportamentos semelhantes aos do TEA (Girard et al.; 2010).

A avaliação clínica das citocinas IL-6 e IL-1 β no líquido amniótico, juntamente com a inflamação placentária, foi proposta como preditora de parto prematuro. Mecanismos que fundamentam os efeitos da IL-1 β no neurodesenvolvimento foram investigados por meio de estudos concentrando-se no padrão de expressão do receptor de IL-1 e nos efeitos do tratamento com IL-1 β no desenvolvimento cerebral, especialmente em células progenitoras neurais. A expressão de IL-1R1 em células progenitoras neurais no cérebro em desenvolvimento sugere

seu papel na diferenciação celular, destacando a capacidade da IL-1 β de promover gliogênese e inibir neurogênese (Veerassamy et al., 2020). Essas descobertas ressaltam a importância da IL-1 β no cenário do TEA, abrindo novas perspectivas para a compreensão e potenciais estratégias de intervenção nesse transtorno complexo.

Considerações Finais

Em suma, esta revisão evidencia a necessidade contínua de pesquisa e investimento em estratégias preventivas e terapêuticas que abordem as complexas interações entre o sistema imune e o desenvolvimento do TEA. Essa compreensão mais profunda pode potencialmente levar a intervenções mais eficazes e melhorar a qualidade de vida para aqueles afetados por esse transtorno.

A presente revisão narrativa sobre o papel do sistema imune no desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista (TEA) durante o período gestacional, traz a complexidade e a interconexão entre os diferentes aspectos fisiológicos, imunológicos e ambientais que podem influenciar essa condição. A compreensão das respostas imunes durante a gestação, especialmente aquelas relacionadas à interface materno-fetal, anticorpos maternos e citocinas, fornece insights valiosos para a compreensão dos mecanismos subjacentes ao TEA

Ademais, a análise detalhada das citocinas, como a interleucina 6 (IL-6), interleucina 17 (IL-17), e interleucina 1 Beta (IL-1 β), destaca a complexidade das interações imunológicas no contexto do TEA. A compreensão dessas citocinas e seus potenciais efeitos sobre o neurodesenvolvimento durante a gestação fornece um terreno fértil para futuras pesquisas e intervenções.

Referências

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **Dsm-5: Manual Diagnóstico E Estatístico De Transtornos Mentais**. Artmed Editora, 2014.

ANDOH M, IKEGAYA Y, KOYAMA R. MICROGLIA In **Animal Models Of Autism Spectrum Disorders**. Prog Molecular Biological Transl Science, V. 179, N. 75, P. 239-273,2020. Doi: 10.1016/Bs.Pmbts.2020.04.012. Pmid: 32711812.

BJORKLUND, G.; SAAD, K.; CHIRUMBOLO, S.; KERN, J. K.; GEIER, D. A.; GEIER, M. R.; URBINA, M. A. Immune Dysfunction And Neuroinflammation In Autism Spectrum Disorder. **Acta Neurobiological Experimental (Wars)**, V. 76, N. 4, P. 257-268,2016. Doi: 10.21307/Ane-2017-025. Pmid: 28094817.

BORATI. **Psiquiatria Da Infância E Da Adolescência:Cuidado Multidisciplinar**. Barueri, Sp, 1-14. 2016.

BRAUNSCHWEIG, D., ASHWOOD, P., KRAKOWIAK, P., HERTZ-PICCIOTTO, I., HANSEN, R., CROEN, L. A., PESSAH, I. N., & VAN DE WATER, J. (2008). Autism: Maternally Derived Antibodies Specific For Fetal Brain Proteins. **Neurotoxicology**, 29(2), 226-231. <https://doi.org/10.1016/j.Neuro.2007.10.010>

BRIMBERG, L., SADIQ, A., GREGERSEN, P. K., & DIAMOND, B. (2013). Brain-Reactive Igg Correlates With Autoimmunity In Mothers Of A Child With An Autism Spectrum Disorder. **Molecular Psychiatry**, 18(11), 1171-1177. <https://doi.org/10.1038/Mp.2013.101>

CHOI, G.B.; YIM, Y.S.; WONG, H.; KIM, S.; KIM, H.; KIM, S.V.; HOEFFER, C.A.; LITTMAN, D.R.; HUH, J.R. The Maternal Interleukin-17a Pathway In Mice Promotes Autism-Like Phenotypes In

Offspring. **Science** (N. Y.) 2016, 351, 933-939. [Crossref] [Pubmed]

ESTES, M. L., & MCALLISTER, A. K. (2015). Immune Mediators In The Brain And Peripheral Tissues In Autism Spectrum Disorder. **Nature Reviews. Neuroscience**, 16(8), 469-486. <https://doi.org/10.1038/Nrn3978>

ENSTROM, A. M., ONORE, C. E., VAN DE WATER, J. A., & ASHWOOD, P. (2010a). Cytokine Dysregulation In Autism Spectrum Disorders (Asd): Possible Role Of The Environment. **Brain Behavior. Immun**, 24, 67-81.

FERNÁNDEZ DE COSSÍO, L.; GUZMÁN, A.; VAN DER VELDT, S.; LUHESHI GN. Prenatal Infection Leads To Asd-Like Behavior And Altered Synaptic Pruning In The Mouse Offspring. **Brain Behavior Immunological**, V. 9, N. 63, P. 88-98, 2017. Doi: 10.1016/J.Bbi.2016.09.028. Pmid: 27697456.

FOX, E.; AMARAL, D.; VAN DE WATER, J. Maternal And Fetal Antibrain Antibodies In Development And Disease. **Dev. Neurobiol.** 2012, 72, 1327-1334. [Crossref] [Pubmed]

FOX-EDMISTON, E.; VAN DE WATER, J. Anticorpos Maternos Anti-Igg Cerebral Fetal E Transtorno Do Espectro Do Autismo, Conhecimento Atual E Suas Implicações Para Possíveis Terapias. **Cns Drugs** 2015, 29, 715-724. [Crossref]

FU, B.; WEI, H. Decidual Natural Killer Cells And The Immune Microenvironment At The Maternal-Fetal Interface. **Sci. China Life Sci.** 2016, 59, 1224-1231. [Crossref] [Pubmed].

FUJITANI M, MIYAJIMA H, OTANI Y AND LIU X (2022) Maternal And Adult Interleukin-17a Exposure And Autism Spectrum Disorder. **Front. Psychiatry** 13:836181. Doi: 10.3389/Fpsyt.2022.836181

GIRARD, S.; TREMBLAY, L.; LEPAGE, M.; SÉBIRE, G. Il-1 Receptor Antagonist Protects Against Placental And Neurodevelopmental Defects Induced By Maternal Inflammation. **J. Immunol.** 2010, 184, 3997-4005.

GUMUSOGLU, S.B., HING, B.W.Q., CHILUKURI, A.S.S. Et Al. Chronic Maternal Interleukin-17 And Autism-Related Cortical Gene Expression, Neurobiology, And Behavior. **Neuropsychopharmacol.** 45, 1008-1017 (2020). <https://doi.org/10.1038/S41386-020-0640-0>

GOLSE, B., & ROBEL, L. (2009). Pour **Une Approche Intégrative De L'autisme Infantile : Le Lobe Temporal Supérieur Entre Neurosciences Et Psychanalyse**. *Bulletin De L'academie Nationale De Medecine*, 193(2), 307-313. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)32584-1](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)32584-1)

LAI, M. LOMBARDO, M. V. BARON-COHEN, S. Autism. **The Lancet**, 2014. 896-910.

LEÓN-JUÁREZ, M., MARTÍNEZ-CASTILLO, M., GONZÁLEZ-GARCÍA, L. D., HELGUERA-REPETTO, A. C., ZAGA-CLAVELLINA, V., GARCÍA-CORDERO, J., FLORES-PLIEGO, A., HERRERA-SALAZAR, A., VÁZQUEZ-MARTÍNEZ, E. R., & REYES-MUÑOZ, E. (2017). Cellular And Molecular Mechanisms Of Viral Infection In The Human Placenta. **Pathogens And Disease**, 75(7). <https://doi.org/10.1093/Femspd/Ftx093>

MAYER, GENE. Immunology - Chapter Four: **Immunoglobulins - Structure And Function**. In: *Immunology - Male Et Al.* 2010.

MEAD J, ASHWOOD P: **Evidence Supporting An Altered Immune Response** In *Asd. Immunol Lett* 2015;163:49–55.

DANIEL MAJERCZYK, ELIZABETH G. AYAD, KARI L. BREWTON, PICHRASMEI SAING, PETER C. HART; Systemic Maternal Inflammation Promotes Asd Via Il-6 And Ifn-. **Biosci Rep** 30 November 2022; 42 (11): Bsr20220713. Doi: <https://doi.org/10.1042/Bsr20220713>.

ROSSIGNOL, D.A.; FRYE, R.E. A Systematic Review And Meta-Analysis Of Immunoglobulin G Abnormalities And The Therapeutic Use Of Intravenous Immunoglobulins (Ivlg) In Autism Spectrum Disorder. **J. Pers. Med.** 2021, 11, 488. <https://doi.org/10.3390/jpm11060488>.

SUZUKI, K.; MATSUZAKI, H.; IWATA, K.; KAMENO, Y.; SHIMMURA, C.; KAWAI, S.; YOSHIHARA, Y.; WAKUDA, T.; TAKEBAYASHI, K.; TAKAGAI, S.; Et Al. Plasma Cytokine Profiles In Subjects With High-Functioning Autism Spectrum Disorders. **Plos One** 2011, 6, E20470. [Crossref] [PubMed]

MAENNER, M. J.; SHAW, K. A.; BAKIAN, A.V; BILDER, D. Et Al. Prevalence And Characteristics Of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years Autism And Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. **Mmwr Surveillance Summaries**, V. 72, N. 2, P. 1–14, 2023.

MATTA S. M.; HILL-YARDIN, E. L.; CRACK, P. J. The Influence Of Neuroinflammation In Autism Spectrum Disorder. **Brain Behavior Immunological**, V. 7, N. 79, P. 75-90, 2019.

MINAKOVA, E., & WARNER, B. B. (2018). Maternal Immune Activation; Central Nervous System Development And Behavioral Phenotypes. **Birth Defects Res**, 110, 1539–1550.

PETRELLI, F.; PUCCI, L.; BEZZI, P. Astrocytes And Microglia And Their Potential Link With Autism Spectrum Disorders. **Front Cell Neuroscience**, V.10, N. 2, P. 40-49, 2016

SUZUKI, K., MATSUZAKI, H., IWATA, K., KAMENO, Y., SHIMMURA, C., KAWAI, S., YOSHIHARA, Y., WAKUDA, T., TAKEBAYASHI, K., TAKAGAI, S., MATSUMOTO, K., TSUCHIYA, K. J., IWATA, Y., NAKAMURA, K., TSUJII, M., SUGIYAMA, T., & MORI, N. (2011). Plasma Cytokine Profiles In Subjects With High-Functioning Autism Spectrum Disorders. **Plos One**, 6(5), E20470. <https://doi.org/10.1371/Journal.Pone.0020470>

VEERASAMMY, S., VAN STEENWINCKEL, J., LE CHARPENTIER, T., SEO, J. H., FLEISS, B., GRESSENS, P., & LEVISON, S.W. (2020). Perinatal Il-1 β -Induced Inflammation Suppresses Tbr2+ Intermediate Progenitor Cell Proliferation In The Developing Hippocampus Accompanied By Long-Term Behavioral Deficits. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, 7(100106), 100106. <https://doi.org/10.1016/J.Bbih.2020.100106>

WARREN, R., ODELL, J., WARREN, W., BURGER, R., MACIULIS, A., DANIELS, W., & TORRES, A. (1996). Strong Association Of The Third Hypervariable Region Of Hla-Dr Beta 1 With Autism. **Journal Of Neuroimmunology**, 67 2, 97-102 .

ZERBO, O.; QIAN, Y.; YOSHIDA, C.; GREYER, J.K.; VAN DE WATER, J.; CROEN, L.A. Maternal Infection During Pregnancy And Autism Spectrum Disorders. **J. Autism Dev. Disord.** 2015, 45, 4015-4025. [Crossref]

ZENCLUSSEN, A. C. (2006). **Regulatory T Cells In Pregnancy** (Células T Reguladoras Na Gravidez). Springer Semin. Springer Semin. Immunopathol, 28, 31–39.

Recebido em 15 de dezembro de 2023.
Aceito em 23 de setembro de 2024.